

METABOLISMO MINERAL Y HUESO

Hipercalcemia: del genotipo al fenotipo

Hypercalcaemia: from genotype to phenotype

Gema Grau Bolado¹, Alejandro García Castaño², Amaia Vela Desojo³, Itxaso Rica⁴¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Biocruces Bizkaia. Osakidetza.² II Biocruces. Instituto de Investigación Sanitaria de Bizkaia, Barakaldo, España. ³ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. CIBERER. Biocruces Bizkaia. Osakidetza.⁴ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. CIBERDEM. CIBERER. Biocruces Bizkaia. Osakidetza

La hipercalcemia suele ser un hallazgo casual en la edad pediátrica. Se define como una concentración de calcio sérico (Ca) superior a 2 desviaciones estándar del valor medio para la edad (Tabla 1). Una cifra de calcio elevada siempre debería confirmarse en una segunda determinación y considerarse en función de los niveles de calcio iónico o de la calcemia corregida. La hipercalcemia en pediatría es menos frecuente que en la etapa adulta, pero su relevancia clínica suele ser mayor. El valor de la parathormona (PTH) va a orientar su diagnóstico. El hiperparatiroidismo primario (HPP) es la causa más frecuente de hipercalcemia franca y mantenida en la infancia. Otras situaciones frecuentes son la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y la inmovilización prolongada⁽¹⁻³⁾. Los recientes avances en el diagnóstico molecular están permitiendo clarificar la etiopatogenia de la hipercalcemia infantil en muchos casos^(4,5).

Mecanismos fisiológicos de regulación de la hipercalcemia

La homeostasis del calcio está regulada por las glándulas paratiroides, el riñón, el intestino y el hueso. En condiciones normales, la elevación de la calcemia por encima de límites normales supone la activación del sensor de calcio (CaSR) expresado en la membrana de las células paratiroides (receptor acoplado a la proteína G), lo que determina una supresión de la secreción de PTH. A nivel renal, la falta de activación del receptor de la PTH (PTHr1) disminuye la expresión de CYP27B1 (gen codificante de la hidroxilasa activadora de la 25 hidroxivitamina D) y aumenta la expresión de CYP24A1 (gen responsable de la síntesis de la enzima inactivante de la 1,25 hidroxivitamina D). En el hueso, el descenso de la PTH supone una inhibición de la resorción ósea, lo que contribuye, añadido a los pasos anteriores, a disminuir el calcio circulante⁽⁴⁾.

Tabla 1. Niveles normales de calcio en función de la edad.

Edad	Calcio sérico total		Calcio iónico	
	(mg/dL)	(mmol/L)	(mg/dL)	(mmol/L)
Cordón umbilical	8,2-11,2	2,05-2,8	5,2-6,4	1,3-1,6
Neonato (24 horas)	-	-	4,4-5,44	1,1-1,36
Neonato (5 días)	-	-	4,88-5,92	1,22-1,38
5-90 días	8-11,3	2,0-2,8	-	-
91-180 días	8,9-11,2	2,2-2,8	-	-
181-364 días	9,0-11,3	2,3-2,8	-	-
1-3	8,9-11,1	2,2-2,8	4,80-5,52	1,2-1,38
4-11 años	8,7-10,7	-	-	-
12-18 años	8,5-10,7	-	-	-

Adaptada de Gorvin⁴ y de Rica et al⁽⁶⁾.

Clínica y clasificación de la hipercalcemia

La gravedad clínica de la hipercalcemia dependerá del nivel del Ca y de la velocidad con la que se instaure. Se clasifica en leve (Ca < 12 mg/dL), moderada (12-14 mg/dL) y grave (Ca >14 mg/dL). La hipercalcemia suele ser un hallazgo incidental o accidental, pero, en ocasiones, se refieren síntomas como letargo, hipotonía, anorexia, estancamiento ponderal, poliuria y polidipsia, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento. En los casos de larga evolución y/o graves, nos po-

demos encontrar ante un fallo renal (por hipercalcemia y nefrolitiasis), una pancreatitis (por depósitos de Ca y activación de tripsinógeno a nivel pancreático), arritmias (por acortamiento del QT), deterioro del nivel de conciencia y/o convulsiones. En el adolescente puede originar un cuadro psiquiátrico (ansiedad, depresión y/o psicosis). La calcemia y la gravedad de los síntomas pueden orientar hacia una etiología (Tabla 2). A la hora de plantear una correcta orientación diagnóstica, es de gran utilidad clasificar la hipercalcemia en función de los niveles de PTH (Figura 1) ⁽⁶⁻⁹⁾.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las principales causas de hipercalcemia.

	Ca	P	Calciuria	PTH	PTHrP	25(OH)D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃
HHF	↑	No ↓	<0,01	No ↑	↓	N	↑
HPP	↑	↓	>0,01	↑	↓	N	↑
Maligna humoral	↑	↓	↑	↓	↑	N	No ↑
Maligna osteolítica	↑↑	↑	↑↑	↓	↓	N	↓
Enfermedad granulomatosa	↑↑	↑	↑↑	↓	↓	N	↑↑
Intoxicación por 25(OH)D ₃	↑	↑	↑↑	↓	↓	↑↑	No ↓
Inmovilización	↑	↑	↑↑	↓	↓	N	↓
Williams-Beuren	↑	No ↑	↑	↓	N	N	No ↑

HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; HPP: hiperparatiroidismo primario; PTH: parathormona; PTHrP: péptido homólogo a la parathormona; N: normal.

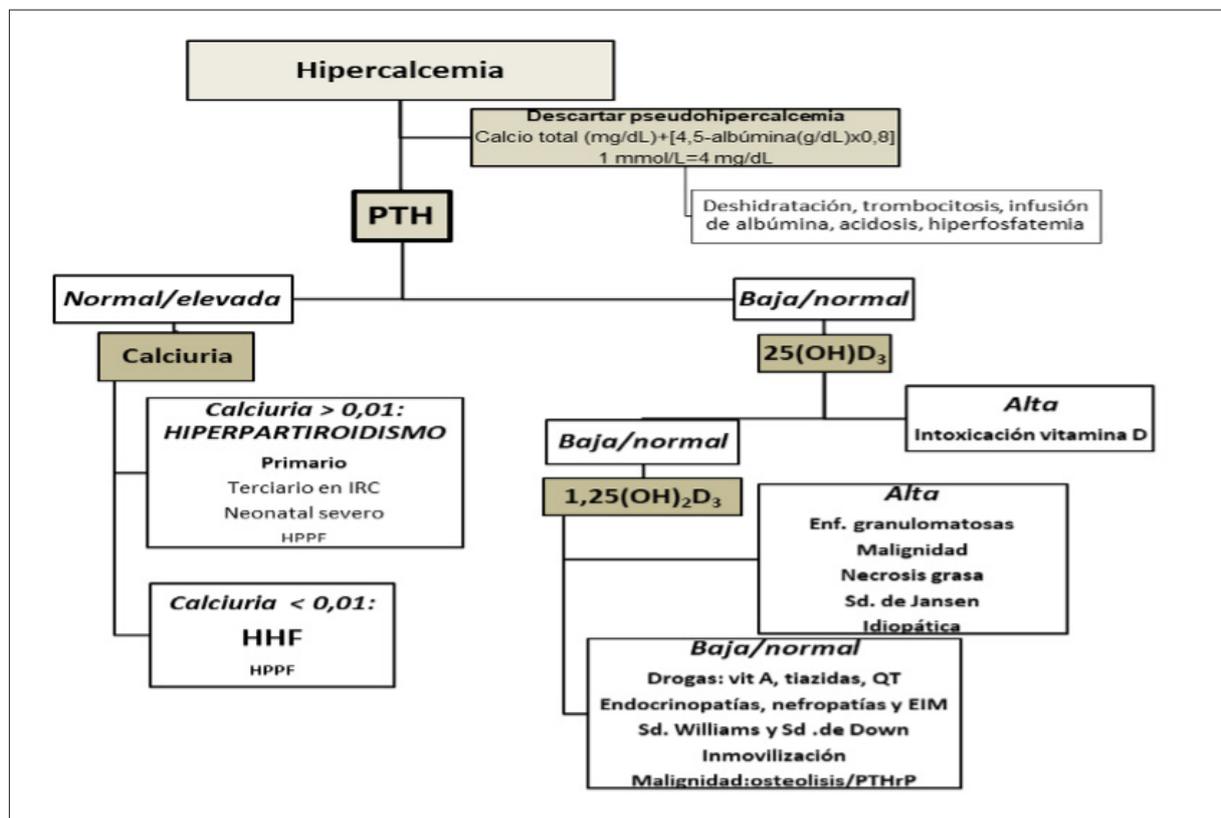


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de la hipercalcemia.

1. Hipercalcemia PTH dependiente

1.1. Hiperparatiroidismo primario

a. Hiperparatiroidismo primario esporádico

- En el recién nacido o en el lactante: en hijos de madres con hipocalcemia gestacional o en neonatos con una depleción de P (inadecuada suplementación).
- En el niño mayor o en el adolescente: el adenoma paratiroideo es la causa más frecuente de HPP en este grupo de edad (el 65% de los casos). Generalmente, existe afectación de órganos diana ya en el momento del diagnóstico: quistes pardos y/o nefrocalcinosis.

b. Hiperparatiroidismo primario de causa genética

- Hiperparatiroidismo primario sindrómico

La causa más frecuente es la neoplasia endocrina múltiple de herencia autosómica dominante, de manera que suelen existir antecedentes familiares en el momento del diagnóstico^(9,10). En la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (OMIM#131100), el hiperparatiroidismo constituye la primera manifestación de la enfermedad en el 90% de los casos, y la hipercalcemia está ya presente en la adolescencia. Su prevalencia es de 1 de cada 30.000 individuos y se caracteriza por la presencia combinada de tumores en la paratiroides (90%), la hipófisis (30%) y el páncreas (40%). Algunos pacientes, además, pueden desarrollar tumores tímicos, bronquiales y adrenocorticales. La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 resulta de mutaciones inactivantes heterocigóticas del gen *MEN1*, que codifica la proteína supresora de tumores Menina^(11,12). Las neoplasias endocrinas múltiples de tipo 2 y 3 están causadas por mutaciones activadoras en el protooncogén *RET* (codifica el receptor de membrana de la tirosina cinasa), pero sólo la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (OMIM#171400) está asociada con tumores paratiroides (el 20% de los casos). El cáncer medular de tiroides, el feocromocitoma y el HPP constituyen la tríada clásica descrita en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A⁽¹³⁾. En la neoplasia endocrina múltiple de tipo 4 (#OMIM 610755), mutaciones inactivantes de la línea germinal del gen supresor de tumores *CDKN1B* (codifica el inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina) condicionan la aparición de tumores hipofisarios y paratiroides en la edad adulta. En los casos sospechosos de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 con estudio genético negativo, se debe considerar descartar una neoplasia endocrina múltiple de tipo 4, ya que ambos fenotipos son muy similares⁽¹⁴⁾.

Menos frecuente es el síndrome HPP-tumor de mandíbula (OMIM#145001). También de herencia

autosómica dominante, se caracteriza por la presencia de tumores paratiroides y de fibromas osificantes del maxilar y la mandíbula. Está causado por mutaciones inactivantes en el gen *CDC73*, el cual codifica para la proteína supresora de tumores parafibromina⁽¹⁵⁾.

- Hiperparatiroidismo primario no sindrómico: este apartado incluye el hiperparatiroidismo familiar aislado, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y el hiperparatiroidismo neonatal.

El HPP familiar aislado se refiere al HPP autosómico dominante que ocurre como una endocrinopatía aislada, en ausencia de características clínicas asociadas con los síndromes de HPP conocidos. La base genética de la mayoría de los casos de HPP familiar aislado permanece sin explicación, aunque se ha informado de que entre el 15 y el 20% de los pacientes albergan mutaciones activantes en el gen *GCM2*, codificante del factor de transcripción específico de la paratiroides *GCMb*¹⁶. Además, también se han descrito casos asociados a mutaciones en los genes inhibidores de cinasas dependientes de ciclina (*CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B* y *CDKN2C*)⁽¹⁷⁾.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (OMIM#145980) es un trastorno autosómico dominante genéticamente heterogéneo caracterizado por hipercalcemia leve o moderada no progresiva de por vida, hipermagnesemia leve, PTH elevada o inapropiadamente normal y baja excreción urinaria de calcio. Su diagnóstico diferencial se plantea con los hiperparatiroidismos familiares, lo cual supone un reto diagnóstico en ausencia de otros tumores. Se han descrito tres distintas variantes de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipos 1-3) debidas a mutaciones de pérdida de función en los genes *CASR*, *GNA11* y *AP2S1*, respectivamente^(4,5,18). Mutaciones en homocigosis o en heterocigosis compuesta con pérdida de función del CaSR son causantes del hiperparatiroidismo neonatal grave (OMIM#239200). En este cuadro, las cifras de calcio son superiores a 20 mg/dL y en un 80% de los casos la PTH se encuentra elevada de forma exagerada e inapropiada condicionando una importante desmineralización ósea que acompaña a los síntomas propios de una hipercalcemia grave. Algunos cambios en heterocigosis en el CaSR también se han relacionado con este fenotipo grave por afectar de forma importante a la estructura del receptor o por verse amplificada su expresión al asociarse con ciertos polimorfismos del sensor o con una deficiencia intraútero de vitamina D y/o calcio^(4,5).

1.2. HPP terciario o adquirido

Es secundario a una insuficiencia renal crónica o al tratamiento de los raquitismos hipofosfatémicos.

2. Hipercalcemia independiente de la parathormona

2.1. Asociada a altos niveles de vitamina D

a. Intoxicación de vitamina D

La ingesta accidental o por prescripción incorrecta de cantidades excesivas de vitamina D (o sus metabolitos) en el niño puede originar una hipercalcemia. Si esto acontece en una madre gestante, puede verse en el neonato. Los niveles de 25-hidroxivitamina D estarán elevados, los de calcitriol serán normales y la PTH estará suprimida.

b. Hipercalcemia idiopática infantil o síndrome de Lightwood (#OMIM143880)

Se caracteriza por hipercalcemia, hiper calciuria y nefrocalcinosis con valores de PTH bajos. Las cifras de 1,25-hidroxivitamina están elevadas o son inapropiadamente normales para la calcemia. Este cuadro generalmente se resuelve antes del año de vida, aunque en algunos casos se describe persistencia de la hiper calciuria. En los últimos años se ha encontrado el mecanismo molecular subyacente de algunos de estos casos.

- Mutaciones del gen *CYP24A1* (codificante de la citocromo P450 24-hidroxilasa). Cambios inactivantes (en homocigosis o en heterocigosis compuesta) inhiben la degradación de la 1,25-hidroxivitamina D y dan lugar al cuadro actualmente denominado hipercalcemia infantil de tipo 1^(4,5).
- Mutaciones del gen *SLC34A1* (codificante del cotransportador renal NaPi-IIa). De herencia autosómica recesiva, este cuadro, llamado en la actualidad hipercalcemia infantil de tipo 2, es consecuencia de la inactivación del cotransportador renal NaPi-IIa, lo que determina un aumento de la pérdida de fosfato e hipofosfatemia. Las cifras de fósforo bajo en sangre condicionan niveles bajos de FGF23. En el túbulo proximal renal, la no activación del receptor de FGF23 (FGFR-Klotho) supone una menor expresión de *CYP24A1* y una sobreexpresión del gen *CYP27B1*, lo que implica el aumento de los niveles de calcitriol^(4,5,19).

c. Necrosis grasa del recién nacido

Es una paniculitis de causa desconocida, más frecuente en neonatos posttérmino y relacionada con estrés perinatal, en la que existe un aumento de la 1,25-hidroxivitamina D a nivel del tejido de granulación cutáneo con el consiguiente aumento de absorción de Ca a nivel intestinal^(7,8,20).

d. Otras causas de hipercalcemia dependientes de la vitamina D

Los linfomas y los disgerminomas ováricos, así como algunas enfermedades inflamatorias y granuloma-

tosas, son productores de citocinas con actividad 1 α -hidroxilasa^{7,8}.

2.2. No asociada con un aumento de los metabolitos de la vitamina D

a. Inmovilización prolongada

Es una causa frecuente de hiper calciuria en niños/adolescentes y también puede ser la causa de hipercalcemia.

b. Tóxicos y drogas

Existen fármacos que producen hipercalcemia por diferentes motivos. Ejemplos de uso habitual son las tiacidas, el ácido retinoico, el litio, el tamoxifeno o la teofilina. Una administración excesiva de carbonato cálcico o bicarbonato sódico y una intoxicación de vitamina A también pueden originar hipercalcemia^{7,8}.

c. Hipercalcemia maligna

Aparece en menos del 1% de los niños con cáncer asociado a tumores hematológicos, neurológicos, hepáticos, disgerminomas o rhabdomyosarcomas. Se debe a una osteólisis directa producida por las células tumorales o a la síntesis tumoral de factores con actividad osteoclástica, y destacando el péptido homólogo a la PTH, que es capaz de activar el receptor de la PTH⁽¹⁰⁾.

d. Otras causas de hipercalcemia no dependientes de la vitamina D

En esta miscelánea se incluyen el aporte excesivo de Ca (nutrición parenteral), algunas endocrinopatías (feocromocitoma, Addison, acromegalia o patología tiroidea), tubulopatías (acidosis tubular renal distal y síndrome de Bartter), el síndrome de Williams-Beuren, la trisomía 21, la condrodisplasia metafisaria de Jansen, el síndrome IMAGE y algunos errores innatos del metabolismo (hipofosfatasa, deficiencia congénita de lactasa, intolerancia a los disacáridos, mucopolisacáridosis de tipo I y síndrome del pañal azul)^(7,8).

Tratamiento de la hipercalcemia

La hipercalcemia leve y asintomática no precisará tratamiento inmediato. En la crónica moderada y asintomática, la actitud inicial puede ser expectante, pero, en las situaciones restantes, el tratamiento será urgente⁶. La hiperhidratación, junto con la administración de calcitonina y/o bisfosfonatos, es la medida de elección, tal y como se representa en la tabla 3.

Comentarios

La hipercalcemia suele ser un hallazgo casual en la edad pediátrica. La PTH determina la orientación diagnóstica. Sólo las hipercalcemias sintomáticas o graves precisan tratamiento urgente. En la actualidad, son muchas las hipercalcemias con un trastorno monogénico subyacente: HPP sindrómicos, trastornos asociados con un deterioro de la

Tabla 3. Tratamiento de la hipercalcemia.

Intervención	Mecanismo de acción	Inicio	Duración
Salino	↑ volumen intravascular ↑ excreción urinaria de calcio	Horas	Infusión
Calcitonina	↓ resorción ósea ↑ calciuria	4-6 horas	48 horas
Bisfosfonato intravenoso	↓ resorción ósea	24-72 horas	2-4 semanas
Diuréticos del asa	↑ calciuria (no uso de rutina)	Horas	Tiempo de acción
Corticoides	↓ absorción intestinal de calcio ↓ 1,25(OH)D	2-5 días	Días/semanas
Denosumab	↓ resorción ósea	4-10 días	4-15 semanas
Calcimiméticos	Agonistas CaSR ⇒ ↓ PTH	2-3 días	Tiempo de acción
Diálisis		Horas	Tiempo de acción

PTH: parathormona.

señalización del CaSR y condiciones asociadas con el metabolismo anormal de la vitamina D. Los antecedentes personales y familiares alertan, en muchas ocasiones, de una posible etiología genética.

Bibliografía

- Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In Bilezikian JP, Bouillon R, Clemens T, Compston J, Bauer DC, Ebeling PR, eds. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6 ed. Chicago: American Society of Bone and Mineral Research; 2006. p. 179.
- Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 2157-70.
- Lietman SA, Germain-Lee LE, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 508-15.
- Gorvin CM. Genetic causes of neonatal and infantile hypercalcemia. *Pediatric Nephrology* 2022; 37: 289-301.
- Newey PJ, Hannan FM, Wilson A, Thakker RV. Genetics of monogenic disorders of calcium and bone metabolism. *Clin Endocrinol* 2021; [Epub ahead of print].
- Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcemia in children. *Arch Dis Child* 2012; 97: 533-8.
- Justin H. Davies. Approach to the child with hypercalcaemia. *Calcium and bone disorders in children and adolescents*. 2 revisión. *Endocr Dev* 2015; 28: 101-18.
- Rica Echevarría I, Vela Desojo A, Grau Bolado G. Metabolismo fosfocálcico. *Pediatr Integral* 2020; XXIV: 268-75.
- Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 3993-4004.
- Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2947-56.
- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2990-3011.
- Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1: latest insights. *Endocr Rev* 2021; 42: 133-70.
- Plaza-Menacho I. Structure and function of RET in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25: T79-90.
- Frederiksen A, Rossing M, Hermann P, Ejersted C, Thakker RV, Frost M. Clinical features of multiple endocrine neoplasia type 4: novel pathogenic variant and review of published cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 3637-46.
- Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nature Genet* 2002; 32: 676-80.
- García-Castaño A, Madariaga L, Gómez-Conde S, Cordo CLR, López-Iglesias M, García-Fernández Y, et al. Five patients with disorders of calcium metabolism presented with GCM2 gene variants. *Sci Rep* 2021; 3: 2968.
- Costa-Guda J, Soong CP, Parekh VI, Agarwal SK, Arnold A. Germline and somatic mutations in cyclin dependent kinase inhibitor genes CDKN1A, CDKN2B, and CDKN2C in sporadic parathyroid adenomas. *Horm Cancer* 2013; 4: 301-7.

18. García-Castaño A, Madariaga L, Pérez de Nanclores G, Ariceta G, Gaztambide S, Castaño L. Novel mutations associated with inherited human calcium-sensing receptor disorders: a clinical genetic study. *Eur J Endocrinol* 2019; 180: 59-70.

19. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B, et al. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 604-14.

20. Hunt R. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. UpToDate. Literature review current through: Feb 2022. URL: <https://www.uptodate.com/contents/subcutaneous-fat-necrosis-of-the-newborn#>. Fecha última consulta: 04.03.2022.