

## Estudio genético en pacientes con nefrocalcinosis

### Genetic study in patients with nephrocalcinosis

Sara Ruiz González<sup>a</sup>, Cristina Aparicio López<sup>b</sup>, Carmen de Lucas Collantes<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid. España.

<sup>b</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

Recibido: 1 de febrero de 2024; Aceptado: 5 de agosto de 2024

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La incidencia de nefrocalcinosis está aumentando en niños, y las causas metabólicas o genéticas son las más frecuentes en esta edad. Esta entidad puede evolucionar a enfermedad renal crónica y es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoz.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presentan diez casos de nefrocalcinosis de origen genético en edad pediátrica. Se remarca la importancia del análisis genético en pacientes y familiares, así como la necesidad de revisarlo cada cierto tiempo en los pacientes con mutaciones de significado clínico incierto, ya que pueden reportarse nuevas mutaciones no descritas en el momento del estudio inicial o ser reclasificadas según la disponibilidad de nueva evidencia en bases de datos, ensayos funcionales o análisis estructurales.

#### Resumen

La nefrocalcinosis presenta etiología genética o adquirida, y puede evolucionar a enfermedad renal crónica. **Objetivo:** analizar las características clínicas, bioquímicas y genéticas de pacientes diagnosticados de nefrocalcinosis de origen genético, para establecer una correlación entre el genotipo y el fenotipo. **Pacientes y Método:** se estudiaron pacientes menores de 18 años con nefrocalcinosis seguidos en un hospital terciario de Madrid entre 2013 y 2022. Criterios de inclusión: nefrocalcinosis de etiología monogénica. Criterios de exclusión: datos incompletos. Se recolectaron datos demográficos, bioquímicos y de imagen; se realizó estudio genético con panel de genes en cinco pacientes, exoma y regiones de splicing en un paciente, y amplificación por PCR y secuenciación Sanger en cuatro pacientes. El estudio fue aprobado por el comité de ética. **Resultados:** se incluyeron diez pacientes (70% varones), mediana de edad al diagnóstico de 21.5 meses. Se detectó una mutación en el gen *CYP24A1* en cuatro pacientes, de los cuales tres presentaban además una mutación en el gen *SLC34A1*, responsables de la hipercalemia idiopática infantil; tres pacientes presentaron mutaciones en el gen *SLC34A3*, responsable del raquitismo hipofosfémico hereditario con hipercalemiuria y nefrocalcinosis; un paciente diagnosticado de acidosis tubular renal distal tipo 1 presentó dos variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *ATP6V0A4*; un paciente con síndrome de Bartter presentó dos

**Palabras clave:**  
Nefrocalcinosis;  
Insuficiencia Renal  
Crónica;  
Estudio Genético;  
Niños;  
Consejo Genético

variantes en el gen *CLCNKB*; por último, se detectó una mutación en homocigosis en el gen *CLDN19* en una paciente con hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. Se estudiaron dieciséis familiares y se detectaron mutaciones en once de ellos, todos asintomáticos. **Conclusiones:** el estudio genético de los pacientes con nefrocalcinosis permite un diagnóstico etiológico, detectar familiares afectados asintomáticos y establecer un tratamiento, mejorando el pronóstico renal a largo plazo. Además, permite realizar asesoramiento y consejo genético.

## Abstract

Nephrocalcinosis can be inherited or acquired and may progress to chronic kidney disease. **Objective:** to analyze the clinical, biochemical, and genetic characteristics of patients with genetic nephrocalcinosis and to establish a correlation between genotype and phenotype. **Patients and Method:** patients under 18 years of age with nephrocalcinosis followed up in a tertiary hospital in Madrid between 2013 and 2022 were studied. Inclusion criteria: nephrocalcinosis of monogenic etiology. Exclusion criteria: incomplete data. Demographic, biochemical, and imaging data were collected; a genetic study was performed with a gene panel in five patients, exome and splicing regions in one patient, and PCR amplification and Sanger sequencing in four patients. The study was approved by the ethics committee. **Results:** ten patients (70% male) with a median age at diagnosis of 21.5 months were included. A mutation in the *CYP24A1* gene was detected in four patients, three of whom also had a mutation in the *SLC34A1* gene, causative of infantile idiopathic hypercalcemia; three patients had mutations in the *SLC34A3* gene, causing hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrocalcinosis; one patient diagnosed with distal renal tubular acidosis type 1 presented two pathogenic variants in heterozygosis in the *ATP6V0A4* gene; one patient diagnosed with Bartter syndrome presented two variants in the *CLCNKB* gene; finally, a homozygous mutation in the *CLDN19* gene was detected in a patient with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. Sixteen family members were studied and mutations were detected in 11 of them, all with no symptoms. **Conclusions:** the genetic study of patients with nephrocalcinosis allows etiological diagnosis, detection of asymptomatic affected relatives, and establishing treatment, which improves long-term renal prognosis. It also allows genetic counseling and advice to be given.

## Keywords:

Nephrocalcinosis;  
Chronic Kidney  
Disease;  
Genetic Study;  
Children;  
Genetic Counseling

## Introducción

El término nefrocalcinosis es utilizado para describir el depósito de oxalato cálcico y/o fosfato cálcico en el tejido intersticial y/o en los túbulos renales<sup>1,2</sup>. Esta puede manifestarse con signos o síntomas de daño renal crónico o ser diagnosticada de forma casual<sup>3</sup>.

Aunque es menos frecuente en niños que en adultos, se ha reportado un aumento en su incidencia en este grupo etario<sup>4-7</sup>. La nefrocalcinosis puede afectar a niños de cualquier edad, pero es más frecuente en los primeros años de vida, especialmente en prematuros, en los que se ha descrito una prevalencia de hasta el 40%<sup>8-11</sup>. Ellos constituyen una población de riesgo debido a factores como la inmadurez innata de sus riñones, la hipocitraturia, la nutrición parenteral y los fármacos que en ocasiones reciben, como la furosemida o los corticoides<sup>10,12</sup>.

La nefrocalcinosis aparece en el contexto de diversas enfermedades genéticas, metabólicas o adquiridas<sup>2</sup>, siendo las primeras más frecuentes en Pediatría. Se asocia a condiciones que producen hipercalcemia y/o

hiperfosfemia y/o excreción urinaria de calcio, fósforo u oxalato aumentadas, así como a hipocitraturia<sup>3</sup>. Son enfermedades predisponentes la hipercalciuria idiopática o la hiperoxaluria primaria/secundaria. También lo son una variedad de enfermedades renales tubulares y metabólicas debidas a mutaciones en genes implicados en el metabolismo del calcio como el síndrome de Bartter, la acidosis tubular renal distal tipo I o la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis<sup>3,7,8,13-15</sup>. Algunas alteraciones anatómicas pueden favorecer su desarrollo, como el riñón en esponja medular (tabla 1).

Según el grado de afectación renal la nefrocalcinosis se ha subdividido en: molecular o química, en la que el aumento de calcio es intracelular, no visible microscópicamente ni por imagen. Suele objetivarse en pacientes con hipercalciuria, y puede revertirse al corregirse esta<sup>2,3</sup>; microscópica, detectada por biopsia –depósitos minerales en microscopía óptica–, pero no por imagen. Sobre esta base se instaura la nefrocalcinosis macroscópica, en la que los depósitos de calcio son visibles por técnicas de imagen<sup>1,2</sup>.

En la práctica clínica el término nefrocalcinosis se

**Tabla 1. Causas de nefrocalcinosis**

Hiper calciuria	Hiperfosfaturia	Hiperocalcemia
Con hipercalcemia	Con hiperfosfatemia	
Hiperparatiroidismo primario	Síndrome de lisis tumoral	Hiperocalcemia primaria
Sarcoidosis	Laxantes de fosfato sódico	Hiperocalcemia secundaria
Hipercalcemia infantil tipo 1 y 2		
Intoxicación por vitamina D		
Síndrome de leche y alcalinos		
Síndrome de Williams-Beuren		
Hipotiroidismo congénito		
Sin hipercalcemia	Sin hiperfosfatemia	Otras
Hiper calciuria idiopática	Tubulopatías hereditarias:	Hipocitraturia
Riñón en esponja medular	- Enfermedad de Dent I y II	Prematuridad
Nefrocalcinosis neonatal	- Síndrome de Lowe	
Inmovilización prolongada	- Raquitismo hipofosfatémico ligado al X, autosómico dominante y recesivo	
Diuréticos de asa	- Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hiper calciuria	
Corticoides		
Tubulopatías hereditarias		
- Síndrome de Bartter		
- Acidosis tubular renal distal tipo 1		
- Hipomagnesemia familiar con hiper calciuria y nefrocalcinosis		
- Hipocalcemia autosómica dominante		
- Enfermedad de Dent		
- Síndrome de Lowe		
Hipopotasemia crónica		
Tirosinemia tipo I		
Fibrosis quística		

Adaptado de: Sayer JA. 2024<sup>3</sup>

refiere a los depósitos macroscópicos. Puede ser unilateral o bilateral, y localizarse en uno o varios segmentos del riñón<sup>2</sup>. Afecta con mayor frecuencia a la médula renal y se diagnostica principalmente mediante ecografía renal. Radiológicamente, la nefrocalcinosis medular puede clasificarse en grados del I al III en función de la extensión de la hiperrecogenicidad medular<sup>8,16,17</sup>.

Los casos de nefrocalcinosis cortical son mucho menos frecuentes, y se asocian a necrosis cortical, glomerulonefritis crónica, pielonefritis, oxalosis primaria/secundaria, poliquistosis renal autosómica recesiva o nefrocalcinosis nodular cortical benigna<sup>2,8</sup>.

Es una patología crónica, con un desarrollo lento y progresivo, a menudo diagnosticada casualmente en un paciente asintomático<sup>3</sup>. Puede presentarse con síntomas derivados de la propia nefrocalcinosis como dolor lumbar cólico, nicturia, poliuria o polidipsia, o con síntomas propios de la patología de base como dolor o malformaciones óseas en el raquitismo, retraso ponderoestatural o calambres en la acidosis tubular o hipomagnesemia<sup>3,7,11</sup>.

El pronóstico renal depende de la causa subyacente y la mayoría de los pacientes tiene buen pronóstico

renal<sup>3</sup>. Sin embargo, es importante detectar las causas que pueden evolucionar a enfermedad renal crónica terminal, para retrasar su desarrollo. En los últimos años se han descrito varias alteraciones genéticas asociadas a trastornos metabólicos que predisponen a su desarrollo. Las más importantes son las alteraciones del transporte de calcio a nivel tubular -que ocasionan hiper calciuria-, pero también mutaciones que producen hiperfosfatemia, hiperocalcemia e hipocitraturia<sup>2,18</sup> (tabla 2).

Se han descrito hasta 30 genes asociados a nefrolitiasis/nefrocalcinosis, con herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al X<sup>19</sup>. Entre ellos se encuentran *CLCN5*, *CASR*, *CLDN16*, *CLDN19*, *ADCY10*, *CYP24A1* o *SLC34A1*.

Daga et al.<sup>4</sup> y Braun et al.<sup>6</sup>, describieron una incidencia de etiología monogénica en el 20% y 16,8% de los pacientes con nefrocalcinosis/nefrolitiasis menores de 18 años, respectivamente.

El objetivo fue analizar las características clínicas, bioquímicas y genéticas de los pacientes afectados de nefrocalcinosis de causa genética para establecer una correlación entre el genotipo y el fenotipo.

## Pacientes y Método

Estudio retrospectivo, observacional, en pacientes menores de 18 años con seguimiento en el Departamento de Nefrología de un hospital terciario de Madrid, diagnosticados entre 2013 y 2022. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de nefrocalcinosis de etiología monogénica en seguimiento en la consulta de Nefrología Pediátrica en las fechas descritas. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos en la historia clínica (fundamentalmente pérdida de seguimiento).

Se recogieron los siguientes datos al diagnóstico: sexo, edad, etiología, grado de nefrocalcinosis medular, datos analíticos [niveles séricos de 25(OH)D3, 1,25(OH) D3, calcio, calcio iónico, paratohormona, fósforo, creatinina, filtrado glomerular estimado según la fórmula de Schwartz modificada, índices urinarios (calcio/creatinina, citrato/creatinina, calcio/citrato), pH urinario] y tratamiento recibido. Las ecografías fueron realizadas por diferentes radiólogos del mismo servicio con criterios uniformes definidos según una escala de nefrocalcinosis radiológica que grada la ecogenicidad renal de 0 a III, siendo 0 ausencia de nefrocalcinosis, I leve, II moderada y III severa<sup>8,16,17,20</sup>.

El estudio genético de los pacientes se realizó en distintos centros según la patología sospechada. La técnica empleada para el análisis genético varió según el laboratorio y la sospecha clínica, utilizando panel de genes en cinco pacientes, análisis de exoma y regiones de splicing en un paciente y amplificación por PCR y secuenciación Sanger en cuatro pacientes. Todos los pacientes y sus progenitores fueron derivados a la consulta de Genética Clínica donde se investigó la presencia de la mutación concreta y se proporcionó consejo genético para futuras gestaciones.

El estudio fue aprobado por el comité de ética clínica del hospital. Los datos clínicos fueron registrados anonimizados en una base de datos del programa Microsoft Excel.

## Resultados

Se incluyeron diez pacientes de nueve familias no emparentadas, el 70% varones (tabla 3). La mediana de edad al diagnóstico fue 21,5 meses y el rango intercuartílico 28 meses. Tres de los diez pacientes (dos de ellos emparentados), presentaron mutaciones en dos genes diferentes (*CYP24A1* y *SLC34A1*).

Se detectó una mutación en el gen *CYP24A1* en cuatro pacientes (1-4). El paciente 1 se diagnosticó de forma casual durante el estudio por enuresis. Presentó normofosfemia, hipercalcemia con hipercalcemia e hipocitraturia, paratohormona suprimida, con calcitriol

**Tabla 2. Causas genéticas de hipercalcemia renal**

Túbulo proximal
- Enfermedad de Dent
- Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia
- Raquitismo hereditario ligado al X, autosómico recesivo, autosómico dominante
- Glucogenosis tipo 1a
- Síndrome de Lowe
- Tirosinemia tipo 1
- Enfermedad de Wilson
Asa de Henle
- Síndrome de Bartter I-V
- Hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis
- Hipocalcemia autosómica dominante
Túbulo distal
- Pseudohipoaldosteronismo tipo II
- Acidosis tubular renal distal
- Síndrome de Liddle

Adaptado de: Smith J y Stapleton FB. 2024<sup>18</sup>

y calcitriol dentro de valores normales. Radiológicamente presentó nefrocalcinosis grado II bilateral. Este paciente presentaba dos mutaciones en heterocigosis, una de las variantes heredada de su padre (asintomática) y la otra variante de origen desconocido, ya que se trató de una fecundación in vitro con ovodonación (variante de novo *versus* donante portadora). Recibió hidroclorotiazida y citrato potásico.

Los otros tres pacientes (2, 3 y 4) con mutaciones en el gen *CYP24A1* presentaron una variante en heterocigosis en *CYP24A1* y asociaban además una mutación también en heterocigosis en el gen *SLC34A1*.

La clínica al diagnóstico fue pielonefritis aguda en el paciente 2 y 3 (este asociaba además fallo de medro), y fallo de medro aislado en el paciente 4. Los tres presentaron nefrocalcinosis bilateral grado II-III, hipercalcemia (corregida tras la primera infancia), hipofosfemia con hiperfosfaturia, hipercalcemia, hipocitraturia, paratohormona suprimida y calcitriol elevado. El paciente 2 heredó las dos variantes en heterocigosis (*CYP24A1* y *SLC34A1*) de su madre (asintomática). El estudio genético de su padre y su hermano fue negativo. Los pacientes 3 y 4 eran hermanos y ambos heredaron una variante en heterocigosis en el gen *CYP24A1* y dos mutaciones en el gen *SLC34A1* en configuración trans, una heredada de cada progenitor. Los padres eran asintomáticos. Como tratamiento, el paciente 2 recibió citrato potásico en monoterapia, mientras que los pacientes 3 y 4 fueron tratados además hidroclorotiazida y aportes orales de fósforo.

**Tabla 3. Casos de nefrocalcinosis de origen genético**

Caso/Sexo/ Edad/ Presentación clínica	Genética/clínica progenitores	Fenotipo clínico/Datos ecográficos	Parámetros analíticos	Tratamiento
Paciente 1 Varón 6 años Enuresis	<b>CYP24A1</b> Dos mutaciones en heterocigosis c.425_427AAG (p.Gly143del) y c.1226T>C (p.Leu409Ser) Ambas probablemente patogénicas  Ovodonación Padre portador de mutación c.1226T>C (p.Leu409Ser) en heterocigosis, patogénica. Asintomático	Hipercalemia infantil tipo 1  Nefrocalcinosis grado II bilateral	Calcemia máxima 10,89 mg/dL, Cai normal Normofosfemia Filtrado glomerular estimado normal Parathormona ↓ (7,2 pg/mL) 25 OH vitamina D 45,5 ng/mL 1,25 OH vitamina D normal Hipercalciuria (6,8 mg/kg/día, Ca/Cr 0,64 mg/mg) Hipocitraturia (Citratato/Cr 0,27 mg/mg) pH orina 7-8	Hidroclorotiazida Citrato potásico
Paciente 2 Varón 6 meses Pielonefritis aguda	<b>CYP24A1</b> Variante en heterocigosis c.575A>G (p.Glu192Gly) posiblemente patogénica  <b>SLC34A1</b> Variante en heterocigosis c.778G>A (p.Gly260Ser) patogénica  Madre ambas variantes, asintomática Padre y hermano negativos	Hipercalemia infantil tipo 1 y 2  Nefrocalcinosis bilateral grado III	Hipercalemia (calcio total 10,2 mg/dl, Cai 1,4 mmol/L) corregida Hipofosfemia al diagnóstico 4,1 mg/dL, posteriormente N Filtrado glomerular estimado normal Parathormona ↓ (7,98 pg/mL) 25 OH vitamina D normal (38,4 ng/mL) 1,25 OH vitamina D ↑ (139 pg/mL) Hipercalciuria (Ca/Cr 1,3 mg/mg) Hipocitraturia (Citratato/Cr 0,25 mg/mg)	Citrato potásico
Paciente 3 Mujer (hermana melliza de paciente 4) 11 meses Pielonefritis aguda y estancamiento ponderal	<b>CYP24A1</b> c.427_429del (p.E143del) en heterocigosis, de significado clínico incierto  <b>SLC34A1</b> Dos mutaciones c.271_291del21 (p.Val91_97del7aa) y c.1416+3G>A (loss of splice site IVS12) Ambas variantes patogénicas en situación trans, cada una heredada de un progenitor	Hipercalemia infantil tipo 1 y tipo 2 con herencia autosómica recesiva  Nefrocalcinosis bilateral grado III	Hipercalemia máxima 14,2 mg/dl, Cai 1,68 mmol/L (corregida a los 2 años) Fósforo mínimo 3,14 mg/dL Filtrado glomerular estimado normal Parathormona ↓ (5,7 pg/mL) 25 OH vitamina D normal 1,25 OH vitamina D ↑ 87 pg/ml Hipercalciuria (6,86 mg/kg/día, Ca/Cr 0,59 mg/mg) Hipocitraturia	Hidroclorotiazida Citrato potásico Fósforo
Paciente 4 Varón (hermano mellizo de paciente 3) 8 meses Estancamiento ponderal	Padres asintomáticos  <b>CYP24A1</b> c.427_429del (p.E143del) en heterocigosis Variante de significado clínico incierto  <b>SLC34A1</b> Dos mutaciones c.271_291del21 (p.Val91_97del7aa) y c.1416+3G>A (loss of splice site IVS12) Ambas variantes patogénicas en situación trans, cada una heredada de un progenitor  Padres asintomáticos	Hipercalemia infantil tipo 1 y tipo 2 con herencia autosómica recesiva  Nefrocalcinosis bilateral grado II	Hipercalemia máxima 11,4 mg/dl, Cai 1,35 mmol/L (corregida a los 2 años) Fósforo mínimo 4,59 mg/dL Filtrado glomerular estimado normal Parathormona ↓ (5,5 pg/mL) 25 OH vitamina D normal 1,25 OH vitamina D ↑ 82 pg/mL Hipercalciuria (8,29 mg/kg/día, Ca/Cr 0,71 mg/dL) Hipocitraturia	Hidroclorotiazida Citrato potásico Fósforo

Paciente 5 Varón	<b>SLC34A3</b> (c.448+1G>A) Variante patogénica en heterocigosis	Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia y nefrocalcinosis	Normocalcemia Normofosfemia Filtrado glomerular estimado normal Paratohormona 15 pg/mL 25 OH vitamina D normal 1,25 OH vitamina D ↑ (127 pg/mL) Hipercalcemia (9,35 mg/kg/día, Ca/Cr 0,28 mg/mg) Hipocitraturia (Citrato/Cr 0,12 mg/mg)	Hidroclorotiazida Citrato potásico
9 años Vómitos y dolor abdominal	Padre portador de la misma variante, asintomático Madre estudio genético negativo	Nefrocalcinosis bilateral grado II		
Paciente 6 Mujer	<b>SLC34A3</b> Mutación en heterocigosis c.169T>C (p.Trp57Arg) Variante de significado clínico incierto	Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia y nefrocalcinosis	Normocalcemia Normofosfemia Filtrado glomerular estimado normal Paratohormona normal 25 OH vitamina D normal 1,25 OH vitamina D ↑ (74 pg/mL) Hipercalcemia (9 mg/kg/día, Ca/Cr 0,53 mg/mg) Hipocitraturia (Citrato/Cr 0,38 mg/mg)	Citrato potásico
2 años y 10 meses Pielonefritis aguda	Madre portadora de la misma variante, asintomática Padre estudio genético negativo	Nefrocalcinosis bilateral grado I		
Paciente 7 Varón	<b>SLC34A3</b> Variante c.1453C>T (p.Arg485Cys) Variante de significado clínico incierto	Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia y nefrocalcinosis	Normocalcemia Normofosfemia Filtrado glomerular estimado normal Paratohormona normal 25 OH vitamina D normal 1,25 OH vitamina D ↑ (156 pg/mL) Hipercalcemia (Ca/Cr 0,53 mg/mg) Hipocitraturia (Citrato/Cr 0,06 mg/mg)	Citrato potásico
7 meses Pielonefritis aguda	Padre portador de la misma variante, asintomático Madre estudio negativo	Nefrocalcinosis bilateral grado II		
Paciente 8 Varón	<b>ATP6V0A4</b> Dos variantes patogénicas en heterocigosis	Acidosis tubular renal distal	Normocalcemia Normofosfemia Filtrado glomerular estimado normal Paratohormona normal 25 OH vitamina D normal 1,25 OH vitamina D normal Normocalciuria Hipocitraturia (Citrato/Cr 0,1 mg/mg)	Citrato potásico Potasio Bicarbonato
3 meses Acidosis tubular renal distal	c.1868C>G (p.A529P) c.2075T>C (p.W598R) Los progenitores declinaron el estudio genético	Nefrocalcinosis bilateral grado II		
Paciente 9 Varón	<b>CLCNKB</b> Dos variantes c.610G>A (p.Ala204Thr) c.508G>A (p.Val170Met) ambas en heterocigosis y en posición trans Variantes probablemente patogénicas	Síndrome de Bartter tipo III Nefrocalcinosis bilateral grado II	Normocalcemia Fosfemia en límite bajo (3,7 mg/dL a los 17 meses) normalizada evolutivamente Alcalosis metabólica hipopotasémica (7,58, HCO3 27 máx, K mínimo 2,4 mEq/mL, Na normal, Cl 94 mEq/L) Filtrado glomerular estimado normal Paratohormona normal 25 OH vitamina D normal 1,25 OH vitamina D ↑ (95 pg/mL) Renina y aldosterona normales Hipercalcemia (5,28 mg/kg/día, Ca/Cr 1,62 mg/mg) Hipocitraturia (Citrato/Cr 0,24 mg/mg)	Indometacina Espironolactona Potasio Magnesio
19 meses Poliuria, poliipsia	Madre portadora en heterocigosis de la variante c.508G>A Padre portador en heterocigosis de la variante c.610G>A Padres asintomáticos			

Paciente 10 Mujer 3 años Pielonefritis aguda	<b>CLDN19</b> Mutación en homocigosis (p.G20D) en el exón 1 Variante patogénica Ambos progenitores portadores de la misma mutación, asintomáticos	Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis Maculopatía ojo izquierdo Nefrocalcinosis bilateral grado II	Normocalcemia Hipomagnesemia (1,08 mg/dL) Hiperuricemia (7,9 mg/dL) Filtrado glomerular estimado normal Parathormona ↑ (117 pg/mL al diagnóstico, actualmente 155) 25 OH vitamina D normal 1,25 OH vitamina D ↑ (75 al diagnóstico, actualmente 126 pg/ml) Hipercalciuria (13,2 mg/kg/día, Ca/Cr 0,36 mg/mg) Hipocitraturia (Citrato/Cr 0,12 mg/mg)	Hidrorotiazida Calcidiol Citrato potásico
<b>VALORES NORMALES:</b>				
<b>PLASMA</b>				
Ácido úrico:				
– 0 días-15 días: 2,8-11,7 mg/dL				
– 15 días-1 año: 1,8-6 mg/dL				
– 1-12 años: 2,4-7 mg/dL				
– 12-19 años: 2,7-7,2 mg/dL				
Aldosterona: 1,17-23,6 ng/dL				
Bicarbonato: 22-29 mmol/L				
Calcio iónico (Ca <sup>2+</sup> ): 1,15-1-33 mmol/L				
Calcio total:				
– Menores de 1 año: 8,7-11 mg/dL				
– Mayores de 1 año: 8,7-10,7 mg/dL				
Cloro: 97-110 mEq/L				
Fósforo:				
– 0 días-8 semanas: 4,8-7,5 mg/dL				
– 8 semanas-1 año: 4,7-6,7 mg/dL				
– 1-2 años: 4,7-6,7 mg/dL				
– 2-6 años: 4,5-6,5 mg/dL				
– 6-15 años: 2,7-5,3 mg/dL				
– 15-19 años: 2,5-4,5 mg/dL				
Magnesio: 1,6-2,4 mg/dL				
pH: 7,35-7,45				
Potasio:				
– 0 días-4 meses: 4-6,2-11,7 mEq/L				
– 5 meses-1 año: 3,7-5,6 mEq/L				
– 1-19 años: 3,5-5,3 mEq/L				
Sodio: 135-145 mEq/L				
25-OH vitamina D: 20-50 ng/mL				
1,25-OH vitamina D: 20-54 pg/mL				
Parathormona: 12-88 pg/mL				
Renina: 2,9-39,9 pU/ml				
<b>ORINA</b>				
Calciuria: < 4 mg/kg/día				
Cociente calcio/creatinina (Ca/Cr):				
– Menores de un año: 0,03-0,78 mg/mg creatinina				
– 1-2 años: 0,05-0,78 mg/mg creatinina				
– 2-3 años: 0,02-0,5 mg/mg creatinina				
– 3-5 años: 0,02-0,39 mg/mg creatinina				
– 5-7 años: 0,01-0,28 mg/mg creatinina				
– 7-10 años: 0,01-0,25 mg/mg creatinina				
– 10-19 años: 0,01-0,25 mg/mg creatinina				
Cociente citrato/creatinina (citrato/Cr): 0,38-0,9 mg/mg creatinina				
Cociente fósforo/creatinina:				
– Menores de un año: 0,33-5,2 mg/mg creatinina				
– 1-2 años: 0,33-3,8 mg/mg creatinina				
– 2-3 años: 0,33-3,29 mg/mg creatinina				
– 3-5 años: 0,33-2,19 mg/mg creatinina				
– 5-7 años: 0,33-1,37 mg/mg creatinina				
– 7-10 años: 0,33-0,98 mg/mg creatinina				
– 10-14 años: 0,22-0,87 mg/mg creatinina				
– 14-19 años: 0,22-0,73 mg/mg creatinina				

Se detectaron mutaciones en el gen *SLC34A3* en tres pacientes (números 5, 6 y 7). El paciente 5 se diagnosticó por vómitos y dolor abdominal, y los pacientes 6 y 7 se estudiaron tras una pielonefritis aguda. La paciente 6 presentaba nefrocalcinosis bilateral grado I, mientras que los pacientes 5 y 7 presentaban nefrocalcinosis bilateral grado II. Los tres cursaron con normocalcemia, normofosfemia, calcidiol normal, calcitriol elevado, paratohormona normal/límite inferior de la normalidad, hipercalcemia y hipocitratemia marcada. Todos presentaron mutaciones aisladas en el gen *SLC34A3* y heredadas de un solo progenitor, siendo este asintomático en todos los casos. Los tres recibieron citrato potásico, y el paciente 6 además hidroclorotiazida.

El paciente 8, diagnosticado de acidosis tubular renal distal tipo 1, debutó en el contexto de deshidratación con acidosis metabólica, hipocitratemia y pH urinario inapropiadamente alcalino sin alteración del metabolismo fosfocálcico. Presentaba nefrocalcinosis bilateral grado II y en el estudio genético se objetivaron dos variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *ATP6V0A4*. Sus progenitores declinaron realizarse el estudio genético. Este paciente fue tratado con citrato potásico, bicarbonato y aportes orales de potasio.

El paciente 9, diagnosticado de síndrome de Bartter tipo III, debutó a los 19 meses con poliuria, polidipsia, vómitos, fallo de medro y nefrocalcinosis bilateral grado II. Presentó fosforemia en límite inferior, alcalosis metabólica hipopotasémica, paratohormona y calcidiol normales con calcitriol elevado, hipercalcemia y hipocitratemia. Se hallaron dos variantes en el gen *CLCNKB* en heterocigosis y en posición trans, cada una heredada de un progenitor. Fue tratado con indometacina, espironolactona y aportes orales de potasio y magnesio.

La paciente 10, afecta de hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis, se diagnosticó tras una pielonefritis aguda y cursó con nefrocalcinosis bilateral grado II y maculopatía en el ojo izquierdo. Destacaba hipomagnesemia, hiperuricemia, paratohormona y calcitriol elevados, todos en rango elevado, calcidiol normal, hipercalcemia y hipocitratemia. Se detectó una mutación en homocigosis en el gen *CLDN19* heredada de ambos progenitores. Recibió hidroclorotiazida, calcidiol, citrato potásico y magnesio. Todos los pacientes presentaron un filtrado glomerular normal al diagnóstico.

En cuanto a la evolución clínica de los pacientes, la nefrocalcinosis se mantuvo estable en todos los casos, manteniendo asimismo todos los pacientes función renal normal.

En la consulta de Genética Clínica se estudiaron dieciséis familiares de primer grado y se detectaron mutaciones en once de ellos, todos asintomáticos.

## Discusión

La nefrocalcinosis es una enfermedad poco prevalente en la edad pediátrica, y suele diagnosticarse de forma casual. Su incidencia parece en aumento en la última década, quizás por su diagnóstico más frecuente mediante ecografía en el estudio de otras patologías<sup>4,7,11</sup>.

En nuestra serie, cuatro pacientes presentaron una mutación en el gen *CYP24A1*, tres de ellos asociando además otra mutación en el gen *SLC34A1*. En el proceso de activación de la vitamina D, se produce una hidroxilación hepática a través de la 25 hidroxilasa, y una segunda hidroxilación en el riñón por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa (*CYP27B1*), generándose la 1,25 dihidroxi vitamina D3. El gen *CYP24A1* codifica la 24-hidroxilasa-vitamina D, que inactiva la 1,25 dihidroxi-vitamina D3 y también actúa sobre su precursor, 25 hidroxivitamina D3, generando el metabolito inactivo 24,25 dihidroxi-vitamina D3. La inhibición de esta enzima conlleva un aumento de 1,25 dihidroxi-vitamina D, que ocasiona hipercalcemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis<sup>21,22</sup>.

Existen dos fenotipos derivados de esta mutación; la hipercalcemia idiopática infantil o hipercalcemia infantil tipo 1, que debuta en la infancia y cursa con hipercalcemia sintomática, deshidratación, vómitos, fallo de medro y nefrocalcinosis; forma tardía/adulta: más leve, cursa con nefrolitiasis, hipercalcemia y nefrocalcinosis. Suele diagnosticarse de forma casual<sup>23</sup>. Analíticamente destaca hipercalcemia con calcitriol normal-alto, paratohormona suprimida e hipercalcemia. El tratamiento consiste en una dieta baja en calcio y oxalato, fluidoterapia intravenosa, evitar los suplementos de vitamina D y la exposición solar. Algunos antifúngicos (fluconazol, ketoconazol) han mostrado eficacia ya que al inhibir el citocromo P450 disminuyen la actividad de la 1 $\alpha$  hidroxilasa. Estudios recientes han demostrado que la rifampicina es un potente inductor del *CYP3A4* y reduce los niveles de 1,24 dihidroxivitamina D3 mejorando la hipercalcemia<sup>24</sup>.

Existe un subgrupo dentro de la hipercalcemia idiopática infantil debido a una mutación inactivante en el gen *SLC34A1*, que codifica el cotransportador sodio-fosfato IIa (NaPiIIa) y suele asociar hipofosfatemia. Este cotransportador, junto con su homólogo NaPi-IIc (*SLC34A3*) reabsorben hasta el 80% del fosfato filtrado. Este subgrupo se ha clasificado como hipercalcemia infantil 2 y tiene herencia autosómica recesiva. Esta cursa igual que la hipercalcemia idiopática infantil, pero asocia además hipofosfatemia por pérdida a nivel de túbulo proximal e inhibición del FGF-23, que ocasiona aumento de calcitriol y empeoramiento de la hipercalcemia y la hipercalcemia. Aunque es una enfermedad autosómica recesiva, pacientes con mutaciones en uno de los dos alelos pueden presentar hiper-

calciuria, con un fenotipo más leve. El tratamiento es similar a la hipercalcemia idiopática infantil<sup>23,25</sup>. Puede precisarse fósforo asociado o no a tiazidas, lo que podría corregir o minimizar la hipercalcemia, usándose con precaución dado el riesgo de litiasis de fosfato cálcico.

Detectamos una mutación en el gen *CYP24A1* en cuatro pacientes (1-4). En el paciente 1, al encontrarse en el padre una variante patogénica, se asume que las variantes se encuentran en posición trans y se interpreta su fenotipo clínico como resultado de la suma de ambas variantes patogénicas, confirmando que el paciente es afecto de hipercalcemia infantil tipo 1.

En el caso del paciente 2, que heredó ambas variantes maternas, probablemente el fenotipo de la madre fue más leve con desaparición de la nefrocalcinosis y la clínica en la primera infancia, como suele ocurrir en la hipercalcemia infantil. No puede descartarse la presencia de otros factores genéticos amplificadores en el paciente o inhibidores en la madre que justifiquen fenotipos diferentes.

En los pacientes 3 y 4 (hermanos), el hecho de haber heredado dos variantes patogénicas en el gen *SLC34A1* en configuración trans, podría justificar el fenotipo clínico más severo en comparación con sus padres. Además, presentaron una variante en el gen *CYP24A1* que fue considerada de significado clínico incierto.

Mutaciones en el gen *SLC34A3* (cotransportador sodio/fosfato NaPiIIc) son responsables del raquitismo hipofosfatemico hereditario con hipercalcemia y nefrocalcinosis<sup>26,27</sup>. La hipofosfemia produce elevación del calcitriol, aumentando la absorción intestinal de calcio y fósforo que suprime la paratohormona originando hipercalcemia y nefrocalcinosis. Estos pacientes también podrían presentar un fenotipo similar a los pacientes con mutaciones *SLC34A1*.

Se detectaron mutaciones en el gen *SLC34A3* en tres pacientes. Todos presentaron mutaciones aisladas en el gen *SLC34A3* y heredadas de un solo progenitor, siendo este asintomático en todos los casos. Es posible que los pacientes presenten otras mutaciones no detectadas, o bien que los progenitores hayan presentado alteraciones bioquímicas no detectadas, o nefrocalcinosis no diagnosticada.

La acidosis tubular renal distal o tipo 1 se debe a una incapacidad para la secreción ácida por las células  $\alpha$ -intercaladas en el túbulo distal<sup>28</sup>. Cursa con acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal, orina inapropiadamente alcalina, hipocitruuria, hipercalcemia y nefrocalcinosis<sup>29</sup>. Puede ser de etiología hereditaria o adquirida<sup>28</sup>. Entre las primeras, existen distintas formas de herencia: autosómica dominante (mutaciones en el gen *SLC4A1*, más leve y debut tardío<sup>30</sup>); autosómica recesiva con sordera (mutaciones en el gen *ATP6V1B1* cursa con acidosis metabólica grave, retraso del crecimiento, raquitismo, nefrocalcinosis

precoz e hipoacusia neurosensorial); autosómica recesiva sin sordera (mutaciones en el gen *ATP6V0A4*). Estas mutaciones explican entre el 80-85% de los casos de acidosis tubular renal distal primaria. En el 15-20% de los casos restantes no se encuentra ninguna mutación patogénica. El tratamiento se basa en citrato potásico de forma precoz para evitar el desarrollo de nefrocalcinosis<sup>31</sup>. El paciente 8, diagnosticado de acidosis tubular renal distal tipo 1, presentaba dos variantes patogénicas en heterocigosis compuesta (alelos distintos) en el gen *ATP6V0A4*, compatibles con la enfermedad sospechada.

El síndrome de Bartter es una tubulopatía poco frecuente, con una prevalencia de 1/40.000-50.000<sup>32</sup>. Se produce por diversas mutaciones en genes que codifican proteínas implicadas en la reabsorción de cloruro sódico en la porción gruesa ascendente del asa de Henle, ocasionando pérdida hidrosalina. Se caracteriza por poliuria importante (debido a la pérdida salina), hiperaldosteronismo secundario que ocasiona alcalosis metabólica hipoclorémica hipopotasémica y presión arterial normal/baja<sup>32-36</sup>. En el paciente 9 se encontraron dos variantes en el gen *CLCNKB* en heterocigosis en posición trans, confirmando la sospecha clínica de síndrome de Bartter.

La hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis es producida por mutaciones en el gen *CLDN16* y *CLDN19*, que codifican la claudina 16 y 19 (*CLDN16* y *CLDN19*). Las claudinas reabsorben del 25% del calcio y el 60% del magnesio en la porción gruesa ascendente del asa de Henle<sup>37,38</sup>. Estas mutaciones se transmiten con herencia autosómica recesiva<sup>1,38,39</sup>. Se han identificado cincuenta mutaciones distintas para el gen *CLDN16*, mientras que solo existen trece mutaciones descritas en el gen *CLDN19*, la forma más frecuente en España<sup>40</sup>.

Debuta en la infancia con infecciones urinarias de repetición, poliuria/polidipsia, talla baja, vómitos y nefrocalcinosis precoz, que evoluciona a enfermedad renal crónica en la adolescencia<sup>40</sup>. Es característica la pérdida renal de magnesio y calcio, aunque no siempre existe hipomagnesemia. Las mutaciones en *CLDN19* asocian además alteraciones oculares dado que este gen también se expresa en el epitelio retiniano<sup>37</sup>. El tratamiento, que consiste en aportes de magnesio y tiazidas, no siempre es eficaz<sup>40</sup>. La mayoría precisan tratamiento renal sustitutivo antes de la vida adulta, siendo el tratamiento definitivo el trasplante renal (la enfermedad no recurre en el injerto<sup>37</sup>). La paciente 10, afectada de hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis, portaba una mutación en homocigosis en el gen *CLDN19* heredada de ambos progenitores, compatible con su diagnóstico.

En nuestra serie el diagnóstico de nefrocalcinosis en la mayoría de los pacientes se realizó de forma casual

al realizar ecografía abdómino-renal en el contexto de infección urinaria, fallo de medro, acidosis metabólica, sospecha de alteraciones estructurales o uropatías. Tanto en el paciente diagnosticado de síndrome de Bartter, como en el paciente con acidosis tubular renal distal, la nefrocalcinosis se detectó en su evolución durante el seguimiento al realizar ecografías seriadas en su búsqueda. Por ello creemos fundamental la realización de ecografía abdómino-renal, prueba no invasiva, en el diagnóstico y seguimiento de pacientes pediátricos con sintomatología urinaria (infección urinaria de repetición, poliuria, dolor abdominal recurrente o cólico), que pueden orientarnos a patología subyacente. Ante el hallazgo de nefrocalcinosis es necesario evaluar la función tubular renal, buscando acidosis/alcalosis metabólica, así como alteraciones electrolíticas (metabolismo fosfo-cálcico, vitamina D, paratohormona y magnesio).

La historia familiar de nefrolitiasis y/o nefrocalcinosis puede orientar a una etiología genética, y es recomendable el estudio de familiares de primer grado de pacientes con nefrocalcinosis con el fin de detectar familiares afectos no diagnosticados. El estudio genético, además de permitir un diagnóstico precoz y enlentecer la progresión de la enfermedad renal en casos incipientes, posibilita el diagnóstico causal en aquellos casos que debutan con datos analíticos correspondientes a enfermedad renal crónica terminal, como ocurre en algunos casos de acidosis tubular renal distal<sup>30</sup>. El hallazgo del gen mutado permite conocer el mecanismo fisiopatológico responsable de la nefrocalcinosis y ofrecer un tratamiento. El descubrimiento de nuevas mutaciones posiblemente ayude al diagnóstico de los casos de origen desconocido.

El análisis genético de nuestros pacientes pone de manifiesto la importancia de realizar dicho estudio tanto en pacientes con sospecha de una enfermedad concreta como en aquellos pacientes con nefrocalcinosis sin otros hallazgos. En ocasiones se encuentran mutaciones de origen incierto que pueden ser patogénicas o no, por lo que es importante actualizar las ba-

ses de datos genómicas y realizar revisiones periódicas con actualización del estudio genético de los pacientes con variantes de significado clínico incierto, ya que los avances científicos pueden aportar nuevas informaciones relevantes sobre mutaciones no conocidas.

## Conclusiones

El diagnóstico genético contribuye a identificar precozmente a los pacientes afectos y poder ofrecer un tratamiento específico que enlentezca la progresión de la nefrocalcinosis. Tiene importantes implicaciones en familiares asintomáticos portadores de la enfermedad (sanos o enfermos no diagnosticados), ya que realizando seguimiento y tratamiento precoz se pueden evitar complicaciones a largo plazo. En un futuro, posiblemente el descubrimiento de nuevas mutaciones ayude al diagnóstico de casos en los que la causa persiste desconocida.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Dickson FJ, Sayer JA. Nephrocalcinosis: A Review of Monogenic Causes and Insights They Provide into This Heterogeneous Condition. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):369. doi:10.3390/ijms21010369
- Shavit L, Jaeger P, Unwin RJ. What is nephrocalcinosis? *Kidney Int.* 2015;88(1):35-43. doi:10.1038/ki.2015.76
- Sayer JA. Nephrocalcinosis. In: Post TW, ed. *UpToDate.* UpToDate; 2024. [https://www.uptodate.com/contents/nephrocalcinosis?search=nephrocalcinosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~122&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/nephrocalcinosis?search=nephrocalcinosis&source=search_result&selectedTitle=1~122&usage_type=default&display_rank=1). Acceso el 25 de abril de 2024.
- Daga A, Majmundar AJ, Braun DA, et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int.* 2018;93(1):204-13. doi:10.1016/j.kint.2017.06.025
- Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, et al. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: A 25-year population based study. *J Urol.* 2012;188(1):247-52. doi:10.1016/j.juro.2012.03.021
- Braun DA, Lawson JA, Gee HY, et al. Prevalence of monogenic causes in pediatric patients with nephrolithiasis or nephrocalcinosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):664-72. doi:10.2215/CJN.07540715
- Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int.* 2011;80(12):1278-91. doi:10.1038/ki.2011.336

8. Monet-Didailier C, Chateil JF, Allard L, et al. Nephrocalcinosis in children. *Nephrol Ther.* 2021;17(1):58-66. doi:10.1016/j.nephro.2020.12.001
9. Oh GJ, Butani L. Nephrocalcinosis in Neonates. *Neoreviews.* 2024;25(2):e88-e98. doi:10.1542/neo.25-2-e88
10. Schell-Feith EA, Kist-Van Holthe JE, Van Der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(2):221-30. doi:10.1007/s00467-008-0908-9
11. González D, Leguina L. Hipercalciuria. *Pediatr Integr.* 2017;XXI(8):529-49.
12. Martínez JL, Vaisman S, Cuéllar A. Nefrocalcinosis en recién nacidos prematuros. *Rev Chil pediatría.* 2000;71(3):205-9. doi:10.4067/S0370-4106200000300005
13. Ammenti A, Pelizzoni A, Cecconi M, et al. Nephrocalcinosis in children: A retrospective multi-centre study. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2009;98(10):1628-31. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01401.x
14. Mantan M, Bagga A, Viridi VS, et al. Etiology of nephrocalcinosis in northern Indian children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(6):829-33. doi:10.1007/s00467-006-0425-7
15. Rönnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(10-11):1016-21. doi:10.1007/s004670050065
16. Weigert A, Hoppe B. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in childhood-risk factor-related current and future treatment options. *Front Pediatr.* 2018;6:98. doi:10.3389/fped.2018.00098
17. Dick PT, Shuckett BM, Tang B, et al. Observer reliability in grading nephrocalcinosis on ultrasound examinations in children. *Pediatr Radiol.* 1999;29(1):68-72. doi:10.1007/s002470050539
18. Smith J, Stapleton FB. Kidney stones in children: Epidemiology and risk factors. In: Kremen Jessica, ed. *UpToDate.* UpToDate; 2024:1-39. [https://www.uptodate.com/contents/kidney-stones-in-children-epidemiology-and-risk-factors?search=kidney stones in children&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/kidney-stones-in-children-epidemiology-and-risk-factors?search=kidney%20stones%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4). Acceso el 5 de mayo de 2024.
19. Wang C, Du R, Jin J, et al. Use of whole-exome sequencing to identify a novel ADCY10 mutation in a patient with nephrolithiasis. *Am J Transl Res.* 2020;12(8):4576-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32913531>.
20. Pantoja J, Collantes MdR, Sosa R. Ecografía en la enfermedad renal. *Nefrol al día.* 2021. <https://www.nefrologiaaldia.org/423>.
21. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011;365(5):410-21. doi:10.1056/nejmoa1103864
22. Madsen JOB, Sauer S, Beck B, et al. CYP24A1 mutation in a girl infant with idiopathic infantile hypercalcemia. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(1):83-6. doi:10.4274/jcrpe.4841
23. 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(2):604-14. doi:10.1681/ASN.2014101025
24. Cappellani D, Brancatella A, Morganti R, et al. Hypercalcemia due to CYP24A1 mutations: a systematic descriptive review. *Eur J Endocrinol.* 2021;186(2):137-49. doi:10.1530/EJE-21-0713
25. 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
26. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, et al. SLC34A3 Mutations in Patients with Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria Predict a Key Role for the Sodium-Phosphate Cotransporter NaP i-IIc in Maintaining Phosphate Homeostasis. *Am J Hum Genet.* 2006;78:179-92. doi:10.1086/499409
27. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, et al. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(10):2366-75. doi:10.1681/ASN.2013101085
28. Mattoo TK. Etiology and clinical manifestations of renal tubular acidosis in infants. In: Kremen Jessica, ed. *UpToDate.* UpToDate; 2024. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-clinical-manifestations-of-renal-tubular-acidosis-in-infants-and-children>. Acceso el 25 de abril de 2024.
29. Besouw MTP, Bienias M, Walsh P, et al. Clinical and molecular aspects of distal renal tubular acidosis in children. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:987-96. doi:10.1007/s00467-016-3573-4
30. Heras Benito M, Garcia-Gonzalez MA, Valdenebro Recio M, et al. Necesidad de estudio genético para el diagnóstico de algunos casos de acidosis tubular renal distal. *Nefrología.* 2016;36(5):552-5. doi:10.1016/j.nefro.2016.06.008
31. Giglio S, Montini G, Trepiccione F, et al. Distal renal tubular acidosis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *J Nephrol.* 2021;34(6):2073-83. doi:10.1007/s40620-021-01032-y
32. Konrad M. Bartter and Gitelman syndromes in children: Clinical manifestations, diagnosis, and management. In: Kremen Jessica, ed. *UpToDate.* UpToDate; 2023. [https://www.uptodate.com/contents/bartter-and-gitelman-syndromes-in-children-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=Bartter and Gitelman syndromes in children%3A Clinical manifestations%2C diagnosis%2C and management&source=search\\_result&selectedTitle=1~50&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/bartter-and-gitelman-syndromes-in-children-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=Bartter%20and%20Gitelman%20syndromes%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~50&usage_type=default&display_rank=1). Acceso el 5 de mayo de 2024.
33. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int.* 2021;99(2):324-35. doi:10.1016/j.kint.2020.10.035
34. Walsh PR, Tse Y, Ashton E, et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. *Clin Kidney J.* 2018;11(3):302-9. doi:10.1093/cjk/sfx118
35. Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, et al. Salt Wasting and Deafness Resulting from Mutations in Two Chloride Channels. *N Engl J Med.* 2004;350(13):1314-9. doi:10.1056/nejmoa032843
36. Legrand A, Treard C, Roncelin I, et al. Prevalence of novel MAGED2 mutations in antenatal bartter syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(2):242-50. doi:10.2215/CJN.05670517
37. Loris C, Martín C, Abio S, et al. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis y asociación con alteraciones oculares. *An Pediatría.* 2004;61(6):502-8. doi:10.1016/s1695-4033(04)78436-2
38. García-Nieto V, Claverie-Martín F, Loris-Pablo C. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. Su historia. *Nefrología.* 2014;34(1):5-10. doi:10.3265/Nefrología.pre2013.Nov.12230
39. Praga M, Vara J, González-Parra E, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int.* 1995;47(5):1419-25. doi:10.1038/ki.1995.199
40. Claverie-Martín F, García-Nieto V, Loris C, et al. Claudin-19 Mutations and Clinical Phenotype in Spanish Patients with Familial Hypomagnesemia with Hypercalciuria and Nephrocalcinosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53151. doi:10.1371/journal.pone.0053151