Familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie, neonataler schwerer Hyperparathyreoidismus und autosomal dominante Hypokalziämie

Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Alle oben angeführten Erkrankungen (FHH1, NSHPT, ADH) können durch Mutationen im Kalzium-Sensing-Rezeptor (CaSR) hervorgerufen werden. Der CaSR ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der hauptsächlich in den Hauptzellen der Nebenschilddrüse, in den Tubuluszellen der Niere und in den C-Zellen der Schilddrüse exprimiert wird und für die Regulation des extrazellulären Kalziumspiegels verantwortlich zeichnet. Zwischen Serumkalzium- und Parathormonkonzentration besteht eine inverse Korrelation, indem auf eine Erhöhung des Kalziums eine Abnahme der Parathormonsekretion erfolgt und vice versa.

Rezente Untersuchungen zeigen, dass der CaSR, der auch in einer Vielzahl anderer Gewebe exprimiert wird, nicht nur eine Funktion im Kalziumstoffwechsel im eigentlichen Sinn hat, sondern ihm auch im Rahmen unterschiedlicher biologischer Prozesse (Proliferation, Apoptose, etc.) eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Tumoren, deren Metastasierung oder bei kardiovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen zukommt. Der CaSR wurde 1993 von

E. Brown kloniert [1], und im identen Jahr zeigten Pollak et al. [2], dass Mutationen dieses am Chromosom 3q21.1 lokalisierten Rezeptors sowohl zu FHH1 wie auch ADH führen können.

Die familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie 1 (FHH1; OMIM 145 980) ist gekennzeichnet durch eine meist mild erhöhte Kalziumkonzentration (<3,0 mmol/L) im Blut, eine Hypokalziurie, eine normale bis leicht erhöhte Parathormon(PTH)-Konzentration und manchmal eine milde Hypermagnesiämie. Verursacht wird diese autosomal dominant vererbte Störung des Kalziumstoffwechsels durch heterozygote inaktivierende Mutationen im Kalzium-Sensing-Rezeptor (CaSR).

Die familiären hypokalziurischen Hyperkalziämien des Typs 2 und des Typs 3 (FHH2; OMIM 145 981, FHH3; OMIM 600 740) sind von der FHH1 biochemisch und klinisch schwer differenzierbar, werden allerdings durch heterozygote Mutationen im GNA11- (FHH2) bzw. im AP2S1-Gen (FHH3), beide am Chromosom 19 lokalisiert, hervorgerufen.

Neonataler schwerer Hyperparathyreoidismus (NSHPT; OMIM 239 200) wird zumeist durch homozygote bzw. compound heterozygote inaktivierende CaSR-Mutationen hervorgerufen (autosomal rezessiver Erbgang) und muss aufgrund einer lebensbedrohenden Hyperkalziämie innerhalb der ersten Lebenstage umgehend mittels einer totalen Parathyreoidektomie behandelt werden.

Bei der autosomal dominanten Hypokalziämie (ADH; OMIM 601198), die durch heterozygote aktivierende („gain of function“) CaSR-Mutationen hervorgerufen wird, ist die Kalziumkonzentration im Blut erniedrigt (liegt zwischen 1,5 und 2 mmol/L), während sich die PTH-Konzentrationen im Normbereich befinden.

Symptomatik und Diagnostik

FHH1-Patienten weisen von Geburt an eine milde Hyperkalziämie auf. Einzelne Patienten leiden an Chondrokalzinose, Gallensteinen oder Pankreatitis, während der Großteil häufig lange Zeit keine oder nur sehr milde klinische Symptome (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gelenksbeschwerden) aufweist, sodass die Erkrankung oft erst im Rahmen anderer Untersuchungen durch routinemäßige Kalziumbestimmungen „biochemisch“ diagnostiziert wird. Die PTH-Spiegel sind inadäquat normal, bei ca. 10–20 % der Patienten sogar erhöht. Charakteristisch für eine FHH1 ist bei einem Großteil der Patienten auch eine erniedrigte (<0,01) Ca⁺⁺/Kreatinin-Clearance-Ratio, die eine Sensitivität für die FHH von 85 %, eine Spezifität von 88 % bzw. einen positiven prädiktiven Wert von 85 % aufweist und als Screeningtest verwendet wird.

NSHPT imponiert bereits in den ersten Lebenstagen durch stark erhöhte Serumkalziumspiegel (>3,5 mmol/L) und ein ebenfalls stark (5- bis 10-fach) erhöh-

Der Beitrag wurde mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt aus dem „Genetischen Alphabet“ der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES), <http://www.oeges.at/molekulargenetik/>

Tab. 1 Übersicht über CaSR-Mutationen (pathogene Varianten), die assoziierte Erkrankung und den Vererbungsmodus

Abnormalität/Erkrankung	Genotyp	Vererbung	Serum-Ca ²⁺	Harn-Ca ²⁺
<i>Loss-of-function-Mutationen</i>				
Familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie (FHH)	Het	AD	↑	↓
Neonataler schwerer Hyperparathyreoidismus (NSHPT)	Homo, comp. het	AR	↑↑	↓, ↑ oder ↓
Primärer Hyperparathyreoidismus (PHPT)	Homo oder het	AD	↑	↓ oder ↑
<i>Gain-of-function-Mutationen</i>				
Autosomal dominante Hypokalziämie (ADH)	Het	AD	↓	↓ oder ↑
Bartter-Syndrom Typ 5	Het	AD	↓	↓ oder ↑
<i>CaSR-Autoantikörper</i>				
Autoimmune hypokalziurische Hyperkalziämie (AHH)	↓	–	↑	↓
Autoimmuner Hypoparathyreoidismus (AH)	↓	–	↓	Unbekannt

AP2S1 „Adaptor related protein complex 2 subunit sigma 1“, *GNA11* „Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha 11“, *OMIM* „Online mendelian inheritance in man“, *PTH* Parathormon

tes Parathormon. Weiters leiden die Kinder unter Atemnot (Thoraxdeformation), Muskelhypotonie, mangelhafter Mineralisation der Knochen und daraus folgend an schweren Deformationen der Knochen und multiplen Knochenbrüchen. Eine intensivierte Therapie bzw. eine totale Parathyreoidektomie ist daher unvermeidbar.

ADH: Klinisches Erscheinungsbild und Erkrankungsalter sind abhängig vom Ausmaß der Hypokalziämie sehr unterschiedlich. Während viele Patienten aufgrund ihrer klinischen Symptombefreiheit oft zufällig diagnostiziert werden, gibt es auch Patienten, die gelegentlich unter Krämpfen, Asthenie oder Parästhesien leiden, oder Patienten mit schwer zu kontrollierenden, rezidivierenden Krampfanfällen. Die PTH-Serumwerte sind üblicherweise im niedrigen Normalbereich. Häufig beobachtet werden auch eine Hyperphosphatämie, Hypomagnesiämie und Hypermagnesiurie.

Fälle von AD-Hypokalziämie mit den klassischen Merkmalen des Bartter-Syndroms werden als *Bartter-Syndrom Typ 5* bezeichnet. Die Prävalenz ist unbekannt, jedoch ist die Erkrankung wahrscheinlich unterdiagnostiziert, da die Hypokalziämie symptomfrei bleiben kann.

Genetische Diagnostik

Vererbung und Häufigkeit

Der FHH1 (OMIM 145980), die autosomal dominant vererbt wird, liegen inaktivierende („loss of function“) Keimbahn-

mutationen (pathogene Varianten) des Kalzium-Sensing-Rezeptors (*CaSR*) zugrunde, wobei die Penetranz bei 100 % liegt. Die Erfahrung zeigt, dass *CaSR*-Mutationen in ca. 1–7 % der Patienten mit der Zuweisungsdiagnose primärer Hyperparathyreoidismus detektiert werden, ebenso wie in ca. 20 % der Patienten, bei denen nach Parathyreoidektomie ein Rezidiv auftritt. Pathogene *CaSR*-Varianten sind in ca. 65 % der Familien mit FHH und in 10 % der Familien mit FIH (familiärem isoliertem Hyperparathyreoidismus) nachweisbar. Bereits wenn ein Allel von einer *CaSR*-Keimbahnmutation betroffen ist, führt dies zur Erkrankung (autosomal dominanter Erbgang).

Autosomal dominant ist auch der Erbgang bei FHH2, FHH3, ADH und Bartter-Syndrom Typ 5, während beim NSHPT meist ein autosomal rezessiver Erbgang (jedes der beiden Allele muss von einer Mutation betroffen sein, damit die Erkrankung manifest wird) vorliegt. Bei der FHH1 und NSHPT liegen inaktivierende, bei ADH und Bartter-Syndrom Typ 5 aktivierende Mutationen des *CaSR* vor.

Eine Übersicht über *CaSR*-Mutationen (pathogene Varianten), die assoziierte Erkrankung und den Vererbungsmodus findet sich in **Tab. 1**.

Indikationen für eine molekulargenetische FHH1-Diagnostik

Hauptzweck des genetischen Tests ist die Differenzialdiagnose zwischen FHH

und primärem Hyperparathyreoidismus (Adenom der Parathyreoiden), um bei *CaSR*- bzw. *GNA11*- und *AP2S1*-Mutationsträgern (ca. 20 % der FHH-Patienten ohne *CaSR*-Mutation haben eine *AP2S1*-Mutation [FHH3]) eine unnötige Operation zu vermeiden, da diese Patienten nicht von einer Parathyreoidektomie profitieren. In einzelnen Fällen können eine FHH1 (mit *CaSR*-Mutation) und ein primärer Hyperparathyreoidismus, gekennzeichnet durch ein Adenom einer Parathyreoiden, auch parallel vorkommen, sodass bei auch positivem Mutationsnachweis bei typischer Symptomatik eine Parathyreoidektomie in Erwägung gezogen werden muss.

CaSR-Genotypisierung ist indiziert bei

- Indexpatienten mit
 - (milder) Hyperkalziämie,
 - inadäquat hohem Parathormon,
 - niedriger Ca⁺⁺-/Kreatinin-Clearance,
 - keinem Nachweis eines Nebenschilddrüsenadenoms in Ultraschall oder MIBI-Szintigraphie,
 - positiver FHH-Familienanamnese,
 - rezidivierender Hyperkalziämie nach Parathyreoidektomie,
- Verwandten 1. Grades einer Person, die eine *CaSR*-Mutation aufweist.

Genetische Beratung und Implikationen bei genetischer FHH-Diagnostik

Bevor eine humangenetische Analyse durch einen zuständigen, einschlägigen Facharzt veranlasst und im Labor durchgeführt werden kann, sind die Patienten entsprechend aufzuklären und zu beraten. Diese humangenetische Beratung muss dokumentiert werden, und die Patienten haben der Analyse schriftlich zuzustimmen. Das Ergebnis der genetischen Analyse muss in schriftlicher

Form mitgeteilt und mit einer genetischen Beratung abgeschlossen werden. Die Patienten können die Durchführung der humangenetischen Analyse bzw. die Mitteilung des Ergebnisses zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Nachweis einer CaSR-Mutation

- Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose,
- Vermeidung unnötiger Parathyreoidektomien,

- prüfen, ob Symptomatik und Mutationen in der Familie kosegregieren.

Keine CaSR-Mutation nachweisbar

- Es liegt keine FHH1 vor.
- Der für FHH kausale Gendefekt liegt in einem anderen Gen vor (*GNA11* – FHH2; *AP2S1* – FHH3).
- Die verwendete Analysenmethode detektiert nur bereits bekannte und/oder nicht alle Arten von Mutationen, bzw. es wurden nicht alle Bereiche des Gens untersucht.

Hier steht eine Anzeige.

- Es liegen in der Patienten-DNA seltene Polymorphismen vor, die dazu führen, dass ein Allel nicht amplifiziert und daher die entsprechende Mutation nicht detektiert werden kann.

Genetischer Befund: Methodik, Inhalt, Interpretation

Standard-Genanalyse ist die Sequenzanalyse der kodierenden Exons (Exon 2–7) des CaSR-Gens, wobei es sich bei den detektierten pathogenen Varianten (Mutationen) meist um sogenannte Missense-Mutationen handelt, die zu einem Aminosäureaustausch führen.

Das CaSR-Gen enthält sechs kodierende Exons (Exon 2–7) und kodiert einen aus 1078 Aminosäuren bestehenden Tyrosinkinase-Rezeptor, der in neuroendokrinen Zellen exprimiert wird. Bislang wurden mehr als 60 Mutationen in den verschiedenen Exons detektiert, sodass diese Exons nach der Isolierung genomischer DNA routinemäßig mittels PCR und nachfolgender Sequenzanalyse untersucht werden. Für die Analyse benötigtes Ausgangsmaterial sind 2–5 ml peripheres EDTA- oder Zitratblut (inklusive einer Einverständniserklärung der Patienten).

Da die meisten Patienten sogenannte private Mutationen haben, d.h. die Mutation wurde in anderen Patienten noch nicht beobachtet, gibt es sehr wenige Informationen betreffend der Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Von einer die Erkrankung verursachenden pathogenen Variante (Mutation) ist dann auszugehen, wenn die Mutation schon früher als mit der Krankheit assoziiert beschrieben worden ist, bzw. wenn eine Kosegregation der Variante mit der Erkrankung (z. B. in der entsprechenden Familie) vorliegt. FHH1 wird autosomal dominant vererbt, sodass Kinder eines erkrankten Elternteiles die CaSR-Mutation mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit erben und dann ebenfalls „erkranken“.

Pathogene CaSR-Varianten (Mutationen) wurden auch mit anderen Erkrankungen wie chronischer Pankreatitis oder idiopathischer Epilepsie in Zusammenhang gebracht.

Inwiefern häufige benigne Varianten (Polymorphismen) wie *p.Ala986Ser*, *p.Arg990Gly* oder *p.Gln1011Glu* signifikant den Serumkalziumspiegel beeinflussen, wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert.

Weitere Informationen über genetische Analysen in Österreich bekommen Sie unter anderem über folgenden Link: www.oeges.at (Molekulare Endokrinologie).

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. DI Dr. S. Baumgartner-Parzer
Klinische Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
sabina.baumgartner-parzer@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Baumgartner-Parzer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O et al (1993) Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366(6455):575–580
2. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B et al (1993) Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75(7):1297–1303

Weiterführende Literatur

3. Glaudo M, Letz S, Quinkler M, Bogner U, Elbelt U, Strasburger CJ et al (2016) Heterozygous inactivating CaSR mutations causing neonatal hyperparathyroidism: function, inheritance and phenotype. *Eur J Endocrinol* 175(5):421–431

4. Marx SJ, Stock JL, Attie MF, Downs RW Jr, Gardner DG, Brown EM, Spiegel AM, Doppman JL, Brennan MF (1980) Familial hypocalciuric hypercalcemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med* 92(3):351–356
5. Nesbit MA, Hannan FM, Babinsky VN et al (2013) Mutations affecting G-protein subunit α_{11} in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 368:2476–2486
6. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA et al (2013) Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet* 45:93–97
7. Raue F, Haag C, Schulze E, Frank-Raue K (2009) Familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie – aktuelle Diagnostik und Therapie. *J Miner Stoffwechs* 16(2):80–83
8. Raue F, Pichl J, Dörr HG, Schnabel D, Heidemann P, Hammern G et al (2011) Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia – a German survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75(6):760–765
9. Wolf P, Kršák M, Winhofer Y, Anderwald CH, Zwettler E, Just Kukurová I, Gessl A, Trattning S, Luger A, Baumgartner-Parzer S, Krebs M (2014) Cardiometabolic phenotyping of patients with familial hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 99(9):E1721–E1726

Hier steht eine Anzeige.