

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipo 1. Nueva mutación en el gen del receptor sensible al calcio

Familial hypocalciuric hypercalcemia type 1. A new mutation of the gene for the calcium-sensing receptor

Nerea López Andrés¹, María Pilar Sevilla Ramos¹, Jesús González De Buitrago Amigo²

¹ Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara (España)

² Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres. Extremadura (España)

Resumen

Introducción. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es una causa benigna de hipercalcemia de herencia autosómica dominante que no precisa habitualmente tratamiento. Es poco frecuente y en la mayoría de los casos se debe a una mutación en el gen que codifica el receptor sensible al calcio (gen *CaSR*), que produce una insensibilidad generalizada al calcio en las glándulas paratiroides y células tubulares renales, provocando hipercalcemia leve o moderada, con hormona paratiroidea (PTH) normal o elevada y disminución de la excreción urinaria de calcio.

Objetivo. Presentamos dos casos pertenecientes a la misma familia con HHF que presentan una nueva mutación en el gen del receptor sensible al calcio.

Pacientes y métodos. Niño de 12 años remitido por detección de hipercalcemia en una analítica realizada por talla baja. Se encuentra asintomático. Presenta hipercalcemia leve (calcio total, 11,4 mg/dL; y calcio corregido por albúmina, 11,1 mg/dL), elevación de la PTH (160,8 pg/mL) y disminución de la 25-hidroxivitamina D (13 ng/mL). La exploración física es normal, con talla en el percentil 15 y talla genética en el percentil 11. Su padre había sido estudiado previamente, con diagnóstico de hipercal-

cemia hipocalciúrica. Se realiza ecografía de tiroides, paratiroides y abdominal (normales), electrocardiograma (normal) y edad ósea (13 años para una edad cronológica de 12 años y 2 meses). La determinación del índice calcio/creatinina en la orina es < 0,02 y, por tanto, compatible con HHF.

Resultados. El estudio genético de HHF (genes *CaSR*, *GNA11* y *AP2S1* por secuenciación masiva) realizado a nuestro paciente identifica la presencia en heterocigosis de una mutación inactivante en el gen *CaSR*, c.878G>A; p.Trp293Ter. Esta mutación no ha sido descrita previamente y su presencia se confirma también al realizar el estudio genético al padre del paciente.

Comentarios. La presencia de hipercalcemia mantenida obliga a realizar pruebas complementarias para determinar su etiología. La presencia de algún miembro afecto en la familia o la aparición de hipocalciuria es suficiente para sospechar HHF e indicar el estudio genético. En la mayoría de los casos se debe a una mutación inactivante en el gen *CaSR*, como en nuestro caso, en el que identificamos una nueva variante patógena no descrita previamente.

Palabras clave: Gen *CaSR*. Hipercalcemia. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Receptor sensible al calcio.

Correspondencia:

Nerea López Andrés
Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Guadalajara, C/Donante de sangre, s/n, 19002, Guadalajara, España
E-mail: nereal@sescam.jccm.es

Abstract

Introduction. Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) is a benign cause of hypercalcemia that is characterized by autosomal dominant inheritance

and it usually requires no treatment. It is a rare disorder. In most cases, it is caused by mutations of the gene that codes for the calcium-sensing receptor (*CaSR* gene). The resulting generalized calcium insensitivity in parathyroid glands and renal tubular cells causes mild or moderate hypercalcemia, a normal or high level of parathyroid hormone (PTH) and low urine calcium excretion.

Objective. We report two cases of FHH belonging to the same family, who are affected by a new mutation of the gene for the calcium-sensing receptor.

Patients and methods. A 12-year-old child referred for hypercalcemia detected in a blood test that was performed because of short stature. He is asymptomatic. He has mild hypercalcemia (total calcium 11.4 mg/dL and calcium corrected for albumin 11.1 mg/dL), increased PTH (160.8 pg/mL) and decreased 25-hydroxyvitamin D (13 ng/mL). Physical examination is normal, with a height in the 15th percentile and genetic height in the 11th percentile. His father has been previously studied and diagnosed with hypocalciuric hypercalcemia. The following medical tests were carried out: parathyroid, thyroid and abdominal ultrasound images (normal), electrocardiogram (normal) and bone age (13 years with a chronological age of 12 years and 2 months). Urinary calcium /creatinine ratio was <0.02, and hence compatible with FHH.

Results. FHH genetic study (*CaSR*, *GNA11*, *AP2S1* massive gene sequencing) of our patient showed a heterozygous inactivating mutation in the *CaSR* gene, c.878G>A; p.Trp293Ter. This mutation has not been described before and was confirmed in the patient's father.

Comments. The etiology of persistent hypercalcemia must always be investigated through complementary tests. The presence of any other affected family members or reduced urinary calcium excretion is enough to suspect it, and it should be confirmed by a genetic study. In most cases, it is caused by an inactivating mutation of the *CaSR* gene, as in our case, and we have identified a new pathogenic variant not previously described.

Key words: *Calcium-sensing receptor. CaSR gene. Familial hypocalciuric hypercalcemia. Hypercalcemia.*

Introducción

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es un trastorno poco frecuente de herencia autosómica dominante, genéticamente heterogéneo, que está causado por mutaciones en heterocigosis en el gen que codifica para el receptor sensible al calcio (*CaSR*) y sus proteínas señalizadoras, lo que da

lugar a una sensibilidad disminuida a la calcemia circulante⁽¹⁻⁴⁾.

Se estima una prevalencia de 1/10.000-1/100.000^(3,5), aunque podría tratarse de un proceso poco detectado por su curso benigno o mal diagnosticado por su similitud con el hiperparatiroidismo primario (HPP)⁽³⁾. No hay diferencia en la distribución por sexos⁽⁶⁾.

El *CaSR* desempeña un papel importante en la homeostasis del calcio y se expresa fundamentalmente en las glándulas paratiroides, riñones y huesos^(5,7). En condiciones normales, el incremento de las concentraciones plasmáticas del calcio iónico extracelular activa la proteína *CaSR* situada en la membrana de las células paratiroides, y activa señales intracelulares que inhiben la síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH), de forma que se reduce la reabsorción tubular renal del calcio filtrado, la absorción intestinal de calcio y la actividad de reabsorción ósea en el tejido óseo^(1,2). A nivel renal, se inhibe el transporte activo de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, así como la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, lo que disminuye la diferencia de potencial transepitelial y disminuye la reabsorción pasiva de calcio⁽⁸⁻¹⁰⁾. Por tanto, se consigue una rápida normalización de las concentraciones plasmáticas de calcio (Figura).

En la mayoría de las ocasiones, la HHF está causada por mutaciones en el gen que codifica para *CaSR*, que produce una síntesis defectuosa de dicho receptor y una disminución de su sensibilidad al calcio. Como consecuencia, disminuye la capacidad de las células paratiroides para detectar la

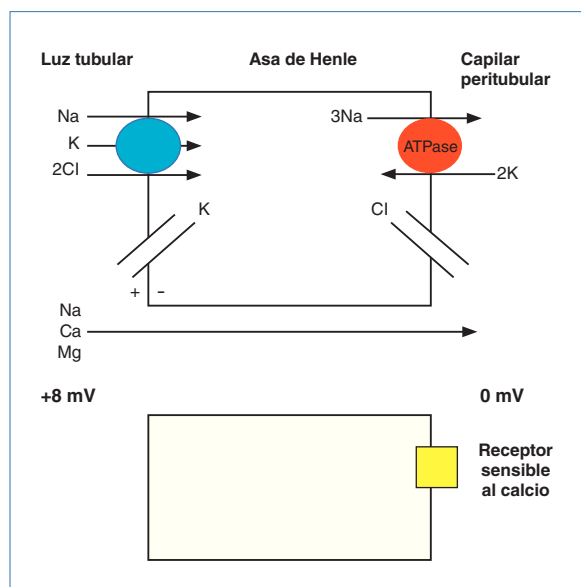


Figura. Reabsorción de calcio a nivel renal (rama ascendente gruesa del asa de Henle). Adaptada de Ubetagoyena¹⁰.

concentración extracelular real de calcio, por lo que aumenta la producción de PTH para mantener unas cifras de calcemia superiores a las normales. A nivel renal, se produce mayor reabsorción de calcio y magnesio, lo que da lugar a hipercalcemia con hipocalciuria y, frecuentemente, hipermagnesemia^(1,7).

La HHF se debe a la herencia en heterocigosis de un alelo mutado, que produce un cuadro clínico de curso benigno, asintomático u oligosintomático, que se diagnostica de forma incidental o al realizar el cribado de familiares afectados. Se caracteriza por hipercalcemia leve o moderada no progresiva y persistente, hipermagnesemia leve, y niveles de PTH y excreción urinaria de calcio no concordantes con la hipercalcemia: PTH normal o levemente elevada y excreción urinaria de calcio disminuida. La herencia en homocigosis o heterocigosis compuesta de dos alelos mutados del gen *CaSR* produce un cuadro de mayor intensidad, consistente en hiperparatiroidismo neonatal grave, con niveles de calcio y PTH muy elevados, que puede provocar daños graves en los órganos diana (desmineralización ósea importante, hipotonía, retraso del crecimiento) e incluso amenaza la vida del neonato^(2,4,11-13).

Se han descrito tres subtipos de HHF según la localización de la alteración genética. La penetrancia es casi completa con un patrón de herencia autosómico dominante, aunque hay nuevas mutaciones en el 15-30% de los casos⁽⁵⁾. La mayoría de las mutaciones se producen en el gen *CaSR* y producen un cambio en un único aminoácido que altera la función del receptor⁽⁹⁾:

- El tipo más frecuente es la HHF de tipo 1 (el 65% de los casos). Se conocen más de 200 mutaciones inactivantes en el gen *CaSR* localizado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q21.1)^(5,13,14).
- La HHF de tipo 2 (<5%) está causada por mutaciones inactivantes en el gen *GNA11*, que codifica para la subunidad $\alpha 11$ de la proteína G (19p13.3), que interviene en la secuencia de señalización intracelular del CaSR^(1,5,12,13).

En la HHF de tipo 1 y de tipo 2, los síntomas de hipercalcemia están, por lo general, ausentes a lo largo de la vida, por lo que la edad del diagnóstico es variable. En la edad adulta pueden presentar pancreatitis y condrocalcinosis. En general, tienen buen pronóstico y la expectativa de vida es normal. No suelen requerir tratamiento^(1,3,5,7,13).

- La HHF de tipo 3 (20%) está causada por mutaciones inactivantes en el gen *AP2S1* (19q13.2-q13.3), que codifica la proteína AP2 α mediadora de la endocitosis del CaSR, y consecuentemente de su señalización^(5,12). Los pacientes cursan

con hipercalcemia más intensa y sintomática, y pueden presentar alteración fenotípica, pancreatitis y retraso psicomotor. Por este motivo, la edad del diagnóstico suele ser más temprana^(1,3,13). El curso es más agresivo y pueden requerir tratamiento médico y/o quirúrgico^(5,7,9,15).

La HHF, en los casos en los que no se descubre mutación, está raramente causada por autoanticuerpos contra CaSR⁽³⁾, y debe sospecharse en caso de antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes^(3,5,6,8,9).

A continuación se presenta el caso clínico de una familia en la que dos miembros presentan HHF de tipo 1.

Pacientes y métodos

Motivo de consulta

Niño de 12 años y 4 meses que es remitido por su pediatra a consulta de endocrinología pediátrica por detección de leve hipercalcemia en una analítica realizada por talla baja. No presenta otra clínica asociada.

Antecedentes personales

Nacido de embarazo controlado de curso normal, parto vaginal a término con peso y longitud en el nacimiento normales. Las pruebas metabólicas fueron normales. Lactancia artificial con alimentación complementaria bien reglada y vacunación correcta. El paciente ingresó con 1 mes por cuadro febril sin presentar complicaciones. Recibe seguimiento en cardiología pediátrica por comunicación interventricular muscular cerrada de forma espontánea. No recibe tratamiento farmacológico. No presenta otros antecedentes medicoquirúrgicos de interés.

Antecedentes familiares

Madre con talla de 156 cm (p9; desviación estándar: -1,36). Presentó menarquia a los 12 años y medio. Sana.

Padre con talla de 170 cm (p13; desviación estándar: -1,16) y pubertad normal. Seguimiento previo en medicina interna con diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica sin realización de estudio genético (Tabla).

Padres no consanguíneos. Talla diana: 169,5 \pm 5 cm (p11; desviación estándar: -1,24).

Tabla. Hallazgos analíticos del paciente y su padre.

	Paciente Edad (años)	Calcio total (mg/dL) (VN: 8,4-10,2)	Calcio iónico (mmol/L) (VN: 1,15- 1,29)	Calcio corregido por proteínas/ albúmina (mg/dL) (VN: 8,4-10,2)	PTH (pg/mL) (VN: 15-65)	25-hidro- xivitamina D (pg/mL) (VN: 20-50)	Fósforo (mg/dL) (VN: 2,9-5,1)	Magnesio (mg/dL) (VN: 1,8-2,7)	Índice- Ca/Cr en la orina
Paciente índice	11 años	11,3	–	11,1/10,8	–	–	3,8	–	–
	12 años y 3 meses	11,4	–	–/11,1	160,8	13	5,6	–	<0,02
	12 años y 10 meses	10,4	1,41	10,3/10,1	397,1	4	4,0	2,4	0,01
	13 años y 9 meses	10,0	–	10,2/–	370,8	4 Inicio de vitamina D: 600 UI/ día	3,8	–	–
	14 años y 7 meses	10,5	–	10,5/9,9	174	8 Vitamina D: 800 UI/ día	4,9	–	<0,01
	15 años y 1 mes	10,3	–	10,5/–	–	15	3,7	–	–
Padre del paciente índice	41	10,9	–	10,7/–	–	–	3,2	–	–
	42	11,1	–	–/11	86,8	16	2,9	–	0,03
	43	11,7	–	11,3/11,3	67,8	30	3,2	–	0,09
	44	10,7	–	10,6/10,5	81,2	22	3	2,2	0,07
	47	10,9	–	–/10,6	–	14	–	–	–

Ca/Cr: calcio/creatinina; PTH: hormona paratiroidea; VN: valor normal.

Hermana nacida en 2005 sana.

Refieren antecedentes de patología tiroidea en la rama paterna, sin otros antecedentes familiares de tipo endocrinológico.

Exploración física

En la primera revisión en consulta con 12 años y 4 meses presenta la siguiente antropometría: peso: 43,2 kg (p34, desviación estándar: -0,43), talla: 146 cm (p15, desviación estándar: -1,06) e índice de masa corporal: 20,27% (p51, desviación estándar: +0,05). El pronóstico de talla adulta por el método Bayley-Pinneau (con edad ósea de 13 años) es de $166,7 \pm 5$ cm.

El fenotipo es normal sin tiroides palpable. La auscultación cardíaca es rítmica sin soplos; la auscultación pulmonar presenta buena ventilación bilateral sin ruidos sobreañadidos; el abdomen, blando y

depresible, no doloroso en la palpación; la exploración neurológica es normal. Presenta un estadio puberal de Tanner II.

Exploraciones complementarias

En la analítica realizada por su pediatra para estudio del crecimiento presenta elevación del calcio total: 11,4 mg/dL (8,8-10,8) y del calcio corregido por albúmina: 11,1 mg/dL (8,5-10,5); elevación de la PTH: 160,8 pg/mL (15-68,3); así como disminución de la 25-hidroxivitamina D: 13 ng/mL (20-50). Se realiza edad ósea, que es de 13 años, para una edad cronológica de 12 años y 2 meses.

Se completa el estudio con ecografía de tiroides, paratiroides y abdominal (normales), electrocardiograma (normal) y determinación del índice calcio/creatinina en la orina, con valor < 0,02, por tanto, compatible con hipercalcemia hipocalciúrica.

Estudio genético

Dada la detección de hipercalcemia hipocalciúrica en el paciente y el antecedente familiar de su padre, se realiza estudio genético de HHF (genes *CaSR*, *GNA11* y *AP2S1* por secuenciación masiva), identificando la presencia en heterocigosis de una variante patógena en el gen *CASR* c.878G>A; p.Trp293Ter, que consiste en un cambio *nonsense* que da lugar a una proteína truncada y que no se encuentra descrito en las bases de datos clínicas ni en la bibliografía hasta la fecha actual. Sin embargo, la variante c.879G>A; p.Trp293Ter, que produciría el mismo efecto en la proteína, sí está descrita en la base de mutaciones Human Gene Mutation Database, clasificada como patógena asociada a hipercalcemia hipocalciúrica⁽¹⁶⁾.

Se realiza un estudio genético al padre, que presenta la misma variante patógena en el gen *CaSR*.

Evolución clínica

No presenta síntomas, con desarrollo pondoestatural adecuado. Se realizan controles analíticos de sangre y orina seriados, y presenta un valor máximo de calcio total plasmático de 11,4 mg/dL y corregido por proteínas de 11,1 mg/dL, y PTH máxima de 397,1 pg/mL, y se detecta deficiencia de vitamina D, por lo que se añade tratamiento con 600 UI de vitamina D diaria, que precisa aumentar a 800 UI/día. El índice calcio/creatinina en la orina se mantiene en < 0,02 (Tabla).

Discusión

La hipercalcemia se define como concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5-11 mg/dL o de calcio iónico libre superiores a 1,35 mmol/L. Su incidencia en niños es desconocida, pero es menos frecuente que en adultos⁽¹⁾. La causa más frecuente de hipercalcemia en la infancia es el HPP, mientras que la HHF representa el 2% de los casos de hipercalcemia⁽⁹⁾.

La HHF debe considerarse en individuos que presentan hipercalcemia persistente asintomática asociada a hipocalciuria^(7,10,14). La sospecha diagnóstica se fundamenta en los siguientes criterios⁽³⁾:

- Hipercalcemia (obligatorio) e hipocalciuria.
- PTH inapropiadamente normal o en el cuartil elevado.
- Asintomático o presencia de síntomas leves de hipercalcemia.

- Historia familiar con patrón de herencia autosómico dominante.
- Ecografía o gammagrafía de paratiroides normales⁽⁹⁾.

El diagnóstico de confirmación se realiza con el estudio genético^(9,6,17). La asociación de hipercalcemia con hipocalciuria (índice calcio/creatinina $\leq 0,02$)^(6,7,18) o la presencia de algún miembro afecto en la familia es suficiente para sospecharla y realizar su confirmación diagnóstica mediante estudio genético^(9,10). Además, puede ser útil para distinguir la HHF de otras causas de hipercalcemia, como el HPP en casos dudosos^(8,14-16,19).

Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial entre el HPP y la HHF, ya que ésta es una patología benigna que no precisa tratamiento médico o quirúrgico en la mayoría de los casos, a diferencia del HPP, cuyo tratamiento es quirúrgico^(10,11,13,14,19-21). No obstante, se ha llegado a describir una tasa de paratiroidectomías innecesarias superior al 20% en la HHF⁽⁷⁾.

Para distinguir ambas entidades hay que considerar los hallazgos de laboratorio y los antecedentes familiares del paciente⁽¹⁹⁾. El parámetro de mayor utilidad para discriminar HPP e HHF es la excreción urinaria de calcio^(7,18,21); un índice calcio/creatinina > 0,02 es sugestivo de HPP y < 0,01 es sugestivo de HHF⁽⁹⁾. Aproximadamente el 80% de los pacientes con HHF tiene cociente calcio/creatinina < 0,01, mientras que un porcentaje similar o mayor en los pacientes con HPP tiene determinaciones por encima de este valor; sin embargo, el índice calcio/creatinina puede ser < 0,01 aproximadamente en el 20% de los pacientes con HPP, particularmente si se asocia con deficiencia de vitamina D^(14,21). Por tanto, puede resultar difícil diferenciar ambas entidades únicamente por la excreción urinaria de calcio, y se precisa un estudio genético para el correcto diagnóstico de HHF^(18,21).

Respecto al tratamiento médico, fármacos como los bisfosfonatos y el cinacalcet se han utilizado en los últimos años, principalmente en casos de hiperparatiroidismo neonatal grave o en un intento de disminuir la hipercalcemia previamente a la cirugía en pacientes con HPP⁽¹²⁾.

El cinacalcet es un calcimimético con actividad moduladora sobre el *CaSR*, que aumenta su sensibilidad al calcio iónico extracelular, y consigue de esta forma reducir la secreción de PTH. Su uso en pediatría sólo está aprobado en Europa para niños mayores de 3 años con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica en diálisis que no esté controlado con tratamiento habitual. No obstante, se ha comunicado su efectividad en pacien-

tes con hiperparatiroidismo neonatal grave, portadores de adenomas múltiples de paratiroides y formas sintomáticas de HHF, pero no existe suficiente evidencia en pediatría para recomendar su empleo de forma rutinaria^(2,12,22).

Por otra parte, hay que destacar que el déficit de vitamina D aumenta la síntesis y secreción de PTH, por lo que se debe evitar su insuficiencia en estos pacientes. La suplementación con vitamina D es necesaria y segura, y se ha demostrado que concentraciones medias de calcidiol (entre 30 y 50 ng/mL) mantienen la calcemia y la calciuria estables^(8,12).

En la HHF, la paratiroidectomía no está indicada, salvo en pacientes homocigotos, los que presentan concentraciones de calcio en suero > 14 mg/dL o los que tienen gravedad clínica o pancreatitis recidivante, en los cuales la paratiroidectomía total puede resultar beneficiosa^(5,9,18-20).

Una vez diagnosticada HHF a un paciente, se recomienda el cribado familiar para evitar cirugías innecesarias^(6,19,20). Por otra parte, resulta de interés identificar a embarazadas con HHF, ya que una marcada hipercalcemia durante el desarrollo fetal puede inhibir la secreción endógena de PTH en el neonato, con riesgo de desarrollar hipocalcemia grave al nacer. Además, en recién nacidos en los que ambos padres presentan HHF, existe el riesgo de que se hereden los dos alelos afectados, y el 25% de los casos presenta hiperparatiroidismo neonatal grave^(9,19).

En conclusión, es importante diagnosticar a los pacientes afectados de HHF para evitar estudios diagnósticos y terapéuticos innecesarios, sobre todo por el buen pronóstico y la ausencia de comorbilidad asociada. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante estudio genético, como en el caso presentado, en el que se ha encontrado una nueva variante patógena no descrita previamente.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Yeste D, Campos A, Fábregas A, Soler L, Mogas E, Clemente M. Patología del metabolismo

del calcio. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 217-37.

- Argente Oliver J, Martos Moreno GA, Soriano Guillén L, eds. Alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico: hipocalcemia, hipercalcemia, hipofosforemia, hiperfosforemia, raquitismo, osteoporosis. En Argente Oliver J, Martos Moreno GA, Soriano Guillén L, eds. *Manual de Endocrinología Pediátrica*. 3 ed. Majadahonda: Ergon; 2023. p. 235-272.
- Barasoain Millán A, Guerrero-Fernández J, González Casado I. Hipercalcemia. En Guerrero-Fernández J, González Casado I, eds. *Diagnóstico diferencial y tratamiento. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. Majadahonda: Ergon; 2021. p. 388-99.
- Grau Bolado G, García Castaño A, Vela Desojo A, Rica I. Hipercalcemia: del genotipo al fenotipo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13 (Supl 2): S74-9.
- Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 609-19.
- Afzal M, Kathuria P. Familial hypocalciuric hypercalcemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Bahillo-Currieses MP, López-Casillas P, García-Castaño A. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: caracterización bioquímica y genética de una familia. *Med Clin (Barc)* 2021; 156: 525-6.
- Mannstadt M. Disorders of the calcium-sensing receptor: familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. *UpToDate*. Fecha última consulta: 16.11.2023.
- Andrade Navarro MT, Pérez González E, Cantos Pastor V, Marín Patón M, Lara Ruiz A. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Descripción de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116: e757-61.
- Ubetagoyena Arrieta M, Castaño González L, Pérez de Nanclares Leal G, Arruebarrena Lizarraga D, Imaz Murguiondo M, Areses Trapote R. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de una nueva mutación. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74: 47-50.
- Gussinyé M, Yeste D, Clemente M, Albisu MA, Carrascosa A. Actitud ante una hipercalcemia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 (Supl): S81-5.

12. Miñones-Suárez L, Pérez de Nanclares G, Castaño L, Rey Cordero L, De Sotto-Esteban D, Riaño Galán I, et al; Grupo de Trabajo de Metabolismo Fosfocálcico de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). ¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica?. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2023; 14: 41-54.
13. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 2157-70.
14. Mijares Zamuner MB, Boix Carreño E, Maciá AL, Alfonso AP. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: una presentación atípica. *Endocrinol Nutr* 2013; 60: 270-1.
15. Rojo Álvaro J, Larrañaga Unanue I, Bilbao Garay I. Nueva mutación en el gen del receptor sensible al calcio como forma de presentación de hipercalcemia hipocalciúrica familiar tipo 1. *Med Clin (Barc)* 2023; 161: 552-3.
16. Dershem R, Gorvin CM, Metpally RPR, Krishnamurthy S, Smelser DT, Hannan FM, et al; Regeneron Genetics Center. Familial hypocalciuric hypercalcemia type 1 and autosomal-dominant hypocalcemia type 1: prevalence in a large healthcare population. *Am J Hum Genet* 2020; 106: 734-47.
17. Fernández López I, Fernández Peña I, Cózar León MV, Vitoria Peñas MM, Martínez De Pinillos Gordillo G, Fernández-Ladreda MT, et al. Usefulness of genetic tests in familial hypocalciuric hypercalcemia with atypical clinical presentation. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 325-30.
18. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 359-70.
19. Sumida A, Iizuka K, Kato T, Liu Y, Kubota S, Kubota-Okamoto S, et al. A case of familial hypocalciuric hypercalcemia type 1 due to CASR p. Pro55Leu mutation. *BMC Endocr Disord* 2022; 22: 164.
20. Olivar Roldán J, Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Montoya Álvarez T, Fernández Martínez A, Monereo Megías S. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de tres casos en una misma familia. *Endocrinol Nutr* 2008; 55: 267-9.
21. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Pract* 2011; 17 (Suppl 1): S13-7.
22. Marx SJ. Calcimimetic use in familial hypocalciuric hypercalcemia-a perspective in endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3933-6.