

# Hipercalcemia en pacientes con artritis reumatoide: un estudio retrospectivo

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100002>

Cordoba A<sup>1</sup>, García-Unzueta MT<sup>2</sup>, Riancho-Zarrabeitia L<sup>3,4</sup>, Corrales A<sup>3</sup>, Martínez-Taboada V<sup>3</sup>, Riancho JA<sup>1</sup>

1 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria-Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Santander (España)

2 Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

3 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria-IDIVAL. Santander (España)

4. Servicio de Reumatología. Hospital Sierrallana. Torrelavega (España)

Fecha de recepción: 31/10/2020 - Fecha de aceptación: 18/02/2021

## Resumen

**Objetivo:** Investigar la prevalencia de hipercalcemia en pacientes con artritis reumatoide (AR) y analizar las características clínicas y las causas de la hipercalcemia.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de revisión basado en casos que incluyó 500 pacientes con AR. Se identificaron los pacientes con niveles de calcio aumentados en al menos dos ocasiones.

**Resultados:** La hipercalcemia estuvo presente en 24 de los 500 pacientes con AR (4,8%). La edad osciló entre 50 y 80 años, con una media de 68±10 años. La duración media de la enfermedad fue de 10±7 años. De los pacientes con hipercalcemia, 22 eran mujeres postmenopáusicas (92%) y solo dos eran hombres (8%). El hiperparatiroidismo se encontró en 9 pacientes de la serie; solo un paciente tenía una hipercalcemia maligna debido a un mieloma múltiple, y un caso fue consecuencia de una intoxicación por vitamina D. En un paciente la hipercalcemia parecía relacionada con el síndrome calcio-alcalino. En el resto de pacientes, la hipercalcemia fue idiopática (8/24) o el estudio fue incompleto (4/24). No se encontró una relación evidente entre la actividad de la enfermedad y la aparición de hipercalcemia.

**Conclusión:** Al igual que sucede en la población general, el hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia en pacientes con AR. En algunos pacientes no se identificaron otros trastornos causantes de hipercalcemia, lo que plantea la posibilidad de una relación causal entre la AR y la hipercalcemia.

**Palabras clave:** hipercalcemia, artritis reumatoide, hiperparatiroidismo, vitamina D.

## INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia es un problema clínico relativamente común. Es un hallazgo de laboratorio frecuente, tanto en la práctica hospitalaria como en la extrahospitalaria. Los iones de calcio desempeñan un papel crítico en muchas funciones celulares. La hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D son las hormonas más importantes para la regulación del calcio. Las principales fuentes de calcio sérico son la absorción intestinal, estimulada por los metabolitos activos de vitamina D, y la resorción ósea, estimulada habitualmente por la PTH. Por lo tanto, la hipercalcemia se puede clasificar como dependiente de la PTH (debida al aumento de la secreción de PTH por las glándulas paratiroides) e independiente de la PTH. Estos últimos casos se deben a una mayor resorción ósea y/o a una mayor absorción intestinal de calcio, inducidas por factores distintos de la PTH. Entre ellos, la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) y las citoquinas producidas localmente son factores que a menudo causan hipercalcemia en pacientes con cáncer<sup>1</sup>. La síntesis extrarrenal no regulada de 1,25-dihidro-

droxivitamina D puede causar también hipercalcemia, particularmente en pacientes con trastornos granulomatosos crónicos y en algunos pacientes con linfoma<sup>2</sup>.

La mayoría de los casos de hipercalcemia observados en la práctica médica se deben a hiperparatiroidismo primario o neoplasias malignas; conjuntamente, estas causas representan más del 90 por ciento de los casos. Las causas menos comunes incluyen trastornos granulomatosos, intoxicación por vitamina D, terapia con litio o tiazidas, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, etc. Entre las enfermedades del aparato locomotor, la sarcoidosis y los tumores óseos metastásicos son causas bien conocidas de hipercalcemia. Sin embargo, la relación entre la artritis reumatoide (AR) y la hipercalcemia no está clara y se han notificado resultados contradictorios<sup>3-5</sup>. Así, mientras que Ralston y cols. sólo encontraron 1 paciente con hipercalcemia entre 102 pacientes con AR<sup>5</sup>, se ha publicado una frecuencia mucho más alta, hasta un 30%, en algunas series<sup>3</sup>. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de hipercalcemia y su origen en pacientes no seleccionados con AR.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Investigamos 500 pacientes no seleccionados con un diagnóstico de AR<sup>6</sup>, atendidos en la consulta de Reumatología del Hospital Marqués de Valdecilla. Este es un hospital terciario que atiende a una población de unas 350.000 personas.

Una búsqueda computarizada de los análisis de sangre realizados a estos pacientes durante un periodo de 15 años (2002-2016) permitió identificar los valores de calcio total e ionizado. La hipercalcemia se definió como una concentración total de calcio sérico superior a 10,4 mg/dl, y/o calcio ionizado superior a 1,35 mmol/l (los límites del rango normal), en al menos dos determinaciones. Se revisaron las historias de los pacientes con hipercalcemia y se extrajeron los datos clínicos y bioquímicos de acuerdo con un protocolo estándar. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria, que no consideró necesario el consentimiento por escrito de los pacientes debido al carácter observacional retrospectivo del estudio.

Se hizo una búsqueda en *Pubmed* con los términos "artritis reumatoide" e "hipercalcemia". También se comprobaron las referencias secundarias de los documentos pertinentes.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Un total de 476 pacientes (95,2%) tenían niveles séricos normales de calcio, mientras que 24 pacientes (4,8%) presentaron hipercalcemia, de acuerdo con la definición anterior.

Las características demográficas, clínicas y de laboratorio se enumeran en la tabla 1. En resumen, la muestra de AR con hipercalcemia (n=24) mostró una preponderancia de género femenino (22 de 24, 92%) y tenía una edad media de 68±10 años (50-80). La mayoría de los pacientes tenían AR de larga evolución (duración media de la enfermedad en el momento de la identificación de la hipercalcemia, 10±7 años; rango 2-21), pero en 5 casos el diagnóstico de AR e hipercalcemia fueron simultáneos. Un 72% de los pacientes tenían factor reumatoide y/o anticuerpos antipéptidos citrulinados positivos. No inesperadamente, el espectro clínico era bastante variado. Globalmente, 11 de los 24 pacientes con hipercalcemia (46%) tenían marcadores inflamatorios elevados (PCR o VSG) en ese momento. Solo 10 pacientes (42%) tenían evidencia de artritis en el momento de la hipercalcemia, y solo 6 de ellos tenían artritis y aumento de los marcadores inflamatorios. Cuatro pacientes estaban tomando suplementos de vitamina D y 9 recibían suplementos de calcio. En todos los casos, excepto en uno, las dosis eran bajas y no se pudieron considerar como la causa de la hipercalcemia.

### Causas de hipercalcemia

Tras los estudios diagnósticos, se encontró un hiperparatiroidismo primario en 9 pacientes (Figura 1). Esto representa el 1,8% de los 500 pacientes con AR, y el 37% de los 24 pacientes con hipercalcemia. Los niveles séricos de PTH variaron entre 73 y 283 pg/ml (rango normal <65 pg/ml). En 6 pacientes se identificó un adenoma paratiroideo por gammagrafía o durante la exploración quirúrgica. Tres pacientes rechazaron los estudios de imagen. Dos pacientes fueron sometidos a cirugía, 4 recibieron antirresortivos y 3 no recibieron ninguna terapia específica.

Sólo uno de los pacientes tuvo una hipercalcemia maligna, debida a un mieloma múltiple. En otro paciente, la hipercalcemia fue debida a una intoxicación por vitamina D. En un paciente, la hipercalcemia podría deberse

Tabla 1. Características de los pacientes con hipercalcemia

Parámetro	Valor
Edad a la detección de hipercalcemia	68 ± 10 años
Duración de la AR	10 ± 7 años
FR+	12/24 (50%)
ACCP+	12/24 (50%)
Calcio total sérico	10,8 ± 0,5 mg/dl
Calcio iónico sérico	1,41 ± 0,1 mmol/l
PCR	2,3 ± 4,8 mg/dl
VSG	31 ± 33 mm/h
Creatinina	1,2 ± 0,7 mg/dl
PTH	87 ± 80 pg/ml
25-OH-vitamina D	46 ± 66 ng/ml

Variables expresadas como media ± desviación estándar o número y porcentaje. AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; ACCP: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados.

al síndrome calcio-alcálico, una situación similar al síndrome leche-alcálico. Este diagnóstico se basó en el hecho de que la hipercalcemia se asoció con insuficiencia renal y el paciente había sido tratado con suplementos de carbonato de calcio y tiazidas.

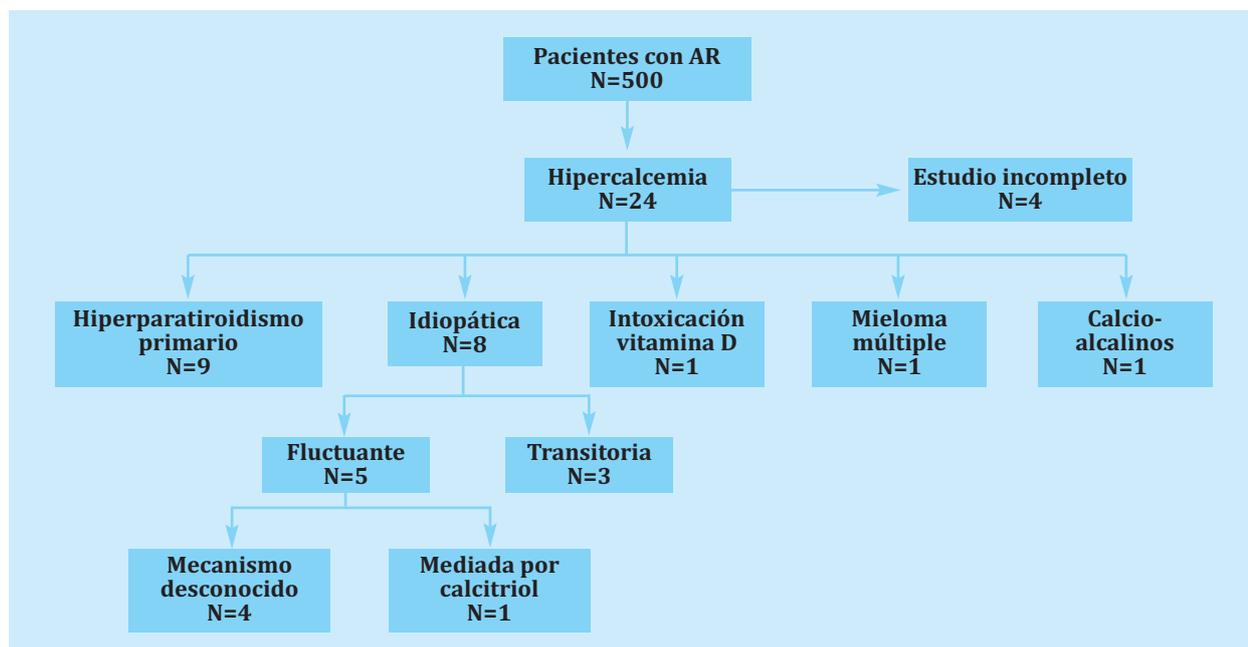
En los demás pacientes de nuestra serie (8/24), se desconocía la causa de la hipercalcemia y, por lo tanto, puede considerarse idiopática. Entre este grupo, la hipercalcemia era fluctuante (alternando niveles normales y aumentados) en 5 pacientes, mientras que en los otros 3 fue transitoria. La hipercalcemia siempre fue leve y asintomática. Aunque algunos pacientes mostraban una elevación de los marcadores de inflamación, la revisión de los casos no reveló una relación de la calcemia con los brotes clínicos de la enfermedad. En 4 pacientes, los estudios complementarios y el seguimiento excluyeron trastornos que se sabe que están asociados con hipercalcemia (como cáncer, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, etc.). Sin embargo, en otros 4 pacientes el estudio fue limitado, insuficiente para establecer con seguridad la etiología de la hipercalcemia.

Ninguno de los pacientes presentó hipercalcemia secundaria a enfermedades granulomatosas (como tuberculosis y sarcoidosis) o neoplasia de órganos sólidos. Sin embargo, una paciente tenía hipercalcemia mediada por el aumento de los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D, con PTH suprimida y aumento de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Ni en el estudio inicial (que incluyó TAC, PET y biopsia de médula ósea), ni durante el seguimiento se encontraron signos de neoplasia, adenopatías o enfermedad granulomatosa. El tratamiento con corticoides consiguió la plena normalización de los parámetros bioquímicos, pero no se pudo identificar la fuente de 1,25-dihidroxivitamina D.

## DISCUSIÓN

La AR es un trastorno inflamatorio sistémico crónico. Aunque los tejidos articulares son el foco principal del proceso inflamatorio, la enfermedad también tiene consecuencias para el tejido óseo, tanto local como sistémicamente. En particular, la AR causa un aumento de la

**Figura 1. Causas de hipercalcemia en esta serie**



resorción ósea, que se traduce localmente en erosiones y osteopenia yuxtaarticular, y sistémicamente en reducción de la masa ósea y mayor riesgo de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, se discute la asociación de la AR con la hipercalcemia (Tabla 2).

Hace casi 4 décadas, Kennedy y cols. señalaron la presencia de hipercalcemia en 23 de 50 pacientes con AR (46%). En 7 casos (14%) la hipercalcemia era permanente. La causa no estaba clara. Muchos pacientes tenían una enfermedad activa y algunas características bioquímicas que sugerían un hiperparatiroidismo, pero los niveles séricos de PTH estaban dentro del rango normal<sup>4</sup>. Sin embargo, Scott y cols. notificaron una frecuencia muy baja de hipercalcemia entre los pacientes con AR, del 0,5% entre los pacientes ambulatorios y del 0-2% entre los hospitalizados<sup>7</sup>. Esos hallazgos son similares a los de Ralston y cols., quienes encontraron sólo un caso de hipercalcemia en un grupo de 102 pacientes con AR estudiados durante un periodo de 3 meses<sup>5</sup>. Por otro lado, en un estudio más reciente de Oelzner y cols. que incluyó 146 pacientes alemanes con AR, la frecuencia de hipercalcemia fue del 30%. Dado que los altos niveles de calcio estaban correlacionados con valores más elevados de VSG y PCR, así como niveles más bajos de PTH y 1,25-dihidroxivitamina D, sugirieron que la hipercalcemia era probablemente la consecuencia del aumento de la resorción ósea en relación con la actividad de la enfermedad<sup>3</sup>.

En nuestro estudio, la frecuencia de hipercalcemia entre los pacientes con AR fue del 4,8%, que es intermedia entre las señaladas en los estudios anteriores. Es interesante notar que, a diferencia de los estudios previos, no observamos una asociación clara entre la actividad de la AR y la hipercalcemia. Sin embargo, las diferencias en las características de los pacientes, y específicamente la disponibilidad de fármacos modificadores de la enfermedad más potentes en los últimos años, hacen difícil comparar las series antiguas con las más recientes.

En cuanto a la etiología de la hipercalcemia, el hiperparatiroidismo primario parece ser la causa más común en los pacientes con AR, de manera similar a lo que sucede en

la población general. La prevalencia del hiperparatiroidismo en la población caucásica es de aproximadamente 0,2-0,9%<sup>8,9</sup>. Por lo tanto, la frecuencia del 1,8% que encontramos en la AR puede ser algo mayor de lo esperado. Sin embargo, el tamaño limitado de la muestra no nos permite establecer firmemente que la frecuencia del hiperparatiroidismo primario sea mayor en la AR que en la población general. No obstante, recientemente se ha publicado una mayor prevalencia del hiperparatiroidismo en otras cohortes de AR, con una frecuencia media de alrededor del 2,8%<sup>10</sup>. Por otro lado, vale la pena mencionar que los pacientes con hiperparatiroidismo pueden tener una variedad de manifestaciones musculoesqueléticas, incluyendo dolor y condrocalcinosis<sup>11-13</sup>, que deben interpretarse adecuadamente y no confundirse con las consecuencias de la AR u otros trastornos reumáticos.

En la población general, el cáncer es la segunda causa más común de hipercalcemia<sup>14,15</sup>. En nuestra serie de AR, sólo un paciente tenía hipercalcemia relacionada con una neoplasia maligna, lo que es tranquilizador en el contexto del aumento del riesgo de cáncer notificado en la AR<sup>16</sup>.

El síndrome calcio-alcálico, una actualización del cuadro anteriormente conocido como síndrome leche-alcálico, caracterizado por la tríada de hipercalcemia, alcalosis metabólica e insuficiencia renal, secundario a la ingesta de cantidades variables de calcio junto con un alcalino absorbible, representa, según datos recientes, la tercera causa más común de hipercalcemia<sup>17-19</sup>. Un paciente de nuestra cohorte presentaba un cuadro consistente con ese síndrome.

En una proporción significativa de pacientes, la causa de la hipercalcemia seguía sin estar clara. Los pacientes con linfoma y con trastornos granulomatosos (como tuberculosis o sarcoidosis) pueden tener hipercalcemia debida a la síntesis extrarrenal no regulada de 1,25-dihidroxivitamina D<sup>20,21</sup>. En la serie actual, una paciente tenía hipercalcemia recurrente asociada con niveles altos de 1,25-dihidroxivitamina D. Consistente con una fuente extrarrenal, los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D y calcio se normalizaron con terapia con glucocorticoides. Sin embargo, después de un amplio estudio, que incluyó exploraciones repetidas con

Tabla 2. Estudios de hipercalcemia en pacientes con artritis reumatoide (AR)

Autor, año (referencia)	N hipercalcemia/total	Sexo, mujer/hombre	Edad, años	Calcio máximo, mg/dl	Causa de hipercalcemia
Kennedy, 1979 <sup>4</sup>	7/50	7 /0	NC	11,2	AR
Bramble, 1980 <sup>30</sup>	2/50	NC	NC	NC	NC
Scott, 1981 <sup>7</sup>	2/20 (ambulatorios) 2/193 (hospitalizados)	NC	NC	11,2	NC
Gates, 1986 <sup>24</sup>	Caso único	0/1	35	13,4	AR
Ralston, 1990 <sup>5</sup>	1/102 21/-	1/0 NC	NC	NC	Hiperparatiroidismo, 15 Tiazidas, 4 Cáncer, 2
Oelzner, 2006 <sup>3</sup>	44/146	NC	NC	NC	AR
Mudge, 2012 <sup>31</sup>	Caso único	1/0	60	11,1	AR
Abrar-Ahmad, 2016 <sup>32</sup>	Caso único	1/0	77	11,5	Hiperparatiroidismo
Serie actual	24/500	22/2	50-80 (media 68)	12,3	Hiperparatiroidismo, 9 Mieloma múltiple, 1 Calcio-alcinos, 1 Intoxicación vitamina D, 1 Idiopático, 8 Estudio incompleto, 4

NC: no consta.

PET, TAC y biopsias de médula ósea, no se pudo encontrar evidencia de trastorno granulomatoso o cáncer. Por otro lado, la edad de la paciente y el curso temporal de los niveles séricos de calcio y 1,25-dihidroxitamina D no encajan en el espectro de la deficiencia genética de CYP24A1, enzima que metaboliza 25 y 1,25-dihidroxitamina D<sup>22,23</sup>. Por lo tanto, la AR, aunque inactiva, era la explicación más probable para la síntesis anormal de 1,25-dihidroxitamina D. Cabe notar que Gates publicó el caso de un paciente similar a este<sup>24</sup>. Los mecanismos que relacionan la AR con la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D no están claros, pero podrían depender de la activación de macrófagos mediada por citoquinas. Sean cuales sean los mecanismos implicados, estos parecen ser casos muy raros. De hecho, la AR no figuraba entre los trastornos subyacentes en una serie de 101 pacientes con hipercalcemia mediada por 1,25-dihidroxitamina D<sup>25</sup>.

Estudios epidemiológicos futuros, con cohortes más grandes de pacientes con AR, ayudarían a aclarar si la frecuencia del hiperparatiroidismo aumenta en la AR. Además, los estudios clínicos cuidadosos de pacientes en los que el análisis diagnóstico no revela otras causas de hipercalcemia aparte de la AR pueden ayudar a entender mejor la fisiopatología de esos casos raros.

El tratamiento de la hipercalcemia en la AR debe tener en cuenta la causa y los mecanismos responsables del aumento del calcio sérico. Las medidas generales deben incluir la retirada de suplementos de calcio y otros medicamentos que induzcan hipercalcemia (como litio o tiazidas) y mantener una hidratación adecuada. En casos graves agudos, se indican líquidos intravenosos, bifosfonatos como el ácido zoledrónico y, a veces, calcitonina<sup>26</sup>. Para los pacientes con un adenoma paratiroideo, la extirpación quirúrgica

es la terapia de elección, pero los procedimientos no invasivos pueden ser útiles en pacientes de muy alto riesgo quirúrgico<sup>27,28</sup>. En estos pacientes, el tratamiento farmacológico con cinacalcet o agentes antirresortivos puede ayudar a controlar la hipercalcemia<sup>9</sup>. En la hipercalcemia mediada por 1,25-dihidroxitamina D, los corticosteroides suelen ser muy eficaces, pero el ketoconazol o los antipalúdicos también pueden ayudar a controlar la hidroxilación extrarrenal de vitamina D y, en consecuencia, normalizar los niveles<sup>2,29</sup>.

## CONCLUSIÓN

En este estudio de una cohorte de 500 pacientes con AR, la hipercalcemia estuvo presente en el 4,8%. Al igual que sucede en la población general, el hiperparatiroidismo primario fue la causa más común. En algunos pacientes, no se identificaron otros trastornos causantes de hipercalcemia, lo que plantea la posibilidad de una relación causal entre la AR y la hipercalcemia. Sin embargo, en esos casos no encontramos una clara asociación entre la actividad de la enfermedad y los niveles de calcio.

Aunque limitado por su carácter retrospectivo, nuestro estudio añade así información útil sobre la epidemiología de la hipercalcemia y la AR. Estos resultados sugieren que la hipercalcemia tiene una frecuencia similar en la AR y en la población general y que las causas son similares. Aunque el estudio fue incompleto en algunos casos, nuestros datos apoyan que la mayor parte de los pacientes presentan otro diagnóstico subyacente como causante de la hipercalcemia. Por lo tanto, si se descubre hipercalcemia en un paciente con AR, se debe realizar una búsqueda de causas subyacentes, particularmente hiperparatiroidismo y cáncer.



**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Bollerslev J, Pretorius M, Heck A. Parathyroid hormone independent hypercalcemia in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):621-38.
2. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* 2016;37(5):521-47.
3. Oelzner P, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Müller A, Wolf G, et al. Hypercalcemia in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and bone metabolism. *Rheumatol Int.* 2006;26(10):908-15.
4. Kennedy AC, Allam RF, Rooney PJ, Watson ME, Fairney A, Buchanan KD, et al. Hypercalcaemia in rheumatoid arthritis: investigation of its causes and implications. *Ann Rheum Dis.* 1979;38(5):401-12.
5. Ralston SH, Fraser WD, Jankowski J, Richards IM, Cowan RA, Capell HA, et al. Hypercalcaemia in rheumatoid arthritis revisited. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(1):22-4.
6. Van Der Linden MPM, Knevel R, Huijzinga TWJ, Van Der Helm-Van Mil AHM. Classification of rheumatoid arthritis: Comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):37-42.
7. Scott DL, Farr M, Hawkins CF, Wilkinson R, Bold AM. Serum calcium levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(6):580-3.
8. Minisola S, Pepe J, Scillitani A, Cipriani C. Explaining geographical variation in the presentation of primary hyperparathyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(8):641-3.
9. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018;391(10116):168-78.
10. Emamifar A, Jensen Hansen IM. The influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(21):e10865.
11. Rubin MR, Silverberg SJ. Rheumatic manifestations of primary hyperparathyroidism and parathyroid hormone therapy. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4(2):179-85.
12. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28:287-304.
13. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu J-M, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16033.
14. Meng QH, Wagar EA. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(3):107-19.
15. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract.* 2016;12(5):426-32.
16. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):212.
17. Kaklamanos M, Perros P. Milk alkali syndrome without the milk. *BMJ.* 2007;335(7616):397-8.
18. Beall DP, Henslee HB, Webb HR, Scofield RH. Milk-alkali syndrome: a historical review and description of the modern version of the syndrome. *Am J Med Sci.* 2006;331(5):233-42.
19. Fernández García M, Riancho Moral JA, Hernández Hernández JL. Síndrome calcio-alcalinos: actualización de un antiguo problema clínico. *Med Clin (Barc).* 2011;137(6):269-72.
20. Kallas M, Green F, Hewison M, White C, Kline G. Rare causes of calcitriol-mediated hypercalcemia: a case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3111-7.
21. Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Reports.* 2018;8:255-67.
22. Woods GN, Saitman A, Gao H, Clarke NJ, Fitzgerald RL, Chi N-W. A young woman with recurrent gestational hypercalcemia and acute pancreatitis caused by CYP24A1 deficiency. *J Bone Miner Res.* 2016;31(10):1841-4.
23. Carpenter TO. CYP24A1 loss of function: Clinical phenotype of monoallelic and biallelic mutations. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:337-40.
24. Gates S, Shary J, Turner RT, Wallach S, Bell NH. Abnormal calcium metabolism caused by increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in a patient with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res.* 1986;1(2):221-6.
25. Donovan PJ, Sundac L, Pretorius CJ, d'Emden MC, McLeod DSA. Calcitriol-mediated hypercalcemia: causes and course in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4023-9.
26. Carrick AI, Costner HB. Rapid Fire: Hypercalcemia. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(3):549-55.
27. Sormaz IC, Poyanlı A, Açar S, İşcan AY, Özgür İ, Tunca F, et al. The results of ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation in hyperparathyroid patients in whom surgery is not feasible. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(4):596-602.
28. Riancho JA, Lastra P, Amado JA. Alcoholization: An option for the treatment of hyperparathyroidism. *Med Clin (Barc).* 2009;132(17):682-3.
29. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(5):442-7.
30. Bramble MG, Blake DR, White T, Sly J, Kerr DN. Ionised calcium in rheumatoid arthritis: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J.* 1980;281(6244):840-1.
31. Mudge CS, Yoo DC, Noto RB. Rheumatoid arthritis demonstrated on PET/CT as the etiology of hypercalcemia. *Med Health R I.* 2012;95(2):54-6.
32. Abrar-Ahmad Z. Rheumatoid arthritis and primary hyperparathyroidism. *J Rheumatol Neuromuscul Syst.* 2016;1(1):002.