

# AUTOZOMNO DOMINANTNA HIPOKALCIURIČNA HIPERKALCEMIJA (RECEPTOR OSETLJIV NA KALCIJUM)

*Milan Petakov*

---

---

**Sažetak :** Otkrićem i kloniranjem membranskog receptora osetljivog na jone kalcijuma („*Ca-sensing receptor -CaSR*”- receptor koji „oseća, detektuje, registruje”) nepobitno je potvrđeno da joni kalcijuma pored toga što služe kao unutarćelijski sekundarni glasnici, imaju u vanćelijskom prostoru veoma bitnu ulogu i kao primarni glasnici, slično hormonima. Dakle, jon kalcijuma funkcioniše i kao kalcitropni hormon koji modulira funkcije svojih ciljnih tkiva (paratireoidne žlezde, bubrežne tubularne ćelije i nekoliko drugih tipova ćelija) direktnim dejstvom preko sopstvenog membranskog receptora, na način potpuno saglasan dejstvu glavnog kalcitropnog hormona, parathormona. Ovaj receptor, kao i većina membranskih receptora za peptidne hormone, neurotransmitere i glikoproteine, pripada klasi tzv. receptora vezanih za G-proteine (Guanin nukleotid-vezujući proteine). Kloniranje ovog receptora je omogućilo i prepoznavanje naslednih oboljenja uzrokovanih inaktivirajućim ili aktivirajućim mutacijama gena za CaSR koje dovode do hiperkalcemijskih i hipokalcemijskih stanja. Autozomno dominantna hipokalcirična hiperkalcemija ili familijarna benigna hiperkalcemija nastaje usled inaktivirajuće mutacije gena za CaSR, što za posledicu ima resetovanje mehanizma za registrovanje vanćelijskog jonizovanog kalcijuma na znatno viši nivo, sa posledično neadekvatno povećanom sekrecijom parathormona, ali i povećanom reapsorpcijom kalcijuma u bubrežnim tubulima zbog prisustva istovetne receptorne mutacije na tubularnim epitelnim ćelijama. Najčešće, ovaj poremećaj ne zahteva hirurško lečenje kako je to slučaj sa drugim oblicima primarnog hiperparatireoidizma. U ovom radu opisane su kliničke manifestacije ovog relativno retkog oboljenja.

**Ključne reči:** Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor, hiperkalcemija, hipokalciriija, familijarna hipokalcirična hiperkalcemija.

**Abstract :** Identification and cloning of the membrane receptor through which a number of target cell types sense extracellular ionized calcium concentration (Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor-CaSR) have provided incontrovertible evidence that calcium ions, in addition to serving their well-recognized function as an intracellular second messenger, can also serve a hormone-like role as an extracellular „first messenger”. Therefore, calcium ions serve as a calcitropic hormone modulating functions of target tissues (parathyroid glands, kidney tubular cells, and other

---

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Klinički centar Srbije, Beograd  
Dr Subotića 13, 11000 Beograd  
Tel. 3616317/lok. 120  
Fax 685-357  
E-mail: Mpetakov@eunet.yu

cell types) through their own membrane receptor in a manner totally analogous to the more classical calciotropic hormone, parathyroid hormone. This receptor, together with receptors for the most of the polypeptide hormones, neurotransmitters and glycoproteins, belong to the family of G-protein coupled receptors (guanine nucleotide binding proteins). Cloning of the CaSR has also enabled the identification of inherited diseases with inactivating or activating mutations of this receptor that cause hypercalcemic and hypocalcemic disorders, respectively. Autosomal dominant hypocalciuric hypercalcemia or familial benign hypercalcemia is a condition produced by a loss-of-function ( inactivating) mutation of the CaSR gene, with an increase in the set point of the extracellular calcium ion sensing mechanism, and consequent parathormone overproduction, together with increased renal tubular calcium reabsorption, due to the existence of the same mutation in tubular cells. Generally, surgical treatment is not necessary for this condition as compared to other variants of primary hyperparathyroidism. In this paper, clinical characteristics of this relatively rare disorder have been presented.

## *Uvod*

Prošlo je 11 godina od kako je kloniran Ca-sensing receptor (CaSR) iz govedih paratireoidnih žlezda (1), i u tom periodu je akumulirano mnoštvo podataka o ulozi ovog receptora u regulaciji sekrecije parathormona (PTH) u fiziološkim i patološkim stanjima. Dokazano je postojanje brojnih inaktivirajućih mutacija gena za CaSR kod familijarne hipokalciurične hiperkalcemije (FHH) kao i neonatalnog teškog hiperparatireoidizma (2). Takođe, otkrivena je i aktivirajuća mutacija gena za ovaj receptor koja je uzrok familijarne hipokalcemije (3). Ova patološka stanja potvrdila su ključnu ulogu koju ovaj receptor poseduje u homeostaznom sistemu koji reguliše koncentracije jonizovanog kalcijuma u vanćelijskoj tečnosti.

## *Homeostaza jonizovanog kalcijuma*

Ne može se zamisliti niti jedan fiziološki proces u ljudskom organizmu koji na neki način ne koristi unutarćelijske ili vanćelijske jone kalcijuma. Unutarćelijski joni kalcijuma prisutni su u citoplazmi (citosolu) praktično svih tipova ćelija gde igraju ulogu kao ključni *sekundarni mesendžer (glasnik, vesnik) i enzimski kofaktor*, koji koordiniše i kontroliše, tj. modulira najrazličitije ćelijske funkcije kao što su :

- mišićna kontrakcija,
- hormonska sekrecija,
- metabolizam glikogena,
- ćelijska diferencijacija i proliferacija kao i
- motilitet tj. pokretljivost ćelija.

I dok se koncentracije unutarćelijskog kalcijuma u bazalnim uslovima mere veličinom od oko 100 nM što je oko 10.000 niža koncentracija u odnosu na vanćelijski kalcijum čije su koncentracije oko 1 mmol/l (4). Dok su koncentracije unutarćelijskog

kalcijuma sklone velikim promenama, tj. skokovima do oko 1 mmol nakon aktivacije ćelije (bilo zbog oslobađanja jona kalcijuma iz unutarćelijskih depoa ili zbog povećanog preuzimanja iz spoljne sredine), koncentracije vanćelijskog kalcijuma tj. kalcijuma u krvi u normalnim okolnostima su relativno stabilne i praktično nepromenljive, tj. održavaju se u relativno konstantnim uskim rasponima zahvaljujući funkcionisanju preciznih homeostaznih mehanizama. Vanćelijski kalcijum je, pre svega, izvor unutarćelijskih jona kalcijuma, ali takođe učestvuje u brojnim esencijalnim funkcijama organizma kao na primer:

- zgrušavanju krvi,
- održavanju strukturnog i funkcionog integriteta kostiju,
- međućelijskoj adheziji i
- regulisanju nervno-mišićne razdražljivosti.

Novija istraživanja su nepobitno utvrdila da joni kalcijuma pored toga što služe kao unutarćelijski sekundarni glasnici (mesendžeri), imaju u vanćelijskom prostoru veoma bitne funkcije i kao primarni glasnici slično hormonima (4). Dokaz za ovu činjenicu obezbeđen je otkrićem i kloniranjem membranskog receptora za jone kalcijuma koji je nazvan Ca-sensing receptor (CaSR) (1), a koji pripada klasi tzv. receptora vezanih za G-protein (guanin nukleotid-vezujući protein). Receptori vezani za G proteine (*GPCR-G protein coupled receptor*) predstavljaju ogromnu familiju membranskih receptora preko kojih deluje većina polipeptidnih hormona, svi monoamino neurotransmiteri, prostaglandini, odoranti, fotoni svetlosti. Svi ovi receptori imaju sličnu strukturu u obliku jednog peptida sa 7 transmembranskih domena, čiji je unutarćelijski deo vezan za G proteine koji funkcionionišu kao spone između samog receptora i unutarćelijskih efekatora, tj. unutarćelijske mašinerije. G-proteini funkcionišu kao konformacioni prekidači (uključuju i isključuju) ćelijske membranske transdukcije tj. prenosa signala (5).

Otkriće ovog receptora razjasnilo je molekularni mehanizam kako paratireoidne ćelije, bubrežne tubularne ćelije i nekoliko drugih tipova ćelija prepoznaju i odgovaraju na male promene vanćelijskih koncentracija jona kalcijuma. CaSR je ključna karika homeostaznog sistema koji održava koncentracije jonizovanog kalcijuma u krvi u skoro konstantnim rasponima (1).

Takođe, ovo otkriće je omogućilo reviziju tradicionalnog koncepta homeostaze minerala, gde se vanćelijski joni kalcijuma više ne mogu posmatrati samo kao pasivno regulisani sastojci (konstituenti), tj. komponente u vanćelijskoj tečnosti. Oni pre služe kao kalciotropni hormon, koji direktno modulira funkcije svojih ciljnih (target) tkiva direktnim dejstvom preko sopstvenog membranskog receptora, na način identičan, tj. potpuno analogan dejstvu glavnog kalcitropnog hormona parathormona (4).

Dakle, u istim tkivima posredstvom kojih dejstva ispoljavaju parathormon i vitamin D, postoji i direktno dejstvo jona kalcijuma na target ćelije sa posledičnom modulacijom funkcije istih. Ćelije zahvaljujući CaSR detektuju, „osete”, promene lokalne koncentracije jona kalcijuma i reaguju promenom svojih funkcija.

Najzad, otkrice CaSR je razjasnilo i prirodu mehanizma registrovanja minimalnih promena serumskog jonizovanog kalcijuma tj. funkcionisanje tzv. kalcistata (4).

Kako funkcioniše kalcistat na paratireoidnim glavnim ćelijama koje proizvode i sekreciju PTH? U paratireoidnim žlezdama nivo aktivacije CaSR direktno reguliše sekreciju PTH, ali izgleda da je signalna transdukcija posredstvom CaSR važna i za nastanak hiperplazije paratireoidnih žlezda. Naime, povećanje serumskog jonizovanog kalcijuma dovodi do aktivacije CaSR što za posledicu ima smanjenje sekrecije PTH, dok obrnuto, smanjenje jonizovanog kalcijuma inaktivira CaSR što unutar nekoliko sekundi ili minuta dovodi do povećanja sekrecije PTH.

### ***Familijarna hipokalcemijska hiperkalcemija***

Familijarna hipokalcemijska hiperkalcemija (FHH), autozomno dominantna hipokalcemijska hiperkalcemija (ADHH) i benigna familijarna hiperkalcemija su sinonimi za ovaj funkcionalni neneoplastični poremećaj paratireoidnih žlezda (6). Može se označiti i kao atipični oblik primarnog hiperparatireoidizma, suprotno tipičnoj formi koja se karakteriše hiperkalcemijom, nefrolitijazom, izrazito povećanom masom paratireoidnog tkiva, jasno povećanom serumskom koncentracijom PTH, i uopšteno odličnim terapijskim odgovorom na subtotalnu paratireoidektomiju. FHH je relativno čest uzrok asimptomatske hiperkalcemije naročito kada se hiperkalcemija javi u ranijem životnom dobu. Prevalencija FHH nije određena, ali je verovatno slična kao kod MEN I, i može obuhvatiti oko 2% slučajeva asimptomatske hiperkalcemije. FHH je autozomno-dominantni poremećaj okarakterisan:

- umerenom hiperkalcemijom i
- relativnom hipokalcemijom (urinarni kalcijum je neadekvatno nizak u prisustvu istovremene hiperkalcemije (6).

### ***Genetika FHH***

Postoji praktično 100%-na penetracija, tj. ispoljavanje hiperkalcemije u svim starosnim grupama osoba heterozigota za FHH (6). Hiperkalcemija je potvrđena i u prvoj nedelji života. Genetske analize kod 8 porodica su pokazale da se gen za FHH nalazi na dugom kraku hromozoma 3 (gen za CaSR), ali u dve velike grupe pacijenata i na kratkom i dugom kraku hromozoma 19 (geni čija funkcija nije potpuno razjašnjena) (4). Zbog visoke penetracije ispoljavanja hiperkalcemije kod nosilaca FHH gena, može se pouzdano potvrditi nasleđivanje gena samo na osnovu merenja kalcijuma (najbolje jonizovanog ili albumin-korigovanog kalcijuma) (7). Familijarni skrining je stoga veoma važan da bi se izbegle nepotrebne paratireoidektomije kod pacijenata kod kojih je otkrivena asimptomatska hiperkalcemija. Analiza prisustva mutacije gena za CaSR ima takođe važnu ulogu.

## ***Patofiziologija FHH***

Patofiziologija FHH je nedavno razjašnjena. Primarni defekt je nenormalno registrovanje („sensing“) serumskog kalcijuma od strane paratireoidnih žlezda i bubrežnih tubula, što uzrokuje nenormalnu sekreciju PTH (4,7). Receptor registruje i odgovara na koncentraciju kalcijuma u vanćelijskoj tečnosti, suprimujući sekreciju PTH i tako obezbeđuje negativnu-feedback regulaciju PTH sekrecije. Identifikovano je više od 20 različitih mutacija calcium-sensing receptora kod pacijenata sa FHH (9). Ove mutacije snižavaju kapacitet senzora da vezuje kalcijum, i mutirani receptor funkcioniše kao da su serumske koncentracije kalcijuma niske, sa ekscesivnom sekrecijom PTH iz inače skoro normalnih PT žlezda (4,7,9). Oko 2/3 pacijenata sa FHH nosi mutacije unutar kodirajućeg regiona gena, a preostala 1/3 osoba može imati mutaciju unutar promotora gena, ili u drugim regionima genoma ( hromozom 19).

Većina slučajeva FHH nastaje zbog nenormalne funkcije PT žlezda u smislu da je poremećen mehanizam povratne sprege sa jonima Ca što je posledica inaktivirajuće („loss of function“) mutacije gena za CaSR. Inaktivirajuća mutacija CaSR, lociranih u paratireoidnim žlezdama, uzrok je intrinzičnog paratireoidnog funkcionog poremećaja, kao posledicom selektivnog i blagog povećanja setpointa za kalcijumsku supresiju sekrecije PTH, što znači da su potrebne veće koncentracije jonizovanog kalcijum za adekvatnu supresiju sekrecije ovog hormona. Dakle, inaktivirajuća mutacija jednog od alela CaSR dovodi do perzistiranja sekrecije PTH i pored hiperkalcemije (4,7). Mutacija CaSR u bubrezima dovodi do intrinzičnog bubrežnog poremećaja u smislu povećane tubularne reapsorpcije kalcijuma nezavisne od PTH (reapsorpciju normalno reguliše PTH), koja ostaje čak i nakon totalne paratireoidektomije (7).

## ***Kliničke manifestacije***

Pacijenti sa FHH su obično asimptomatski (7). Povremeno se javlja brzo zamaranje, slabost, misaoni poremećaji i polidipsija, kao kod tipičnog primarnog hiperparatireoidizma, ali su mnogo blaži i ređi. Izgleda da kod FHH postoji povećana sklonost ka nastanku recidivirajućeg pankreatitisa, koji može povremeno biti i težak i potencijalno ugroziti život pacijenta (4). Može postojati i povećana incidencija bilijarne kalkuloze, šećerne bolesti i miokardnog infarkta (6). Učestalost nefrolitijaze i peptičkog ulkusa se ne razlikuje u odnosu na opštu populaciju.

## ***Kostna funkcija i masa***

Radiografije skeleta su obično normalne (7). Nefrokalcinoza ima istu učestalost kao u opštoj populaciji. Postoji povećana incidencija hondrokalcinoze (obično klinički neme) i preranih vaskulnih kalcifikacija. Kostni metabolizam („turnover“) je blago

povećan što se može videti na osnovu indeksa formiranja kosti (serumski osteokalčin ili serumska alkalna fosfataza) ili resorpcije kosti (količnik urinarnog hidroksiprolina i kreatinina). Kostna masa je normalna i nema povećane sklonosti nastanku preloma (7).

### *Serumski elektroliti*

Serumski kalcijum kod nosilaca mutiranog gena je povećan i hiperkalcemija se često otkriva već u prvoj deceniji života, što je retko kod osoba sa tipičnim primarnim hiperparatireoidizmom ili MEN I (7). Karakteristično, stepen hiperkalcemije se umereno smanjuje od detinjstva prema starijem životnom dobu (5). Stepen hiperkalcemije je sličan onome koji se viđa kod tipičnog primarnog hiperparatireoidizma. Povećane su i frakcija slobodnog i vezanog kalcijuma sa normalnim količnikom slobodnog i vezanog kalcijuma. Serumski magnezijum je u gornjim rasponima normale ili lako povećan, a serumski fosfat je umereno suprimovan.

### *Indeksi bubrežne funkcije*

Klirens kreatinina je najčešće normalan (7). Urinarna ekskrecija kalcijuma je normalna i kod pogođenih i kod zdravih članova porodice, sa sličnom distribucijom vrednosti. Normalna urinarna ekskrecija kalcijuma u prisustvu hiperkalcemije ukazuje na povećanu tubularnu reapsorpciju kalcijuma (tzv. relativna hipokalciureza). Kod većine pacijenata sa FHH dolazi do reapsorpcije više od 99% filtrovanog kalcijuma, dok je kod primarnog hiperparatireoidizma reapsorpcija manja od 99% (5,7). Bubrežna tubularna reapsorpcija magnezijuma je takođe umereno povećana. Zbog činjenice da ekskrecija kalcijuma u velikoj meri zavisi od veličine glomerularne filtracije, ukupna ekskrecija kalcijuma nije koristan indeks u diferenciranju FHH od tipičnog primarnog hiperparatireoidizma. Količnik klirensa kalcijuma i kreatinina omogućava korekciju zbog varijacija jačine glomerularne filtracije. Ovaj količnik klirensa tipično iznosi 1/3 količnika kod primarnog hiperpara, a „cutoff” od 0,01 omogućava diferenciranje pacijenata sa hiperkalcemijom (7).

$$\frac{\text{Klirens}_{\text{kalcijuma}}}{\text{Klirens}_{\text{kreatinina}}} = \left( \frac{\text{Kalcijum}_{\text{urin}} \times \text{Kreatinin}_{\text{serum}}}{\text{Kreatinin}_{\text{urin}} \times \text{Kalcijum}_{\text{serum}}} \right)$$

### *Paratireoidna funkcija*

Serumski PTH i kalcitriol (aktivni oblik vitamina D) su obično normalni, a samo kod 5-10% slučajeva umereno povećani (10). Normalan PTH u prisustvu hiperkalcemije je svakako neadekvatan, i ukazuje na ulogu paratireoidnih žlezda u održavanju hiperkalcemije (često postoji blaga hiperplazija PT žlezda evidentna samo pažljivim merenjem veličine žlezda).

## *Efekat paratireoidektomije*

Subtotalna paratireoidektomija dovodi samo do tranzitornog snižavanja serumskog kalcijuma, sa vraćanjem hierkalcemije unutar prvih nedelju dana. FHH je bila čest uzrok neuspešnih paratireoidektomija, i obuhvatala je 10% neuspešnih operacija u nekoliko velikih serija sve dok 1980. godine nije šire prihvaćeno postojanje ovog poremećaja (5,7). Totalna paratireoidektomija kod FHH dovodi do smanjene produkcije kalcitriola, hipokalcemije i hroničnog hipoparatireoidizma. Iako se često karakteriše blagim simptomima sličnim onim koji se javljaju kod tipičnog primarnog hiperparatireoidizma, većinu pacijenata nije potrebno lečiti već samo pratiti.

Tretman sporadične hipokalcemične hiperkalcemije je komplikovan kada nema pozitivne porodične anamneze za FHH, ali se generalno i ti pacijenti tretiraju kao i FHH (7). Zbog širokog raspona vrednosti urinarnog kalcijuma kod pacijenata sa FHH, kao i tipičnog primarnog hiperparatireoidizma, može se desiti da retki pacijenti sa primarnim hiperparatireoidizmom i adenomom paratireoidnih žlezda imaju veoma nizak količnik klirensa kalcijuma i kreatinina, a čak i pacijenti sa FHH, veoma retko mogu imati i visok količnik. Takođe, u bar jednom slučaju je pokazana i koegzistencija FHH i idiopatske hiperkalcemije. No, tokom praćenja, eventualna osnovna dijagnoza se može naknadno prepoznati. Može pomoći i detekcija mutacije gena za CaSR. No i ako se ne nađe mutacija, to ne isključuje FHH, obzirom da mogu postojati i druge mutacije gena za FHH.

Neonatalni teški primarni hiperparatireoidizam je stanje teške hiperkalcemije koje ugrožava život, sa masivnom hiperplazijom svih paratireoidnih žlezda (11). Posledica je kompletnog gubitka Ca-senzing funkcije. Većina ovih novorođenčadi je imala oba ili jednog roditelja sa FHH. Neki slučajevi jasno pokazuju da beba poseduje oba mutirana gena (homozigot). Drugi slučajevi mogu da budu posledica prisustva ploda heterozigota za FHH u FHH negativnoj normokalcemičnoj majci, što uzrokuje **intrauterini sekundarni hiperparatireoidizam**. U ovom slučaju majčin doprinos neonatalnom hiperparatireoidizmu je samoograničen (7).

Veoma je važno genetsko savetovanje nosilaca gena za FHH, s obzirom da se može pojaviti i antagonizam u regulaciji kalcijuma majke i fetusa. Naročito je potrebna pažnja u slučaju trudnoće nosioca gena za FHH gena ili supruge nosioca gena. Postoje 3 mogućnosti (7):

I. Ukoliko je i novorođenče majke sa FHH pogođeno sa FHH tj nasledilo je gen, ispoljiće hiperkalcemiju po rođenju.

II. Ako novorođenče majke sa FHH nije nasledilo gen, može ispoljiti hipokalcemiju simptomatsku zbog fetalne supresije paratireoidnih žlezda majčinom hiperkalcemijom.

III. Ako je novorođenče nasledilo FHH gen od oca a majka nema FHH, zbog intrauterinog teškog sekundarnog hiperparatireoidizma, može doći do pojave neonatalne teške hiperkalcemije, koja će potom preći u asimptomatsku hiperkalcemiju i bez potrebe za paratireoidektomijom.

## *Lečenje*

S obzirom na to da FHH ima najčešće benigni tok, kao i da subtotalna paratireoidektomija ne dovodi do uklanjanja hiperkalcemije (hirurško smanjenje glandularne mase može da održi istu koncentraciju serumskog kalcijuma povećavajući veličinu hormonske sekrecije po ćeliji), nije potrebna operacija kod skoro svih pacijenata (12). Pokušaji da se hiperkalcemija leči lekovima (diuretici, estrogini, fosfati) nisu bili uspešni i nisu promenili serumski kalcijum. Nejasno je da li postoji smanjenje očekivanog životnog veka kod FHH. U retkim situacijama može biti neophodna totalna paratireoidektomija:

- 1) teški neonatalni primarni hiperparatireoidizam (homozigoti za FHH gen),
- 2) odrasle osobe sa recidivantnim pankreatitisom,
- 3) dete ili odrasla osoba sa serumskim kalcijumom perzistentno većim od 3,5 mmol/l.

## *Literatura*

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular  $Ca^{2+}$  sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993, 366:575-80.
2. Pollak M, Brown EM, Chou YHW et al. Mutations in the human calcium sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993, 75:1297-1303.
3. Pollak MR, Brown EM, Estep HL et al. Autosomal dominant hypocalcemia caused by a  $Ca^{2+}$ -sensing receptor mutation. *Nat Gen* 1994, 8:303-7.
4. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med* 1999, 106:238-53.
5. Cabrera-Vera MT, Vanhauwe J, Thomas OT et al. Insights into G protein structure, function and regulation. *Endocrine Reviews* 2003, 24:765-81.
6. 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* 1981, 60:397-412.
7. Marx SJ. Familial hypocalciuric hypercalcemia. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Editor Murray JF. Lippincott Williams&Wilkins 1999. 195-8.
8. Davies M, Klimiuk PS, Adams PH, Lumb GA, Anderson DC. Familial hypocalciuric hypercalcemia and acute pancreatitis. *Br Med J*, 1981, 282:1029-31.
9. Pearce HSS, Brown ME. Disorders of calcium ion sensing. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:2030-36.

10. Firek AF, Kao PC, Heath H III. Plasma intact parathyroid hormone(PTH) and PTH-related peptide in familial benign hypercalcemia greater responsiveness to endogenous PTH than in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72:541-6.
11. Marx SJ, Attie MF, Spiegel AM et al. An association between neonatal severe primary hyperparathyroidism and familial hypocalciuric hypercalcemia in three kindreds. *N Engl J Med* 1982, 306:257-64.
12. Marx SJ, Stock JL, Attie MF et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia : recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med* 1980, 92:351-6.