Actual. Osteol 2024; 20(2): 107-117.
https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index

REPORTE DE CASOS */ Case Report*

LITIASIS RENAL E HIPERCALCEMIA NO DEPENDIENTE DE HORMONA PARATIROIDEA, ASOCIADO A ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Luisa Plantalech[1], María M. Capotondo[2], Lidia Ghezzi[3], Carlos Scherck[2]

1. Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina
2. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina
3. Sección Nefrología, Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen

En los últimos años se ha descubierto que las mutaciones de CYP24A1 (24 alfa hidroxilasa) promueven exceso de calcidiol y calcitriol por fallo en la actividad catabólica, que se manifiesta por hipercalcemia, litiasis renal y nefrocalcinosis. Esta entidad se denomina hipercalcemia idiopática infantil (HII). Las alteraciones bialélicas son expresiones graves de la enfermedad y se diagnostican en la infancia. Poco se conoce sobre las formas heterocigotas. Se presenta un paciente adulto que ilustra esta alteración.

Un varón de 27 años fue derivado para evaluar la causa de reiteradas paratohormonas (PTH) normales bajas e inhibidas. El paciente presentaba desde los 8 años, litiasis renal bilateral asociada a hipercalciuria, sin respuesta al tratamiento convencional. Se observó persistencia de litiasis, enfermedad renal crónica e hipercalcemia intermitente. Su madre también presenta hipercalciuria. El examen físico fue normal. Se destacaba en los estudios: hipercalcemia, PTH inhibidas, 25OH vitamina D y $1,25(OH)_2D_3$ con valores normales altos, creatininemia incrementada, fosfatemias y fosfatasa alcalina normales. La relación $1,25(OH)_2D_3$/PTH estaba elevada (> 40 pmo/L/pmol/L).

Se desestimaron enfermedades granulomatosas y oncológicas por estudios específicos. Se consideró la posible mutación del gen CYP24A1.

El estudio molecular de CYP24A1 mostró mutaciones descriptas en HII en: exón 2 variante c.428-430delAAG/alteración p. Glu143del, heterocigota, patogénica y exón 8 variante c.999_1006delCAGTCTAA/p.Ser334Valfs*9, heterocigota posible patogénica. Se asumió que el paciente presenta HII de tipo monoalélico.

**Email: luisa.plantalech@hospitalitaliano.org.ar*

Es de interés considerar en el diagnóstico diferencial de hipercalcemias e hipercalciurias, no dependientes de PTH, las mutaciones de la enzima CYP24A1, que cataboliza los metabolitos de la vitamina D, calcidiol y calcitriol.
Palabras clave: mutaciones heterocigotas, CYP24A1, hipercalcemia idiopática infantil, adulto.

RENAL LITHIASIS AND NON-PARATHYROID HORMONE-DEPENDENT HYPERCALCEMIA ASSOCIATED WITH ALTERATIONS IN VITAMIN D METABOLISM: A CLINICAL CASE REPORT

Abstract

In recent years, it has been discovered that mutations in CYP24A1 (24 alpha-hydroxylase) promote an excess of calcidiol and calcitriol due to a failure in catabolic activity, which manifests as hypercalcemia, renal lithiasis, and nephrocalcinosis. This condition is known as Idiopathic Infantile Hypercalcemia (IIH). Biallelic alterations are severe expressions of the disease and are diagnosed in childhood. Little is known about heterozygous forms. This report presents an adult patient illustrating this alteration.

A 27-year-old male was referred for evaluation due to repeated low PTH levels. The patient has had bilateral renal lithiasis associated with hypercalciuria since the age of 8, without response to conventional treatment. Persistent lithiasis, chronic kidney disease, and intermittent hypercalcemia were observed. His mother presented with hypercalciuria. The physical examination was normal. Highlights of the studies include hypercalcemia, inhibited PTH, high-normal levels of 25OH vitamin D and 1,25(OH)$_2$D$_3$, increased creatinine, normal phosphatemia and alkaline phosphatase. The 1,25(OH)$_2$D$_3$/PTH ratio was elevated (> 40 pmolL/pmol/L).

Granulomatous and oncological diseases were ruled out by specific studies. The possible mutation of the CYP24A1 gene was considered.

*Molecular study of CYP24A1 showed mutations described in IIH: exon 2 variant c.428-430delAAG / alteration p. Glu143del, heterozygous, pathogenic, and exon 8 variant c.999_1006delCAGTCTAA / p. Ser334Valfs*9, heterozygous, likely pathogenic. It was assumed that the patient presents a monoallelic form of IIH.*

It is important to consider the mutations of the enzyme CYP24A1, which catabolizes the metabolites of vitamin D, calcidiol and calcitriol, in the differential diagnosis of non-PTH-dependent hypercalcemia and hypercalciuria.

Keywords: *heterozygous mutations, CYP24A1, Idiopathic Infantile Hypercalcemia,*

Introducción

La presencia de hipercalcemia con PTH inhibida representa un desafío diagnóstico. Entre las múltiples etiologías se destacan las alteraciones del sistema de la vitamina D. Es común la intoxicación con vitamina D y, en menor grado, el exceso de producción de calcitriol por granulomas y tumores. La falla del catabolismo de los metabolitos de vitamina D es una manifestación infrecuente y de reciente reporte en adultos.[1,2]

En los últimos años se ha descubierto que las alteraciones moleculares del gen CYP24A1 que codifica a la enzima 23,24 hidroxilasa se asocian al exceso de calcidiol y calcitriol debido a la falta de degradación. Esta situación genera hipercalciuria, hipercalcemia, litiasis, nefrocalcinosis y enfermedad renal crónica.[3]

La forma bialélica, homocigota, suele ser grave, con riesgo de vida por hipercalcemia. Las formas heterocigotas tienen menor penetrancia y un fenotipo más leve; se manifiestan en etapas más tardías de la vida y se caracterizan por causar problemas renales e hipercalcemia leve. Esta entidad es conocida como hipercalcemia idiopática infantil (HII). La HII fue descripta en la década del 50 por Lightwood, luego de una campaña infantil de tratamiento con vitamina D como prevención de hipovitaminosis, en la cual se desenmascaró una población con hipercalcemia. Como no se conocía la causa, se la denominó hipercalcemia idiopática. En el año 2011, 60 años después de la primera descripción, Schlingmann descubrió que las mutaciones del gen CYP24A1 que codifica la enzima 23,24 hidroxilasa producen exceso de 25(OH)D y 1,25$(OH)_2$ D_3 por fallo en su degradación (Fig. 1A).[3-5]

En 2016, Schlingmann agregó un nuevo tipo de HII, describiendo la disfunción de la enzima por hipofosfatemia. Esta alteración es causada por la pérdida tubular de fósforo debida a la mutación del gen SLC34A1 que codifica al cotransportador Na/Pi 2C. La disminución de la actividad de la enzima 23,24 hidroxilasa se asocia al descenso de FGF23 por hipofosfatemia. Este péptido, con valores séricos normales de fósforo, inhibe la síntesis de calcitriol y estimula la actividad de la 23,24 hidroxilasa (CYP24A1). El fenotipo es similar al arriba descripto, pero está asociado a hipofosfatemia; esta entidad se denomina HII tipo 2 (Fig. 1B).[6]

La hipercalcemia idiopática infantil se observa en 1/33.000 nacidos vivos y se diagnostica al nacer, en la infancia, adolescencia y también en la vida adulta. Se presenta un caso clínico que ilustra esta alteración.[7]

Caso clínico

Un varón de 27 años fue derivado para evaluar PTH inhibidas y reiteradas en el tiempo: PTH: 5/3/10,2 pg/mL. El paciente consultó a los 8 años por hallazgo de litiasis renal bilateral en una ecografía abdominal realizada por dolores abdominales difusos. Nunca había eliminado cálculos renales. Se detectó hipercalciuria, por lo cual se inició tratamiento con dieta hiposódica e hipoproteica, hidroclorotiazida/amiloride y magnesio.

Se destacaban como antecedentes personales y heredofamiliares: astigmatismo, miopía, cirugía reparadora de tabique nasal. Su madre presentaba hipercalciuria sin litiasis y síndrome de Lynch (cáncer de endometrio). Su padre fue operado de un cáncer de laringe y actualmente cursa enfermedad renal crónica (ERC) inducida por cisplatino. No había antecedentes familiares de litiasis renal.

Al examen físico se constataba: joven adulto varón, sin deformidades somáticas, talla 1,71 metros, peso 68 kg. Dentadura normal.

Se muestran en la tabla 1 los estudios bioquímicos evaluados desde su infancia hasta el presente. Se destacan: hipercalciuria constante a lo largo de los años; hipercalcemia de aparición reciente; calcio iónico elevado en los 2 últimos años. Se asocia con niveles de PTH normales en el rango inferior y descendida desde la infancia, y niveles séricos normales altos de 25OH vitamina D y 1,25$(OH)_2D_3$. Se constata enfermad renal crónica en estadio 2 (creatininemia: 1,2-1,3 mg%). El índice 1, 25$(OH)_2D_3$/PTH es alto (valor hallado: 107,38, valor normal < 40 pmol/L/pmol/L). La fosfatemia es normal (tercil inferior); el ácido úrico plasmático se encuentra elevado. La fosfatasa alcalina siempre se detectó en rangos normales. Los estudios destinados a certificar granulomatosis como la sarcoidosis (enzima de conversión de angiotensina-ECA-) o enfermedades hematológicas (LDH, inmunofijación) hormonas asociadas con hipercalcemia (T3, T4, TSH, cortisol y ACTH) fueron normales.

Se realizaron imágenes renales, ecografía y urotomografía computarizada donde se advertían leve nefrocalcinosis y litiasis y quistes renales (Fig. 2 A-B). Las tomografías computarizadas de tórax y abdomen no evidenciaban

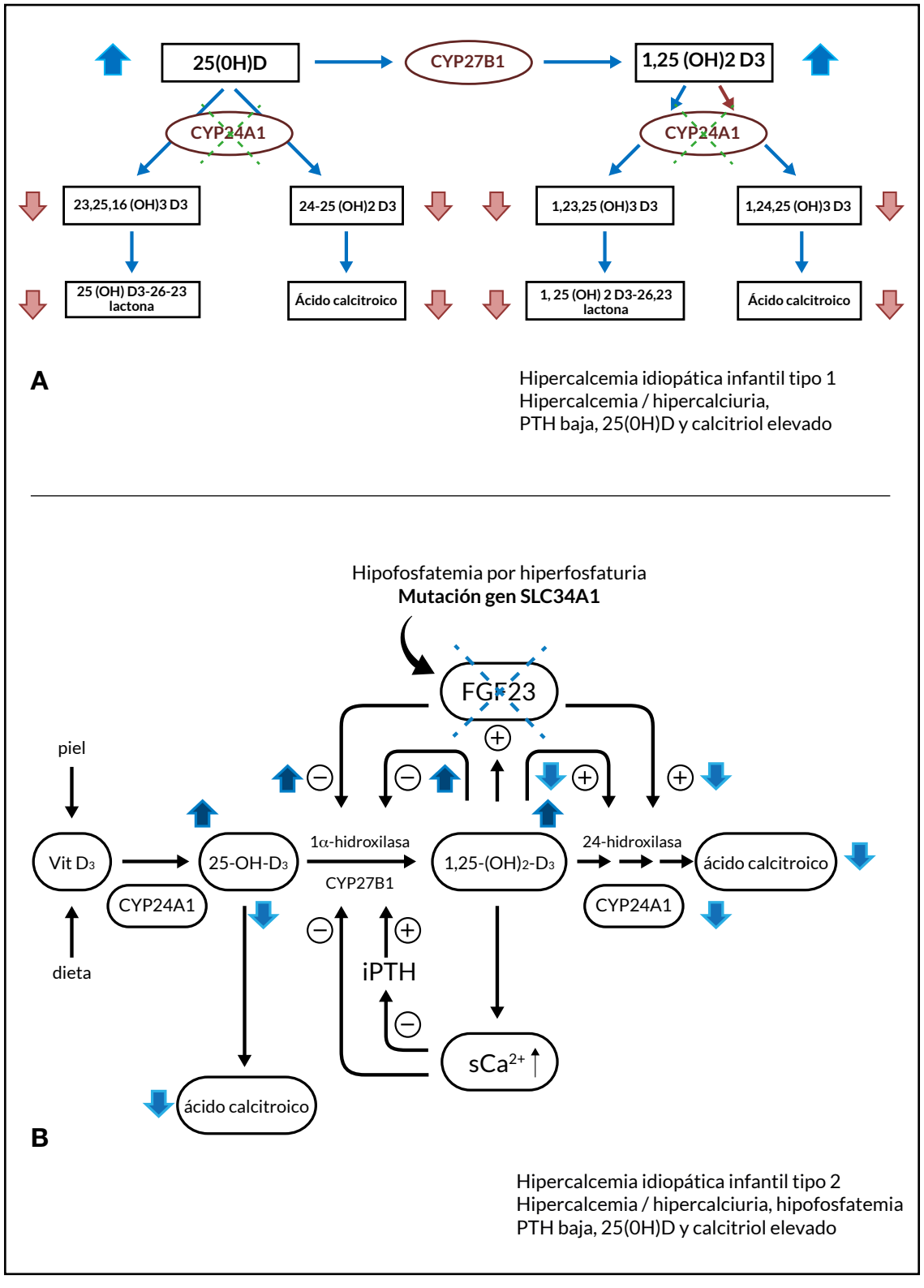

Figura 1. A. Alteraciones metabólicas inducidas por mutaciones del gen CYP24A1 referidas a la hipercalcemia idiopática infantil tipo 1. **B.** Alteraciones metabólicas inducias por mutaciones del gen SLC34A1 referidas a la hipercalcemia idiopática infantil tipo 2.

masa ocupante ni enfermedades granulomatosas. El centellograma óseo corporal total no mostraba alteraciones. La densitometría ósea de raquis y fémur proximal era normal.

El paciente fue medicado con dosis plenas de tiazidas durante la infancia sin mejorar la hipercalciuria. Presentó a los 13 años crisis de gota, por lo cual se le indicó alopurinol y se descendió la dosis de tiazidas. Fue medicado en el último año con hidroclorotiazida 6,25 mg/día, magnesio, citrato de potasio y alopurinol. Se le efectuó litotricia en 2023 por litiasis en curso. En el último año se advirtió la presencia de calcemias elevadas en todos los controles (10,7-11,3 mg%) (Tabla 1).

Se consideró la posibilidad de alteraciones en el catabolismo de la vitamina D (CYP24A1). El estudio molecular CYP24A1 mostró mutaciones en: A) Exón 2 variante c.428-430delAAG/alteración p.Glu143del/Heterocigota/Patogénico. B) Exón 8 c.999_1006delCAGTCTAA/p.Ser334Valfs*9/Heterocigota/simil Patogénico. Ambas variantes se han informado en asociación con HII, tanto en estado homocigoto como heterocigoto (Tabla 2).

Se consideró portador de HII de forma leve-moderada, por alteraciones moleculares de heterocigota, inactivante del CYP24A1. Se inició tratamiento con rifampicina con el objetivo de activar la vía alternativa catabólica de la vitamina D: CYP3A4 asociado con ácido ibandrónico; esta medicación está destinada a frenar la actividad osteoclástica inducida por el exceso del calcitriol.

El seguimiento fue complicado por la ausencia a las citaciones; sin embargo, en un estudio realizado en 2024 se observó normalización de calcemia, calcio iónico y PTH. Se advirtió descenso de la calciuria, (aunque aún no se logró su normalización), y cortisol plasmático y ACTH normales.

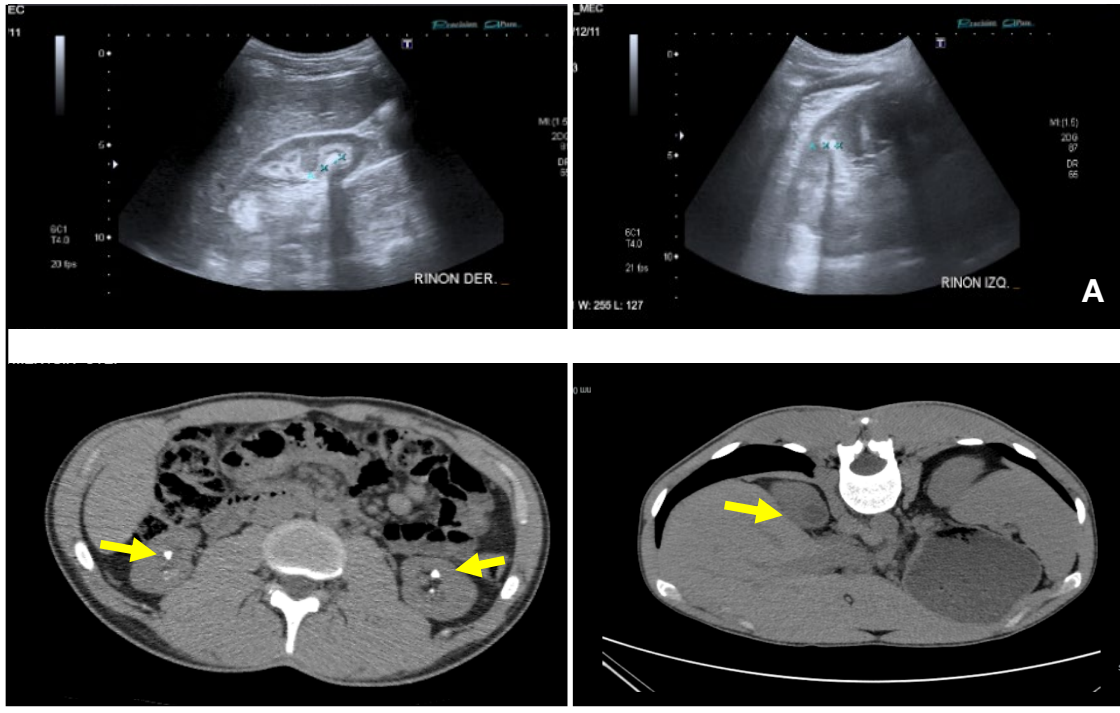

Figura 2. A. Ecografía de ambos riñones donde se advierte litiasis y depósitos de calcio. **B.** Tomografía computarizada de riñones, se advierte litiasis renal (flechas en imagen derecha) y quiste (flecha imagen izquierda).

Tabla 1. Estudios bioquímicos longitudinales de un paciente con alteraciones moleculares de CYP24A1

Parámetro	Valores de Referencia	2004	2012	2020-2021	2022-2023	2024*
Calcemia (mg%)	8,5 - 10,5	9,7 / 9,5	10,4 / 9,8	10,1 / **10,6 / 10,7**	**11,9 / 10,9 / 10,7**	10,2
Calcio iónico (mg/dL)	4,48 - 5,29	-	5,21	5,29 / 5,11	**5,56 / 5,68 / 5,44**	
Calcio iónico (mmol/L)	1 - 1,35					1,26
Calciuria (mg/24 h)	< 300	**350**	**650 / 700**	250 / **350 / 720**	**457 / 389 / 360**	**360**
Fosfatemia (mg%)	2,5 - 4,5	5,2 / 4,7	3,5 / 4,0	3,5 / 2,9	3,2 / 2,9 / 2,6	2,9
Magnesemia (mg%)	1,7 - 2,2	**1,6** / 1,7	1,9 / 1,8	1,7 / 1,8	1,7 / **1,6** / 1,7	**1,6**
Creatininemia (mg%)	0,5 - 1,3	0,6	1,2	1,3 / **1,4** / 1,29	**1,45** / 1,32	1,26
PTH (pg/ml)	14 - 77	15,2	**13,3**	**11 / 3,2 / 5,1**	**9,2** / 16,1 / 14,3 / **3,3**	22,7
25OH Vitamina D (ng/ml)	> 30	**62,5**	**56,3**	**59,1**	**53,1 / 47,8**	-
$1,25(OH)_2D_3$ (pg/ml)	19,9 - 79,0	-	-	-	**59**	-
Fosfatasa alcalina (UI/L)	30 - 100	130 (160)	80	50 / 60	53 / 48	56
Rel. $1,25(OH)_2D_3$ / PTH	≤ 40	-	-	-	**107,38**	-
ECA (U/L)	22 - 70	-	13	-	23	-

Los valores de: inmunoelectroforesis de proteínas en sangre y orina, tiroxina, tirotropina, cortisol, corticotropina, hemograma, hepatograma, proteinograma, eritrosedimentación son normales.

*Tratamiento: rifampicina 600 mg/día + ácido ibandrónico bimestral.

Tabla 2. Estudio molecular del gen CYP2aA1 en un paciente con hipercalcemia idiopática infantil

Variante	Efecto en la proteína	Cigosidad	Clasificación	Región del gen
c.428-430delAAG	p. Glu143del	Heterocigota	Patogénico	Exón 2
c.999_1006delCAGTCTAA	p.Ser334Valfs*9	Heterocigota	Símil patogénico	Exón 8

Discusión

El caso presentado se caracteriza por litiasis renal, leve nefrocalcinosis con hipercalciuria asociada a múltiples valores séricos de PTH normales bajos o inhibidos y valores normales altos de 25(OH)D de larga data. Se advierten hipercalcemia e insuficiencia renal crónica en los últimos años. En presencia de hipercalciuria es común observar elevación de PTH (hiperparatiroidismo secundario) por pérdida crónica de calcio; sin embargo, en este caso, la PTH -aun con calcemias normales- media en el rango normal inferior o por debajo de este y fue el motivo de la derivación para profundizar el estudio.[8]

La calcemia elevada con PTH normal baja o baja hace sospechar enfermedades oncológicas, granulomatosas, endocrinopatías y uso de determinados fármacos. Aun teniendo en cuenta que la patología mostraba una larga evolución, se iniciaron estudios por imágenes y estudios bioquímicos con resultados normales que descartaban enfermedades granulomatosas, oncológicas y hematológicas (véase Tabla 1). La hipercalcemia inducida por endocrinopatías también fue desestimada. El paciente no recibió vitamina D, vitamina A, litio, teriparatida ni otras medicaciones que favorecieran la hipercalcemia.[1,9]

El valor normal alto de calcitriol en contexto de PTH inhibida y niveles de 25OH vitamina D normales y elevados para nuestra latitud y ciudad hizo considerar la posibilidad de alteraciones en la degradación de la vitamina D. No disponemos de la medición de los metabolitos de degradación como la 24,25 $(OH)_2D_3$ o la 1,24,25$(OH)_3D_3$ para orientar el diagnóstico; sin embargo, el índice 1,25$(OH)_2D_3$/ PTH cuyo valor debe ser inferior a 40, estaba elevado. Esto establece exceso de calcitriol en relación con los niveles de PTH, principal activador de CYP27B1. Se excluyeron las enfermedades que producen calcitriol. Se consideró la posibilidad de un fallo en la metabolización de la vitamina D por mutaciones de CYP24A1 que promueve un exceso de 1,25$(OH)_2D_3$ y 25(OH) D_3. El estudio molecular de CYP24A1 demostró dos mutaciones heterocigotas, lo que confirmó el diagnóstico de hipercalcemia idiopática infantil tipo 1 heterocigota, monoalélica previamente descriptas.[10,11]

La HII en sus formas tardías, en general heterocigotas, se expresa por alteraciones renales como la litiasis y la nefrocalcinosis. Nuestro paciente debutó con síntomas inespecíficos abdominales y se constató litiasis renal; actualmente presenta leve insuficiencia renal (ERC grado 1-2), se advierten escasos depósitos renales de calcio e hipercalcemia, esta de aparición más tardía. La enfermedad renal es predominante en relación con el síndrome hipercalcémico que es característico de la forma homocigota. El fenotipo heterocigoto es de reciente observación; el estudio de las mutaciones del gen CYP24A1 facilitó la detección de estas formas clínicas leves y moderadas. Hay publicaciones de casos en la infancia tardía, adolescencia y adultez, que se presentan con litiasis y nefrocalcinosis, con valores normales bajos o inhibidos de PTH, en muchas ocasiones con calcemias normales o solamente presencia de hipercalciuria. El fenotipo es menos agresivo y con un espectro amplio de presentación. Los síntomas y signos pueden pasar inadvertidos. La manifestación renal es la principal causa de consulta o de hallazgos en pacientes asintomáticos evaluados por pesquisa familiar. La herencia es autosómica dominante con una penetrancia variable. En este caso sospechamos que la madre es portadora de la enfermedad por la presencia exclusiva de hipercalciuria sin litiasis. Este tipo de HII moderado tiene como principal órgano blanco el riñón.[11-15]

Durante el seguimiento del paciente (20 años) se advierte en los primeros años calcemias normales y, en los últimos 5 años, la presencia de hipercalcemia y deterioro de la función renal. Requirió litotricia en 2023 por progresión de la enfermedad. A largo plazo se describen como principales problemas la nefrocalcinosis y la enfermedad renal crónica.

Los trabajos de seguimiento demostraron la presencia de nefrocalcinosis como lesión predominante, y algunos pacientes requirieron trasplante renal; también se observaron manifestaciones extrarrenales como osteoporosis y calcificaciones de la córnea y vasculares.[16]

El paciente presenta quistes renales. Esta asociación es común de ver en HII. El trabajo de Hanna[17] demuestra alta prevalencia en HII; es órgano específica y asociada a aumento de calcitriol, hipercalciuria e hipercalcemia. Se presume que la hipercalciuria con la formación de cristales en los túbulos favorece la formación de quistes.

La implicación de los estudios genéticos en pacientes con litiasis renal se ha puesto de manifiesto en los últimos años. En un reciente estudio de Habbitter[18] se demostró que el 15% de los pacientes con litiasis tiene causa monogénica hereditaria; representa el 11,4% de adultos y el 20,8% de niños. Se determinaron 14 genes diferentes, entre otros el CYP24A1 y el SLC23A1.

Se estima una prevalencia de mutaciones de CYP24A1 en 420-1960 por cada 100.000 personas (4 a 20%) como causa de litiasis en la población general. Estos datos son estipulados teniendo en cuenta la patogenicidad y frecuencia de las variantes no sinónimas del CYP24A1 informadas en dbSNP *(single nucleotide polymorphism database)*. Lenherr-Taube[11] observaron, en niños y adolescentes con formas moderadas de HII, un predominio de alteraciones del gen SLC34A1 vs. CYP24A1. La importancia del estudio genético radica en el tratamiento específico.[18-20]

Se han descripto 41 variantes patogénicas del gen CYP24A1que se asocian con HII tipo 1; en nuestro caso se observó la presencia de mutaciones heterocigotas en el exón 2 y 8 del gen CYP24A1. Ambas mutaciones aparecen referidas en la literatura: la mutación del exón 2 [variante c.428-430delAAG (p.Glu143del)] es frecuente en la población, representa una alteración tipo “hot spot”. Es una variante muy común en pacientes con HII. Fue descripta por primera vez por Schlingmann[3]; esta mutación del aminoácido Glu por otro determina un cambio de estructura de la proteína que impide la unión de la enzima al sustrato. La otra variante observada en el exón 8, la mutación: c.999_1006delCAGTCTAA que determina en la proteína (p. Ser334Valfs*9), fue considerada como símil patógeno: esta variante en la forma bialélica fue descripta en una mujer embarazada con un cuadro de hipercalcemia. Las 2 mutaciones se asocian a quistes renales de la médula cortical que el paciente presenta.[3,7,21]

El tratamiento sugerido consiste en bloquear la síntesis, inhibir la acción del exceso de vitamina D o estimular vías alternativas de la degradación de los metabolitos.

Indicamos baja exposición al sol y uso de pantallas solares, dieta baja en calcio, ácido ibandrónico mensual para inhibir el exceso de la osteoclastogénesis inducida por el calcitriol, y asociamos el tratamiento con rifampicina en dosis de 600 mg/día. Se advierte mejora de la calcemia, los niveles de creatininemia y PTH, pero persiste aún la hipercalciuria. El paciente es poco adherente al tratamiento. El tratamiento de HII tipo1 consiste, en primera instancia, en restringir el consumo de lácteos y evitar la exposición solar. Sin embargo, en casos más graves, esto no es suficiente. Varias son las estrategias propuestas por la literatura: bifosfonatos para frenar el remodelado óseo inducido por el exceso de calcitriol; el uso de ketoconazol o fluconazol y glucocorticoides para bloquear la síntesis de 25(OH)D y calcitriol. A largo plazo, estas medicaciones tienen sus inconvenientes. Los bifosfonatos pueden causar fracturas atípicas y osteonecrosis de mandíbula. El ketoconazol y el fluconazol pueden llevar a la insuficiencia adrenal y disminuir la síntesis de hormonas gonadales, mientras que los glucocorticoides generan un síndrome de Cushing.[2]

Otra estrategia propuesta es la de activar una vía alternativa de degradación de las formas hidroxiladas de la vitamina D mediante el sistema enzimático CYP3A4, que genera

otros productos inactivos (4beta, 25$(OH)_2D_3$ y 1,23,25 $(OH)_3D^3$). Esta vía es estimulada por diferentes fármacos, entre otros la rifampicina. Se fundamenta su uso en HII, por la descripción de raquitismo dependiente de vitamina D (25(OH)D no detectable) inducido por la rifampicina en un niño con tuberculosis, debido a la activación de esta vía y en la reciente identificación de una mutación activante en el gen CYP3A4 que determinó una nueva categoría de raquitismo dependiente de vitamina D, el tipo 3. En nuestro paciente iniciamos el tratamiento con rifampicina y advertimos mejora bioquímica.[22-26]

Conclusiones

Es de interés considerar las alteraciones del catabolismo de la vitamina D por alteraciones moleculares de CYP24A1 en presencia de litiasis, nefrocalcinosis, asociadas con hipercalcemias PTH no dependiente y 25OH vitamina D y 1,25$(OH)_2D_3$ elevadas o inadecuadamente normales.

La hipercalcemia idiopática infantil en su forma heterocigota es de diagnóstico más tardío y de variada expresión clínica, pero con predominio de la afectación renal; la litiasis y la nefrocalcinosis son los signos clínicos más frecuentes. Se necesita más experiencia en esta población para determinar si es útil medir rutinariamente las formas hidroxiladas de la vitamina D en pacientes con litiasis renal e hipercalciuria.

El tratamiento de estos pacientes constituye un desafío: la restricción en las dietas ricas en calcio y exposición solar son las primeras medidas; en estados más avanzados varias estrategias se han evaluado: glucocorticoides, fluconazol, ketoconazol y, recientemente, rifampicina, con resultados satisfactorios.

Agradecimientos

Los autores están muy reconocidos al Dr. Michael Levine por ilustrarnos sobre el caso y por permitir el estudio genético, y a la Dra. Susanne Kirwin por realizar el análisis biomolecular del gen CYP24A1.

Nuestra gratitud a las doctoras: Lorena Viale por realizar la extracción del ADN, y a Aída Furci y Diana González por colaborar en la logística.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: noviembre 2024
Aceptado: abril 2025

Referencias

1. Donovan Walker M, Shane E. Hypercalcemia A Review. *JAMA* 2022; 328:1624-36. doi:10.1001/jama.2022.18331 //
2. Schlingmann KP. Vitamin D–dependent Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2021;50:729-42 https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.08.005 endo.theclinics.com 0889-8529/21/ª 2021
3. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365:410-21; doi: 10.1056/NEJMoa1103864.
4. Lightwood R. Idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive: nephrocalcinosis. *Proc R Soc Med* 1952; 45:401.
5. Stapleton T, Macdonald W, Lightwood R. The Pathogenesis of Idiopathic Hypercalcemia in Infancy. *Am J Clin Nutrition* 1957;5:533-42 doi: 10.1093_ajcn_5.5.533.
6. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, et al. Autosomal-Recessive Mutations in SLC34A1 Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:604-14. doi: 10.1681/ASN.201410.

7. De Paolis E, Scaglione GL, De Bonis M, Minucci A, Capoluong E. Review: CYP24A1 and SLC34A1 genetic defects associated with idiopathic infantile hypercalcemia: from genotype to phenotype. *Clin Chem Lab Med* 2019;57(11): 1650-67 https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1208
8. Lemoine S, Figueres L, Bacchetta J, Frey S, Dubourg L. Calcium homeostasis and Hyperparathyroidism: Nephrologic and endocrinologic points of view. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83:237-43, doi: 10.1016/j.ando.2022.05.003.
9. Horowitz M. Non-Parathyroid Hypercalcemia. En: Bilizekian J (ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9th Edition. An Official Publication of the American Society for Bone and Mineral Research. Hoboken, NJ 07030, USA: Wiley; 2019. pp. 639-45.
10. Kaufmann M, Morse N, Molloy BJ, Cooper DP, Schlingmann KP, Molin A. Improved Screening Test for Idiopathic Infantile Hypercalcemia Confirms Residual Levels of Serum 24,25-(OH)2D3 in Affected Patients. *J of Bone and Min Res* 2017; 32: 1589-96 DOI: 10.1002/jbmr.3135
11. Lenherr-Taube N, Young EJ, Furman M, et al. Mild Idiopathic Infantile Hypercalcemia-Part 1: Biochemical and Genetic Findings. *J Clin Endoc & Metab* 2021;106: 2915-37.
12. O'Keeffe DT, Tebben J, Kumar R, Singh R, Wu Y, Wermers RA. Clinical and biochemical phenotypes of adults with monoallelic and biallelic CYP24A1 mutations: evidence of gene dose effect. *Osteoporosis Int* 2016;27(10):3121-5. DOI 10.1007/s00198-016-3615.
13. Schlingmann KP, Cassar W, Konrad M. Juvenile onset IIH and CYP24A1 mutations. *Bone reports.*2018;9:42-6. https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.06.005
14. Jacobs TP, Kaufman M, Jones G, et al. A Lifetime of Hypercalcemia and Hypercalciuria, Finally Explained. *J Clin Endoc& Metab* 2014;99:708-12 doi: 10.1210/jc.2013-3802.
15. Cools M, Goemaere S, Baetens B, et al. Calcium and bone homeostasis in heterozygous carriers of CYP24A1 mutations: A cross-sectional study. *Bone* 2015; 81:89-96. http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.06.018.
16. Gurevich E, Levi S, Borovitz Y, et al. Childhood Hypercalciuric Hypercalcemia With Elevated Vitamin D and Suppressed Parathyroid Hormone: Long-Term Follow Up. *Front Pediatr* 2021; 9:752312. doi: 10.3389/fped.2021.752312.
17. Hanna C, Potretzke TA, Cogal AG, et al. High Prevalence of Kidney Cysts in Patients with CYP24A1 Deficiency. *Kidney Int Rep* 2021; 6:1895-903; https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.030.
18. Halbritter J, Baum M, Hynes AM, et al. Fourteen Monogenic Genes Account for 15% of Nephrolithiasis/Nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:543-51, doi: 10.1681/ASN.2014040388.
19. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, et al. 1,25-$(OH)_2$D-24 Hydroxylase (CYP24A1) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:649-57. doi*:* 10.2215/CJN.05360512.
20. Lenherr-Taube N, Furman M, Assor E, et al. Mild Idiopathic Infantile Hypercalcemia—Part 2: A Longitudinal Observational Study. *J Clin Endoc & Metab* 2021;106: 2938-48 doi:10.1210/clinem/dgab432**.**
21. Woods GN, Saitman A, Gao H, Clarke NJ, Fitzgerald RL, Chi Nai-Wen. A Young Woman with Recurrent Gestational Hypercalcemia and Acute Pancreatitis due to CYP24A1 Deficiency. *J Bone Miner Res* 2016;31:1841-4. doi:10.1002/jbmr.2859
22. Leung C, Warner J, Harris M, Nourse C. Symptomatic Hypocalcemia Secondary to Rifampicin-induced Hypovitaminosis D. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:822-3.
23. Roizen JD, Li D, O'Lear L, et al. CYP3A4 mutation causes vitamin D–dependent rickets type 3. *Clin Invest* 2018; 128:1913-18. https://doi.org/10.1172/JCI98680.

24. Hawkes CP, Li D, Hakonarson H, Meyers KE, Thummel KE, Levine MA. CYP3A4 Induction by Rifampin: An Alternative Pathway for Vitamin D Inactivation in Patients with CYP24A1 Mutations. *J Clin Endoc & Metab* 2017; 102(5):1440-6 doi: 10.1210/jc.2016-4048.
25. Lenherr-Taube N, Furman M, Assor E, Thummel KE, Levine MA, Sochett E. Rifampin monotherapy for children with idiopathic infantile hypercalcemia. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076023000560) *J Steroid Biochem Mol Biol*. Journal homepage: www.elsevier.com/locate/jsbmb https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106301.
26. Wang Z, Lin YS, Dickmann LJ, et al. Enhancement of Hepatic 4-Hydroxylation of 25-Hydroxyvitamin D3 Through CYP3A4 Induction In Vitro and In Vivo: Implications for Drug-Induced Osteomalacia. *J Bone Min Res* 2013;28: 1101-16 DOI: 10.1002/jbmr.1839.