

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Familiäre hypokalziurische
Hyperkalziämie - aktuelle
Diagnostik und Therapie**

Raue F, Haag C, Schulze E
Frank-Raue K

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*
2009; 16 (2), 80-83

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie – aktuelle Diagnostik und Therapie

F. Raue, C. Haag, E. Schulze, K. Frank-Raue

Kurzfassung: Die familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie (FHH) ist ein autosomal dominant vererbtes Leiden, bedingt durch eine heterozygote inaktivierende Mutation im Kalzium-sensing-Rezeptor (CaSR) mit lebenslang bestehender Hyperkalziämie und relativer Hypokalziurie. Das Parathormon ist inadäquat hoch, gemessen am Kalzium als Ausdruck der PTH-Resistenz. Der Phänotyp ist asymptomatisch, selten findet man Nierensteine. Der Schlüssel zur Diagnose ist der Kalzium/Kreatininclearance-Quotient unter 0,01. Patienten mit FHH werden gelegentlich als Patienten mit asymptomatischem primärem Hyperparathyroidismus (pHpt) feldiagnostiziert und parathyroid-ektomiert, der Serum-Kalziumspiegel bleibt jedoch erhöht. Die molekulargenetische Analyse des

CaSR erlaubt die wichtige Differentialdiagnose zum pHpt. Das seltene und lebensbedrohliche Syndrom des neonatalen schweren Hyperparathyroidismus (NSHPT) mit ausgeprägter Hyperkalziämie ist durch eine homozygote Mutation im CaSR bedingt und bedarf einer notfallmäßigen totalen Parathyreoidektomie.

Abstract: Familial Hypocalciuric Hypercalcemia – Current Diagnostics and Therapy.

Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) is an autosomal dominant inherited disease with inactivating mutations in the calcium-sensing receptor (CaSR) and lifelong high penetrance for mild hypercalcemia and relative hypocalciuria. Parathyroid hormone is inappropriate high for the elevated

calcium, which reflects parathyroid resistance. The phenotype is mainly asymptomatic, kidney stones occur rarely. The diagnostic key in FHH is the low calcium/creatinine clearance below 0.01. Patients with FHH are potentially misdiagnosed as having asymptomatic primary hyperparathyroidism (pHpt) and may have parathyroidectomy, which does not correct the hypercalcemia. Molecular genetic analysis of the CaSR offers a valuable supplement to the differential diagnosis of pHpt. The rare and life-threatening syndrome of neonatal severe hyperparathyroidism (NSHPT) with severe hypercalcemia is usually caused by homozygous mutations of the CaSR and has to be treated by urgent total parathyroidectomy. **J Miner Stoffwechs 2009; 16 (2): 80–83.**

■ Einleitung

Die familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie (FHH) ist ein autosomal dominant vererbbares Leiden mit heterozygotem Defekt im Kalzium-sensing-Rezeptorgen (CaSR), das in den meisten Fällen benigne verläuft und meist auch keiner spezifischen Therapie bedarf. Der Gendefekt führt zu einer Inaktivierung des Rezeptors mit der Folge einer seit Geburt nachweisbaren Hyperkalziämie, einer Hypokalziurie und einem inadäquat hohen Parathormon- (PTH-) Spiegel [1–4]. Bei homozygoter Mutation entwickelt sich in den ersten Lebenstagen ein neonataler schwerer Hyperparathyroidismus (NSHPT) [5, 6].

■ Physiologie und Pathophysiologie des Kalzium-sensing-Rezeptors

Der CaSR wird in zahlreichen Zellen und Organen exprimiert: den Nebenschilddrüsenzellen, der Niere, den Osteoklasten, den C-Zellen, in manchen Teilen des Gehirns und im Dünndarm. Einer seiner wichtigen Funktionen ist die Regulation des extrazellulären Kalziumspiegels via Nebenschilddrüse und Niere [7]. Die Bedeutung des Rezeptors in den anderen Organen ist noch nicht gesichert. Zwischen Parathormon- (PTH-) Spiegel und Serum-Kalzium besteht eine inverse Korrelation, steigende Serum-Kalziumspiegel werden mit einer Abnahme der PTH-Sekretion beantwortet und umgekehrt. Diese negative Korrelation lässt sich als sigmoidale Kurve mit einem Wendepunkt („set point“ = Kalzium und PTH im Gleichgewicht) darstellen (Abb. 1) [8]. Der CaSR ist das entscheidende Stellglied im Regelkreis. Er erfasst die extrazelluläre Kalziumkonzentration und reguliert über den intrazellulären Anteil des

Rezeptors und weiter über intrazelluläre Signalwege die PTH-Sekretion innerhalb von Minuten. Das Parathormon aktiviert die Osteoklasten mit Kalziumeinstrom aus dem Knochen und führt an der Niere zu einer vermehrten Resorption von Kalzium, der Serum-Kalziumspiegel steigt wieder an, die PTH-Sekretion sinkt (selbstlimitierende negative Rückkoppelung).

Durch die inaktivierende Mutation bei der FHH wird der CaSR unempfindlich gegenüber dem Serum-Kalzium, ein höherer Kalziumspiegel ist notwendig, um den entsprechenden Stimulus für die PTH-Sekretion zu erzeugen. Der „set point“ der negativen Rückkoppelung ist nach rechts verschoben. Es resultiert eine Hyperkalziämie bei normalen oder gelegentlich leicht erhöhten PTH-Spiegeln. Je nach Mutation ist die Hyperkalziämie nur marginal bis ausgeprägt.

Darüber hinaus reguliert der CaSR an der Niere auch unabhängig vom PTH-Effekt die Kalziumausscheidung, er befindet sich an der basolateralen Wand der Tubuluszelle des dicken aufsteigenden Teils der Henle'schen Schleife und reguliert

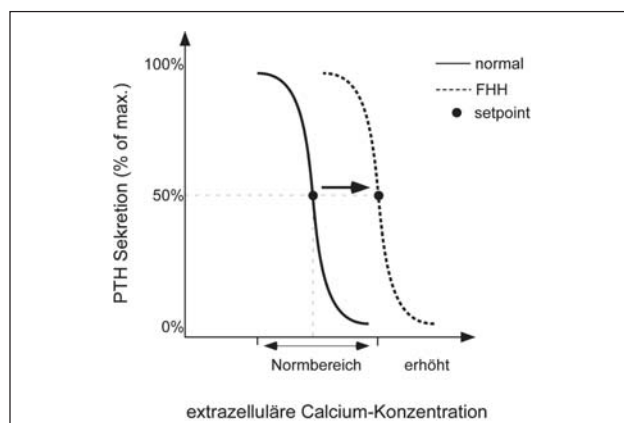


Abbildung 1: Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen extrazellulärem Kalzium und Parathormon-Sekretion aus den Nebenschilddrüsen bei normalem CaSR (—) und mit einer inhibierenden Mutation (rechtsverschobene sigmoidale Dosis-Wirkungskurve, ----).

Aus der Endokrinologisch-humangenetischen Gemeinschaftspraxis, Heidelberg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Friedhelm Raue, Endokrinologisch-humangenetische Gemeinschaftspraxis, D-69120 Heidelberg, Brückenstraße 21; E-Mail: friedhelm.raue@raue-endokrinologie.de

zusammen mit dem Na-K-2Cl-Kotransporter die Kalziumausscheidung. Eine Inaktivierung des Rezeptors durch eine Mutation führt zu einer vermehrten Kalziumresorption und somit zu einer verminderten Kalziumausscheidung trotz erhöhtem Serum-Kalziumspiegel. Parallel zum Kalzium wird auch der Serum-Magnesiumspiegel reguliert, dieser ist typischerweise bei der FHH ebenfalls erhöht. Diese unabhängig vom PTH fortbestehende Kalziumregulationsstörung erklärt auch, warum nach fälschlicherweise durchgeführter Parathyreoidektomie von Patienten mit FFH die Hyperkalziämie und Hypokalziurie persistieren.

■ Struktur und Funktion des Kalzium-sensing-Rezeptor-Defektes

Das Gen des CaSR befindet sich auf Chromosom 3q21.1 und kodiert für einen 1078 Aminosäuren großen Membranproteinrezeptor mit einem extrazellulären, einem transmembranösen und einem intrazellulären Anteil (Abb. 2). Der CaSR gehört zur Super-Familie der siebenmal die Membran durchziehenden G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Der extrazelluläre Anteil hat eine Bindungsstelle, die Kalzium und andere Ionen und Substanzen (Magnesium, Barium, Strontium, Gadolinium, Lantan, Neomycin, Protamin) erfassen kann [9]. Durch Bindung des Liganden kommt es zu einer Dimerisierung von zwei Rezeptoren mit anschließender Aktivierung des intrazellulären Anteils über verschiedene G-Proteine, Kinasen und Phospholipasen A2, Cn und D sowie zu einer Hemmung der PTH-Freisetzung aus der Nebenschilddrüse.

Über 60 verschiedene inaktivierende Mutationen des CaSR sind in den letzten 15 Jahren seit der Erstbeschreibung 1993 beschrieben worden. Die meisten sind heterozygote Punktmutationen, die zu einer falschen Aminosäure oder zum Abbruch der Sequenz und damit zu verkürzten Proteinen führen. Die Mutationen finden sich besonders im Aspartat- und Gluta-

mat-reichen, negativ geladenen, extrazellulären Anteil (Codon 39–300) der Bindungsregion für Kalzium und verschlechtern dadurch die Bindungsfähigkeit. Dies lässt sich im In-vitro-Bioassay nachweisen. Eine höhere Konzentration an extrazellulärem Kalzium ist nötig, um eine vergleichbare IP₃-Produktion oder einen Anstieg des intrazellulären Kalziums in HEK-293-Zellen mit mutiertem CaSR zu generieren, im Vergleich mit Zellen, die den Wildtyp des CaSR tragen [10]. Der „set point“ ist nach rechts verschoben.

In wenigen Familien wurde ein FHH-ähnliches Syndrom beschrieben, das keine Mutationen im CaSR-Gen auf Chromosom 3, jedoch Assoziationen zum kurzen oder langen Arm des Chromosom 19 aufwies [11].

■ Klinik und Diagnostik der familiären hypokalziurischen Hyperkalziämie

Für gewöhnlich sind Patienten mit FHH klinisch unauffällig, die leichte Hyperkalziämie kann zu funktionellen Beschwerden wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gelenksbeschwerden führen. Meist ist die Hyperkalziämie ein Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung. In einigen Familien ist jedoch ein ausgeprägter Phänotyp vorhanden, der mit Pankreatitis, Gallensteinen und Chondrokalzinose, selten auch mit Nierensteinen einhergeht und vom primären Hyperparathyreoidismus nur schwer abzugrenzen ist [12, 13]. Die Serum-Kalziumspiegel sind seit Geburt konstant erhöht und ändern sich im Laufe des Lebens nur wenig.

Die seltene schwere Verlaufsform des NSHPT, die mit einer lebensbedrohlichen Hyperkalziämie und eindeutig erhöhten PTH-Spiegeln in den ersten Lebenstagen einhergeht, hat ihre Ursache in einer homozygot auftretenden Mutation des CaSR oder bei heterozygoter Mutation mit einem dominant negativen Effekt, bei dem der mutierte Rezeptor mit dem Wildtyp dimerisiert (Heterodimer). Neugeborene mit NSHPT haben eine deutlich ausgeprägte Hyperkalziämie, der Knochen ist betroffen, es kann zu Rippendeformitäten mit respiratorischer Insuffizienz kommen, diese Kinder profitieren im Gegensatz zu FHH-Patienten von der Exstirpation der vergrößerten Nebenschilddrüsen (Hyperplasie).

Laborbefunde (Tab. 1)

Bei der FHH ist der Serum-Kalziumspiegel im oberen Normbereich bis leicht erhöht (2,6 bis 2,8 mmol/l), selten bis 3,5 mmol/l [1, 2] bei einem PTH im oberen Normbereich bzw. leicht erhöht (inadäquat erhöht), der Magnesiumspiegel ist ebenfalls leicht erhöht [14]. Zwischen Serum-Kalzium und PTH findet sich bei den verschiedenen Mutationen eine positive Korrelation [15]. Ein Vitamin-D-Mangel kann das Bild verfälschen im Sinne eines pHPT, mit deutlich erhöhten PTH-Werten, die sich nach Vitamin-D-Gabe bei persistierend erhöhtem Kalzium nahezu normalisierten [16]. Die Hyperkalziämie findet man seit Geburt, meist ohne eine Symptomatik. Richtungsweisend ist die absolut oder relativ erniedrigte Kalziumausscheidung im Urin. Dazu ist es notwendig, einen 24-Stunden-Urin zu sammeln und sowohl die Kalziumclearance als auch die Kreatininclearance zu bestimmen:

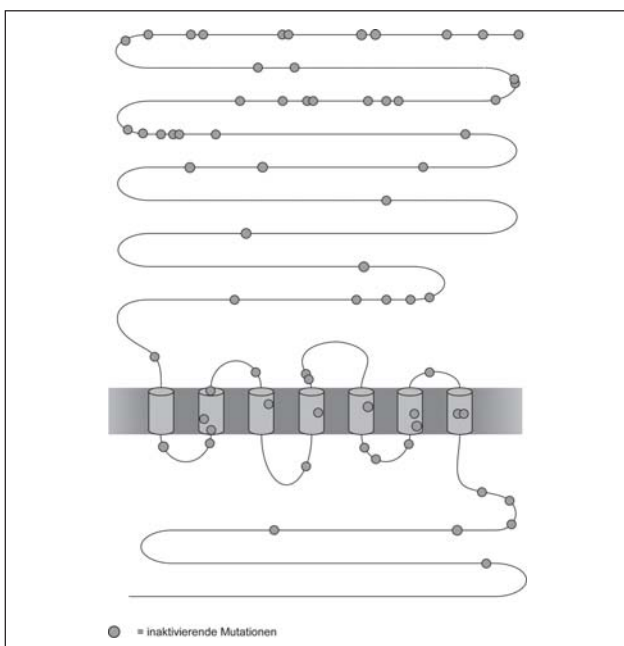


Abbildung 2: CaSR-Protein an der Zellmembran, Lage der inaktivierenden Mutationen

Tabelle 1: Klinische und Labor-Befunde bei Patienten mit FHH, NSHPT und pHPT

Parameter	FHH	NSHPT	pHPT
Alter bei Manifestation	Geburt	Geburt	meist > 40 Jahre
Serum-Kalzium	erhöht	stark erhöht	erhöht bis stark erhöht
Serum-Magnesium	normal bis leicht erhöht	erhöht	normal
Serum-Phosphat	normal bis leicht erhöht	normal bis leicht erniedrigt	normal bis leicht erniedrigt
Serum-PTH	normal bis leicht erhöht	stark erhöht	erhöht
1,25(OH)2D3	normal		normal bis leicht erhöht
Urin-Kalzium	erniedrigt	relativ niedrig	normal bis erhöht
CaCl/CreaCl	< 0,01		> 0,01
Knochen	nicht beteiligt	schwere Deformierung	meist aktivierter Knochenstoffwechsel
CaSR-Mutation	heterozygot	gel. homozygot	keine
Therapie	keine	Parathyreoid-ektomie	Nebenschilddrüsen-OP

$$\text{Ca/Cr Clearance} = \frac{(\text{Urin Ca Konz.} \times \text{Serum Cr Konz.})}{(\text{Serum Ca Konz.} \times \text{Urin Cr Konz.})}$$

(alle Werte in mmol/L)

Der Quotient von Ca/Cr Clearance entspricht der fraktionierten Kalziumausscheidung. Ein erniedrigter Quotient unter 0,01 spricht für eine FHH.

Beim Vergleich von 165 Patienten mit FHH und 197 Patienten mit pHPT aus fünf großen Studien zeigte sich, dass ein Ca/Cr-Clearance-Quotient von < 0,01 eine Sensitivität für die FHH von 85 % und einer Spezifität von 88 % entsprechend einem positiven prädiktiven Wert von 85 % hat. Ein Wert von > 0,02 schließt eine FHH aus [17, 18]. In einzelnen Fällen wurde eine Hyperkalziurie mit FHH beobachtet [19, 20].

Eine ergänzende Familienuntersuchung mit Nachweis einer ähnlichen Laborkonstellation bei einem Verwandten ersten Grades spricht für eine FHH. Eine molekulargenetische Untersuchung des CaSR mit Nachweis einer entsprechenden Mutation erhärtet die Diagnose.

■ Differentialdiagnose familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie

Die differentialdiagnostische Abgrenzung einer FHH von einem asymptomatischen pHPT oder milden pHPT ist manchmal schwierig. Für eine FHH spricht:

1. der Nachweis einer Hyperkalziämie bei einem weiteren Familienmitglied, dies ist jedoch bei einer FHH mit De-novo-Mutation nicht zu erwarten. Differentialdiagnostisch ist bei familiärer Häufung auch an andere hereditäre Formen des pHPT zu denken.
2. die verminderte Kalziumausscheidung im Urin bzw. eine erniedrigte Kalzium/Kreatininclearance unter 0,01, jedoch ist dies nicht bei allen Patienten mit FHH nachweisbar [20]. Faktoren, die eine verringerte Kalziumausscheidung beim

pHPT bewirken, sind: kalziumarme Ernährung, Niereninsuffizienz, Vitamin-D-Mangel und Therapie mit Lithium oder Thiaziden,

3. keine Osteoporose, keine Nierensteine, jedoch wurden in seltenen Fällen von FHH auch Nierensteine beobachtet,
4. kein Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen im Ultraschall oder bei einer MIBI-Szintigraphie,
5. die erfolglose Nebenschilddrüsen-OP mit persistierender Hyperkalziämie, sie lässt sich in 23 % auf einen CaSR-Defekt zurückführen [15],
6. der Nachweis einer Mutation im CaSR-Gen.

Daneben wurden einzelne Patienten mit einer Mutation im CaSR beschrieben, die ein klassisches Bild des pHPT zeigten und durch Operation der Nebenschilddrüsen eine Normalisierung des Serum-Kalziumspiegels erreichten. Somit ist in jedem Einzelfall ein sorgfältiges Abwägen der Differentialdiagnose notwendig.

■ Therapie der familiären hypokalziurischen Hyperkalziämie

Die FHH ist eine benigne, meist asymptomatische Erkrankung und bedarf somit keiner Therapie. Eine Parathyreoidektomie sollte vermieden werden, da sie nicht zur Normalisierung der Hyperkalziämie führt. Die durch den inaktivierten CaSR hervorgerufene vermehrte Resorption von Kalzium aus dem Urin ist nicht PTH-abhängig. Bei manchen symptomatischen Patienten mit Chondrokalzinose oder Pankreatitis und erhöhtem PTH kann sich ein primärer Hyperparathyreoidismus entwickelt haben, hier ist eine Parathyreoidektomie ggf. angebracht. Das Gleiche gilt auch bei Säuglingen mit der lebensbedrohlichen NSHPT, die nur durch eine Parathyreoidektomie zu retten sind. Bis auf diese seltenen klinischen Varianten ist eine Therapie nicht notwendig. Kalziummimetika – Substanzen, die den CaSR aktivieren können – werden mit Erfolg beim sekundären Hyperparathyreoidismus zur Reduktion der PTH-Sekretion eingesetzt und könnten aus theoretischen Überlegungen bei symptomatischen Patienten mit FHH sinnvoll sein. Eine entsprechende Beobachtung wurde mitgeteilt: Bei einem Patienten mit ausgeprägter FHH (Nachweis einer CaSR-Mutation Phe809Leu), einer deutlichen Hyperkalziämie und PTH-Erhöhung mit Psychose und Osteoporose führte die Gabe von Cinacalcet (morgens 30, abends 60 mg) zu einer schnellen Normalisierung der Biochemie und Besserung der Klinik [21–23].

■ Relevanz für die Praxis

- Differentialdiagnostisch muss bei mildem pHPT oder postoperativ persistierendem pHPT an das Syndrom der familiären hypokalziurischen Hyperkalziämie (FHH) gedacht werden.
- Die FHH ist gekennzeichnet durch eine milde Hyperkalziämie, inadäquat hohes PTH und eine verminderte Kalziumausscheidung im Urin.
- Beweisend für eine FHH ist der molekulargenetische Nachweis einer Mutation im Kalzium-sensing Rezeptor.

Schlussfolgerung

Das seltene Krankheitsbild der FHH sollte bei allen Patienten mit asymptomatischem pHPT differentialdiagnostisch berücksichtigt werden, da eine Parathyreoidektomie bei der FHH nicht hilfreich ist, die Hyperkalziämie persistiert. Daher sollten auch Patienten mit vermeintlichem persistierendem pHPT auf eine FHH untersucht werden. Richtungsweisend ist eine verminderte Kalziumausscheidung im Urin, beweisend für eine FHH der Nachweis einer Mutation im CaSR.

Literatur:

1. Marx SJ, Attie MF, Levine MA, Spiegel AM, Downs RW Jr, Lasker RD. The hypocalciuric or benign variant of familial hypercalcemia: clinical and biochemical features in fifteen kindreds. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 397–412.
2. Law WM, Heath H 3rd. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Intern Med* 1985; 102: 511–9.
3. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, Steinmann B, Cole DE, Brandi ML, Papapoulos SE, Menko FH, Hendy GN, Brown EM et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest* 1994; 93: 1108–12.
4. Thakker RV. Diseases associated with the extracellular kalzium-sensing receptor. *Cell Kalzium* 2004; 35: 275–82.
5. Steinmann B, Gnehm HE, Rao VH, Kind HP, Prader A. Neonatal severe primary hyperparathyroidism and alkaptonuria in a boy born to related parents with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Helv Paediatr Acta* 1984; 39: 171–86.
6. Cooper L, Wertheimer J. Severe primary hyperparathyroidism in a neonate with two hypercalcemic parents: management with parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation. *Pediatrics* 1986; 78: 263–8.
7. Brown EM. The kalzium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and CaR based therapeutics. *Subcell Biochem* 2007; 45: 139–67.
8. Raue F, Haag C, Schulze E, Frank-Raue K. The role of the extracellular kalzium-sensing receptor in health and disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 397–405.
9. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG, Hung BCP, Brown EM, Steven C, Hebert SC, Nemeth EF, Fuller F. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid kalzium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995; 270: 12919–25.
10. Wystrychowski A, Pidasheva S, Canaff L, Chudek J, Kokot F, Wiecek A, Hendy GN. Functional characterization of kalzium-sensing receptor codon 227 mutations presenting as either familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia or neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 864–70.
11. Pearce SH, Brown EM. Disorders of kalzium ion sensing. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2030–5.
12. Carling T, Szabo E, Bai M, Ridefelt P, Westin G, Gustavsson P, Trivedi S, Hellman P, Brown EM, Dahl N, Rastad J. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the kalzium receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2042–7.
13. Warner J, Epstein M, Sweet A, Singh D, Burgess J, Stranks S, Hill P, Perry-Keene D, Learoyd D, Robinson B, Birdsey P, Mac-
- kenzie E, Teh BT, Prins JB, Cardinal J. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J Med Genet* 2004; 41: 155–60.
14. Marx SJ, Spiegel AM, Brown EM, Koehler JO, Gardner DG, Brennan MF, Aurbach GD. Divalent cation metabolism. Familial hypocalciuric hypercalcemia versus typical primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1978; 65: 235–42.
15. Nissen PH, Christensen SE, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Molecular genetic analysis of the kalzium sensing receptor gene in patients clinically suspected to have familial hypocalciuric hypercalcemia: phenotypic variation and mutation spectrum in a Danish population. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4373–9.
16. Zajickova K, Vrbikova J, Canaff L, Pawelek PD, Goltzman D, Hendy GN. Identification and functional characterization of a novel mutation in the kalzium-sensing receptor gene in familial hypocalciuric hypercalcemia: modulation of clinical severity by vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2616–23.
17. Fuleihan GH. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 2): N51–6.
18. Marx SJ, Stock JL, Attie MF, Downs RW, Gardner DG, Brown EM, Spiegel AM, Doppman JL, Brennan MF. Familial hypocalciuric hypercalcemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med* 1980; 92: 351–6.
19. Pasieka JL, Andersen MA, Hanley DA. Familial benign hypercalcaemia: hypercalciuria and hypocalciuria in affected members of a small kindred. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 429–33.
20. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal kalzium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: A follow-up study on methods. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 713–20.
21. Timmers HJ, Karperien M, Hamdy NA, de Boer H, Hermus AR. Normalization of serum kalzium by cinacalcet in a patient with hypercalcaemia due to a de novo inactivating mutation of the kalzium-sensing receptor. *J Intern Med* 2006; 260: 177–82.
22. Festen-Spanjer B, Haring CM, Koster JB, Mudde AH. Correction of hypercalcaemia by cinacalcet in familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 324–5.
23. Rus R, Haag C, Bumke-Vogt C et al. Novel inactivating mutations of the calcium-sensing receptor: the calcimimetic NPS R-568 improves signal transduction of mutant receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4797–803.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)