



CASOS CLÍNICOS

Asociación de hipercalcemia, niveles elevados de calcitriol y tuberculosis en hemodiálisis

R. Peces y C. Díaz Corte

Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

Se presentan tres pacientes en hemodiálisis (HD) en los que se llegó al diagnóstico de tuberculosis al desarrollar una hipercalcemia inexplicada acompañada de niveles elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y PTH suprimida. La confirmación diagnóstica de tuberculosis sólo pudo realizarse en el estudio postmortem en el primer caso, con la tinción de Ziehl-Nielsen en orina en el segundo caso y por la demostración del DNA del *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido pleural en el tercero y más reciente caso. El tratamiento antituberculoso en los dos casos que sobrevivieron se siguió de normalización de los niveles de calcio, descenso de los niveles $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y aumento de la PTHi. Las concentraciones de $25(\text{OH})\text{D}_3$ permanecieron en valores normales-bajos. Estos hallazgos sugieren la existencia de producción extrarrenal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en los granulomas tuberculosos. La hipercalcemia debida a producción ectópica de calcitriol en los granulomas es relativamente rara en la uremia crónica y su demostración requiere un elevado índice de sospecha. Las técnicas de biología molecular aplicadas al diagnóstico de tuberculosis pueden ser útiles para un diagnóstico rápido y temprano en los pacientes en diálisis.

Palabras clave: **Calcitriol. Granulomas. Hemodiálisis. Hipercalcemia. Tuberculosis. Uremia.**

ASSOCIATION OF HYPERCALCEMIA, ELEVATED CALCITRIOL LEVELS, AND TUBERCULOSIS ON HEMODIALYSIS

SUMMARY

Hypercalcemia is associated with numerous chronic granulomatous processes and chronic infections. Increased production of calcitriol by activated macroph-

Recibido: 28-III-2000.

En versión definitiva: 2-VI-2000.

Aceptado: 5-VI-2000.

Correspondencia: Dr. R. Peces
Servicio de Nefrología
Hospital Central de Asturias
Celestino Villamil, s/n
33006 Oviedo

ges has been shown to be the cause in most cases. In this article, we describe three cases of hypercalcemia associated with inappropriately elevated calcitriol levels and suppressed PTH in hemodialysis. In addition to conventional techniques for tuberculosis diagnosis we used Ligase Chain Reaction (LCR) to detect mycobacterial DNA in pleural effusion with acid-fast stain and culture negativity. Anti-tuberculous therapy was associated with a decrease in the levels of calcium, as well as in serum calcitriol concentrations, and a substantial increase in the levels of iPTH. The serum levels of 25(OH)D₃ remained unchanged. These findings suggested ectopic production of calcitriol. The discussion reviews the previously reported cases of hypercalcemia and tuberculosis that occurred during hemodialysis, and concludes that ectopic production of calcitriol by tuberculous granulomas is extremely unusual and its demonstration requires a high index of suspicion. Molecular techniques are a potentially useful approach for early and rapid diagnosis of tuberculous infection in dialysis patients.

Key words: Calcitriol. Granulomatous diseases. Hemodialysis. Hypercalcemia. Tuberculosis. Uremia.

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia es un hecho frecuentemente descrito en enfermedades granulomatosas de distintas etiologías y en procesos infecciosos crónicos, tanto bacterianos como fúngicos, incluyendo sarcoidosis¹, tuberculosis²⁻⁷, coccidioidomicosis⁸, beriliosis⁹, candidiasis¹⁰, histoplasmosis¹¹, granulomas inducidos por sílica¹², granulomatosis de Wegener¹³⁻¹⁵ y granuloma eosinofílico¹⁶. En todos estos casos la hipercalcemia se ha puesto en relación con la producción ectópica del calcitriol en los macrófagos de los granulomas. Las evidencias más importantes de síntesis extrarrenal de calcitriol provienen de aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) terminal, algunos de ellos anéfricos, en programa de diálisis y que desarrollaron tuberculosis o sarcoidosis^{2-6,17-19}.

Presentamos tres pacientes en HD en los que se llegó al diagnóstico de tuberculosis al desarrollar una hipercalcemia no explicada, que se acompañó de niveles elevados de calcitriol y PTH suprimida. La confirmación diagnóstica de tuberculosis sólo pudo realizarse en el estudio necrópsico en el primer caso, mediante la tinción de Ziehl-Nielsen en orina en el segundo caso, y por la demostración del DNA del *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido pleural en el tercer y último caso.

PACIENTES

Caso 1

Varón de 37 años con diabetes insulino-dependiente de 15 años de evolución que acudió en situación de

IRC terminal iniciándose tratamiento con diálisis peritoneal. Entonces tenía la siguiente bioquímica sérica: Ca 8,1 a 9,2 mg/dl, P 4,5 a 5,8 mg/dl, fosfatasa alcalina (FA) 70 a 161 U/l y PTH (carboxiterminal) 1,99 ng/ml. Se instauró tratamiento con calcitriol 0,25 µg en días alternos y 1.200 mg/día de calcio elemental. Cuatro meses más tarde presentó un cuadro de hepatitis aguda con buena evolución pero quedando como portador (AgHBs+). Se suspendieron el calcio y el calcitriol.

Al mes reingresó por astenia, disnea y fiebre intermitente. En la Rx de tórax presentaba un derrame pleural. Se realizaron toracocentesis repetidas y biopsia pleural sin poder confirmar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes ni granulomas. La ecografía abdominal fue normal. En ese momento presentaba: Ca 10,4 mg/dl, P 3,7 mg/dl y FA 285 U/l. En el análisis del líquido peritoneal el recuento leucocitario fue de 150-560 células/mm³ (20-25% linfocitos) y los cultivos negativos. Se administraron cefalotina y tobramicina con mejoría inicial, pero repitiéndose el cuadro a las pocas semanas, esta vez con un recuento de 1.420 células/mm³ (100% linfocitos) en el líquido peritoneal. Nuevamente los cultivos fueron negativos y se instauró tratamiento antibiótico de amplio espectro. El paciente pasó a recibir tratamiento con HD por mal funcionamiento del catéter. En ese momento los parámetros bioquímicos fueron: Ca 10,5 a 11,4 mg/dl, P 4,1 a 4,7 mg/dl, albúmina 2,1 a 3,3 g/dl y FA 144 a 222 U/l. Los niveles de 1,25(OH)₂D₃ en dos determinaciones consecutivas fueron 16 pg/ml y los de PTH (carboxiterminal) 0,99 y 0,82 ng/ml, respectivamente. Fue dado de alta, pero al mes reingresó con fiebre, vómitos y deterioro del estado general. En la Rx de tórax presentaba un patrón miliar con derrame pleu-

ral bilateral y en la ecografía hepatoesplenomegalia y ascitis. Se instauró tratamiento antituberculoso empírico, dado que los estudios bacteriológicos seguían siendo negativos y el paciente se negaba a cualquier procedimiento invasivo. En ese momento tenía: Ca 13,7 a 14 mg/dl, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 53 pg/ml y PTH (carboxiterminal) 0,44 ng/ml. Unas semanas después el paciente falleció en situación de edema agudo de pulmón, y en el estudio *postmortem* se confirmó el diagnóstico de tuberculosis diseminada afectando al pulmón, ganglios mediastínicos, hígado, bazo, peritoneo y médula ósea. En la figura 1 se resumen los datos clínicos y la evolución.

Caso 2

Varón de 41 años que acude refiriendo polaquiuria, disuria y dolor a nivel del epidídimo. Tenía creatinina sérica de 8,6 mg/dl, CCr de 15 ml/min, piuria estéril y la tinción de Ziehl-Neelsen en orina fue repetidamente negativa. En la ecografía los riñones eran pequeños, irregulares, con calcificaciones múltiples y sin obstrucción de la vía urinaria. En el estudio bioquímico destacaba: Ca 10,9 a 13,5 mg/dl, P 3,3 a 5,2

mg/dl, FA 137 a 221 U/l, albúmina 4,4 a 4,6 g/dl y PTHi 24 pg/ml. Se sospechó tuberculosis pero el paciente se negó a cualquier exploración invasiva y no fue posible la confirmación. Un año más tarde tenía: creatinina 10 mg/dl, CCr 5 ml/min, Ca 13,5 a 14,2 mg/dl, P 4,3 a 5,2 mg/dl, FA 120 a 141 U/l, albúmina 3,5 a 4,4 g/dl, PTHi 15 pg/ml, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 41 pg/ml, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 18 ng/ml, ECA 45,8 U/l (normal 20-60) y aluminio 22,5 $\mu\text{g/l}$. Se inició HD con un baño bajo en calcio (2,75 mEq/l) y se trasladó a otra unidad. En los 18 meses siguientes el Ca sérico se mantuvo entre 10,2 y 11,3 mg/dl y la PTHi entre 16 y 32 pg/ml. Nunca recibió calcio ni vitamina D.

Treinta meses después del primer ingreso acudió por fiebre intermitente y deterioro del estado general. Presentaba la siguiente analítica: Ca 11,1 a 11,6 mg/dl, P 5,3 a 5,8 mg/dl, FA 77 a 94 U/l, albúmina 3,9 g/dl. En dos determinaciones sucesivas los niveles de PTHi fueron 11 y 13 pg/ml, y los de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de 24,5 y 18,2 pg/ml, respectivamente. La Rx de tórax fue normal y en la ecografía abdominal, además de los hallazgos previos, se observaron cavitaciones renales y un granuloma hepático calcificado, que se confirmaron por TAC. Presentaba diuresis residual y el Ziehl-Neelsen en orina fue positivo. Se instauró tratamiento con isoniacida, rifampicina y etambutol. A la semana de iniciado el tratamiento tuberculostático el Ca sérico se mantenía entre 8,8 y 9,9 mg/dl, los niveles de PTHi empezaron a elevarse iniciándose, un mes más tarde, tratamiento sustitutivo con calcitriol oral. El curso clínico se resume en la figura 2. En la evolución a largo plazo mantuvo una excelente situación clínica.

Caso 3

Mujer de 37 años en programa de HD periódica que en agosto de 1998 presentó fiebre intermitente, disnea y diarrea. Tenía una historia previa de IRC secundaria a nefropatía de reflujo y había iniciado diálisis en enero de 1983. Recibió un primer trasplante renal de cadáver en marzo de 1988 y en el mismo acto quirúrgico se realizó nefrectomía derecha. Durante 5 años mantuvo una excelente función renal, pero con posterioridad desarrolló proteinuria siendo diagnosticada rechazo crónico. En enero de 1998, 9 años después del trasplante, tenía creatinina sérica de 7,9 mg/dl, CCr de 10 ml/min, Ca de 8,9 a 9,1 mg/dl, P de 6,3 a 8,1 mg/dl, FA de 137 a 221 U/l, albúmina de 3,4 a 3,5 g/dl y PTHi de 1.130 pg/ml. Entonces se reinició tratamiento con HD utilizando una concentración de calcio en el baño de diálisis de 3 mEq/l, y recibiendo suplementos orales

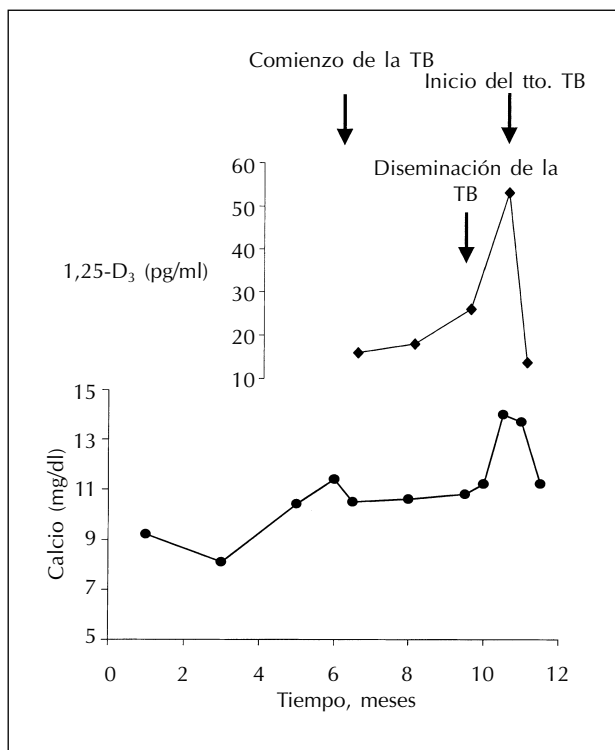


Fig. 1.—Niveles de calcio y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durante el curso clínico en el caso 1.

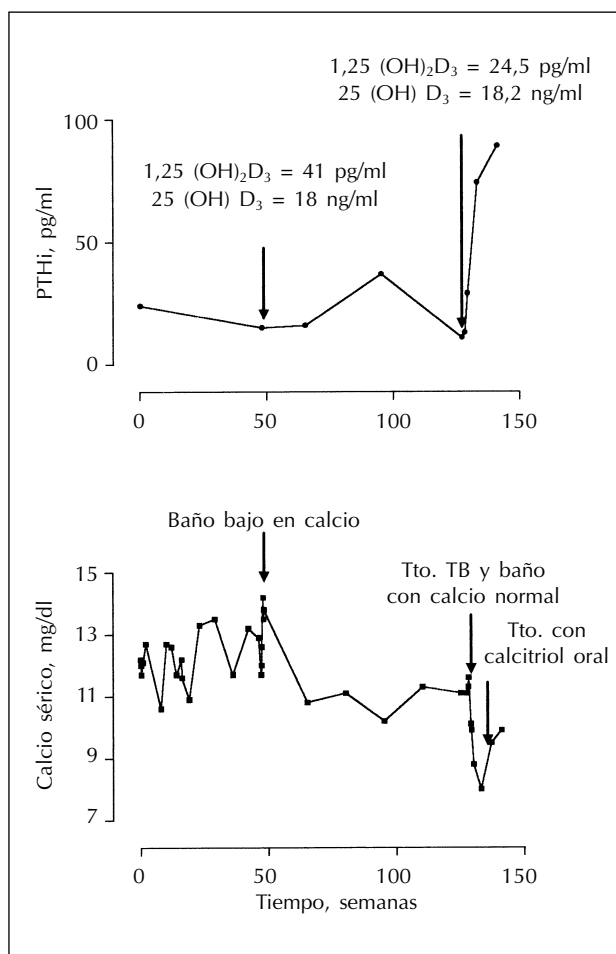


Fig. 2.—Niveles de calcio, 1,25(OH)₂D₃, 25(OH)D₃ y PTHi durante el curso clínico en el caso 2. Baño con calcio normal = 3,5 meq/l.

de carbonato cálcico. Con ello, a los 6 meses el Ca sérico se mantuvo entre 9,5 a 10 mg/dl, el control del P había mejorado (5,3 a 5,9 mg/dl) y los niveles de PTHi habían disminuido (690 pg/ml). En la

Rx sólo destacaban osteopenia y múltiples calcificaciones vasculares. En la ecografía abdominal se describían un riñón nativo y un injerto pequeños.

Dos meses antes de ingresar presentaba los siguientes parámetros bioquímicos: Ca 10,4 mg/dl, P 6, FA 233 U/l, albúmina 3,4 g/dl y PTHi 166 pg/ml. Un mes antes del ingreso la analítica mostró: Ca 13,1 mg/dl, P 6,4 mg/dl, FA 180 U/l, albúmina 3,6 g/dl y PTHi 82 pg/ml. Los niveles de 1,25(OH)₂D₃ y de 25(OH)D₃ fueron de 37 pg/ml y de 18 ng/ml, respectivamente. Los niveles de ECA fueron de 61 U/l y el aluminio 22 µg/l. La paciente no recibía vitamina D y ya se había suspendido el calcio oral.

Al ingreso, después de 8 meses del regreso a HD, la paciente persistía con disnea, fiebre intermitente, diarrea y astenia intensa. En ese momento tenía la siguiente bioquímica: Ca 12,6 mg/dl, P 5,9 mg/dl, FA 162 U/l, albúmina 2,9 g/dl, PTHi 40 pg/ml, 1,25(OH)₂D₃ 45 pg/ml y 25(OH)D₃ 28 ng/ml. En la Rx de tórax presentaba una derrame pleural derecho que precisó toracocentesis repetidas. No se cultivaron gérmenes ni se observaron bacilos ácido-alcohol resistentes, pero sí se detectó DNA del *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido pleural.

Se inició tratamiento con rifampicina, etambutol e isoniazida y progresivamente fueron descendiendo los niveles séricos de Ca (10,4 a 9,9 mg/dl) y de 1,25(OH)₂D₃ (7,5 pg/ml), y la PTHi ascendió a 98 pg/ml. A los 2 meses de iniciado el tratamiento se suspendió el etambutol y a los 4 meses presentaba: Ca 9 mg/dl, P de 6 a 8,9 mg/dl, 1,25(OH)₂D₃ 6,1 pg/ml y PTHi de 187 a 507 pg/ml. Los niveles de 25(OH)D₃ no se modificaron prácticamente durante la evolución (tabla I). Tras completar 9 meses de tratamiento antituberculoso la situación clínica ha seguido siendo excelente.

MÉTODOS

En el caso 1 la PTH se determinó con un radioinmunoanálisis (Nichols Institute) que detecta el

Tabla I. Parámetros bioquímicos durante el curso clínico de la tuberculosis en el caso 3.

Mes	Calcio total (mg/dl)	Albúmina (g/dl)	PTH (pg/ml)	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)	25(OH)D ₃ (ng/ml)	Tratamiento
-2	10,4	3,4	166	ND	ND	Calcio oral
-1	13,1	3,6	82	37	18	-
0	12,6	2,9	40	45	28	R + INH + E
+2	10,4	3,6	98	7,5	28	R + INH
+4	9,0	3,3	187	6,1	23	R + INH

Mes 0 = momento del diagnóstico de tuberculosis; ND = no determinado. R = rifampicina; INH = isoniazida; E = etambutol.

fragmento carboxiterminal, siendo el valor normal < 0,88 ng/ml. En los casos 2 y 3 los niveles de PTH intacta se determinaron por un análisis radioinmuno-métrico (Nichols Institute). Valores de referencia 10-65 pg/ml.

Los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ fueron determinados mediante análisis de radioreceptor (INCSTAR). Valores de referencia 10-60 pg/ml. Los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con el mismo método fueron de $10 \pm 2,2$ pg/ml (media \pm ESM) en 7 pacientes con IRC avanzada (creatinina sérica de 4,6 a 9,1 mg/dl) y de $4 \pm 0,8$ pg/ml en 9 pacientes en programa de HD. Estos valores no fueron muy diferentes de los publicados en poblaciones semejantes²⁰.

Los niveles de $25(\text{OH})\text{D}_3$ se determinaron por radioinmunoanálisis. Valores de referencia 10-60 ng/ml.

La detección del DNA del *Mycobacterium tuberculosis* se realizó según técnica basada en la reacción en cadena de la ligasa (LCR) empleando Lcx-Probe System MTB (Abbott)²¹.

DISCUSIÓN

La tuberculosis es 10 a 15 veces más frecuente en los pacientes renales que en la población general debido al efecto inmunosupresor de la uremia y de las drogas utilizadas para evitar el rechazo. Por lo general la reactivación tiene lugar desde focos antiguos localizados fundamentalmente en el pulmón, los ganglios linfáticos, el hueso o el tracto genitourinario. En muchos casos, tanto la presentación clínica como los hallazgos radiológicos son atípicos, y la evolución insidiosa de la enfermedad requiere un elevado índice de sospecha^{22,23}.

Presentamos tres casos, sucesivos en el tiempo, de pacientes con IRC en programa de diálisis en los que existía la sospecha clínica de tuberculosis pero en los que, inicialmente, no fue posible la confirmación diagnóstica. Los síntomas de tuberculosis se acompañaron de hipercalcemia, niveles inexplicablemente elevados de calcitriol y PTH suprimida (tabla II). La presencia de niveles inapropiadamente altos de

calcitriol en estos pacientes sugirió la producción ectópica del mismo en relación con los granulomas²⁴⁻²⁶. Además, la elevación de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se acompañó, en 2 de los casos, de niveles normales-bajos de $25(\text{OH})\text{D}_3$, lo que indicaría un incremento en la tasa de conversión de $25(\text{OH})\text{D}_3$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Este hecho, junto con el continuado aumento de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, sugiere que la producción ectópica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en los granulomas se regula por vías diferentes de aquellas que controlan la producción normal de la hormona en el riñón². Por otra parte, la adecuada respuesta al tratamiento tuberculostático se tradujo en un descenso de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, a la par que en un descenso del calcio y un aumento de la PTHi (fig. 2 y tabla I). Estos hallazgos demuestran la existencia de una acción indirecta de las drogas tuberculostáticas sobre la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en los granulomas.

Además de su papel regulador del metabolismo del calcio, la vitamina D es también una importante hormona inmunomoduladora²⁷. Se ha comprobado que los macrófagos alveolares y los linfocitos T obtenidos del lavado bronco-alveolar son la fuente celular de calcitriol en la tuberculosis pulmonar^{28,29}. Los macrófagos pueden producir grandes cantidades de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, de manera que la concentración local de este metabolito en los granulomas puede ser suficiente para prevenir el crecimiento de la micobacteria. Se ha comprobado también que el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, en combinación con el interferón- γ , ayuda a los fagocitos mononucleares a suprimir el crecimiento intracelular del *Mycobacterium tuberculosis*³⁰⁻³⁴. Esto explicaría que sólo se produzca hipercalcemia en algunos pacientes con enfermedades granulomatosas. Es posible, por tanto, que el desarrollo de hipercalcemia secundaria al incremento de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, sea la expresión de una respuesta inmunitaria en los granulomas. Su desarrollo podría depender del número y tamaño de los granulomas, de su actividad inmunológica, de la causa específica y de factores ambientales contribuyentes como es la presencia de insuficiencia renal. A estos factores podría añadirse la existencia de diferencias poblacionales en los niveles de vitamina D

Tabla II. Resumen de los datos clínicos de los tres pacientes con hipercalcemia y tuberculosis.

Edad	Diagnóstico	Localización	Calcio máximo (mg/dl)	$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (pg/ml)	$25(\text{OH})\text{D}_3$ (ng/ml)	Tratamiento	Pronóstico
37	Postmortem	Diseminada	14,0	53	ND	R + INH + E	Exitus
41	Ziehl-Neelsen	Genitourinaria	14,2	41	18	R + INH + E	Curación
37	LCR	Pulmonar	13,7	45	28	R + INH + E	Curación

LCR = reacción en cadena de la ligasa; R = rifampicina; INH = isoniazida; E = etambutol; ND = no determinado.

y en los hábitos dietéticos, con importantes variaciones en la ingesta de calcio³⁵. Este último hecho explicaría también las discrepancias en cuanto a la incidencia real de hipercalcemia en la tuberculosis, que en algunos estudios ha llegado a ser tan alta como el 28%^{7,29}. Probablemente sea más frecuente la presencia de hipercalcemia como consecuencia de un aumento de la absorción intestinal del calcio de la dieta, que la hipercalcemia franca.

Las técnicas de biología molecular han supuesto un avance en los procedimientos diagnósticos, de manera que cuando los cultivos y tinciones convencionales son negativos, estas técnicas se han convertido en un importante apoyo para el diagnóstico de tuberculosis^{21,36,37}, evitando pruebas diagnósticas más invasivas y permitiendo la instauración del tratamiento tuberculostático.

En conclusión, en los pacientes en diálisis que presenten hipercalcemia espontánea asociada a supresión de la PTH y a niveles inadecuadamente altos de calcitriol, debe descartarse la existencia de tuberculosis. Cuando los tests convencionales fracasan, las técnicas moleculares, aplicadas al diagnóstico de tuberculosis, proporcionan una aproximación útil para un diagnóstico rápido y temprano de la enfermedad, facilitando de este modo la instauración del tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

- Bell NH, Stern PH, Pantzer E, Sinha TK, De Luca HF: Evidence that increased 1α , 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. *J Clin Invest* 64: 218-225, 1979.
- Gkonos PJ, London R, Hendler ED: Hypercalcemia and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in a patient with end-stage renal disease and active tuberculosis. *N Engl J Med* 311: 1683-1685, 1984.
- Bell NH, Shary J, Shaw S, Turner RT: Hypercalcemia associated with increased circulatory 1,25-dihydroxyvitamin D in a patient with pulmonary tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 37: 588-591, 1985.
- Felsenfeld AJ, Drezner MK, Llach F: Hypercalcemia and elevated calcitriol in a maintenance dialysis patient with tuberculosis. *Arch Intern Med* 146: 1941-1945, 1986.
- Peces R, Álvarez J: Hypercalcemia and elevated $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels in a dialysis patient with disseminated tuberculosis. *Nephron* 46: 377-379, 1987.
- Peces R, de la Torre M, Alcázar R, Tejada F, Gago E: Genitourinary tuberculosis as the cause of unexplained hypercalcemia in a patient with pre-endstage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 13: 488-490, 1998.
- Abbasi AA, Chemplavil JK, Farah S, Muller BF, Arnstein AR: Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 90: 324-328, 1979.
- Lee JC, Catanzaro A, Parthemore JG, Roach B, Deftos LJ: Hypercalcemia in disseminated coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 297: 431-433, 1977.
- Stoekle JD, Hardy HL, Weber AL: Chronic beryllium disease. Long-term follow-up of sixty cases and selective review of the literature. *Am J Med* 46: 545-561, 1969.
- Kantarjian HM, Saad MF, Esteg EH, Sellin RV, Samaan NA: Hypercalcemia in disseminated candidiasis. *Am J Med* 74: 721-724, 1983.
- Murray JJ, Heim CR: Hypercalcemia in disseminated histoplasmosis. Aggravation by vitamin D. *Am J Med* 78: 881-884, 1985.
- Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, Vertuno LL, Hano JE: Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med* 311: 1103-1105, 1984.
- Edelson GW, Talpos GB, Bone HG III: Hypercalcemia associated with Wegener's granulomatosis and hyperparathyroidism: etiology and management. *Am J Nephrol* 13: 275-277, 1993.
- Shaker JL, Redlin KC, Warren GV, Findling JW: Case report: hypercalcemia with inappropriate 1,25-dihydroxyvitamin D in Wegener's granulomatosis. *Am J Med Sci* 308: 115-118, 1994.
- Bosch X, López-Soto A, Morelló A, Olmo A, Urbano-Márquez A: Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia in Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 72: 440-444, 1997.
- Jurney TH: Hypercalcemia in a patient with eosinophilic granuloma. *Am J Med* 76: 527-528, 1984.
- Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, Norman AW, Horst RL: Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 305: 440-443, 1981.
- Maesaka JK, Batuman V, Pablo NC, Shakamuri S: Elevated 1,25-dihydroxyvitamin levels. Occurrence with sarcoidosis with end-stage renal disease. *Archs Intern Med* 142: 1206-1207, 1982.
- Kalantar-Zadeh K, Neumayer HH, Wünsch PH, Luft FC: Hypercalcemia and sarcoidosis in an anephric dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 9: 829-831, 1994.
- Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB: Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 41: 161-165, 1992.
- Palacios JJ, Ferro J, Ruiz Palma N, Roces SC, Villar H, Rodríguez J, Prendes P: Comparison of the ligase chain reaction with solid and liquid culture media for routine detection of mycobacterium tuberculosis in nonrespiratory specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17: 767-772, 1998.
- García-Leoni ME, Martín-Scarpa C, Rodeno P, Valderrábano F, Moreno S, Bouza E: High incidence of tuberculosis in renal patients. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 9: 283-285, 1990.
- Mitwalli A: Tuberculosis in patients on maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 18: 579-582, 1991.
- Adams JS, Gacad MA: Characterization of 1α -hydroxylation of vitamin D_3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Exp Med* 161: 755-765, 1985.
- Inogna KL, Dreyer BE, Mitnick M, Ellison AF, Broadus AE: Enhanced production rate of 1,25-dihydroxyvitamin D in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 72-75, 1988.
- Pouchot J, Dreyfuss D, Gardin JP y cols.: Ectopic production of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 8: 560-562, 1993.
- Cipitelli M, Santoni A: Vitamin D_3 : a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol* 28: 3017-3030, 1998.
- Cadranel J, Hance AJ, Milleron B, Paillard F, Akoun GM, Garabedian M: Vitamin D metabolism in tuberculosis. Production of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ by cells recovered by bronchoalveolar lavage and the role of this metabolite in calcium homeostasis. *Am Rev Respir Dis* 138: 984-989, 1988.
- Cadranel J, Garabedian M, Milleron B, Guillozo H, Akoun GM, Hance AJ: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ production by T lymphocytes

- and alveolar macrophages recovered by lavage from normocalcemic patients with tuberculosis. *J Clin Invest* 85: 1588-1593, 1990.
30. Rook GAW, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J: Vitamin D₃, gamma interferón, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 57: 159-163, 1986.
 31. Rook GAW, Taverne J, Leveton C, Steele J: The role of gamma-interferón, vitamin D₃ metabolites and tumor necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology* 62: 229-234, 1987.
 32. Denis M: Killing of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes: activation by cytokines and calcitriol. *Clin Exp Immunol* 84: 200-206, 1991.
 33. Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AV, Kwiatkowski D: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line. *Infect Immun* 66: 5314-5321, 1998.
 34. Newport MJ, Huxley CM, Huston S y cols.: A mutation in the interferón- γ receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 335: 1941-1949, 1996.
 35. Chan TY: Differences in vitamin D status and calcium intake: possible explanations for the regional variations in the prevalence of hypercalcemia in tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 60: 91-93, 1997.
 36. Drobniewski FA, Kent RJ, Stoker NG, Uttley AHC: Molecular biology in the diagnosis and epidemiology of tuberculosis. *J Hosp Infect* 28: 249-263, 1994.
 37. Tarng DC, Su WJ, Huang TP: PCR diagnosis on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues with acid-fast stain and culture negativity in chronic dialysis patients of cervico-mediastinal tuberculous lymphadenitis. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1543-1546, 1998.