

Hipercalcemia Maligna

Malignant Hypercalcemia

Belingeri MS^{1,3}, Vazquez GS²

¹Jefe Sección Endocrinología y Metabolismo Hospital de Agudos J. M. Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

²División Clínica Médica Hospital de Agudos J. M. Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

³Profesor Adjunto Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

Correspondencia: Belingeri, MS. solbelingeri@gmail.com. Endocrinóloga Hospital de Agudos J. M. Penna, Buenos Aires Argentina.

Conflictos de interés: los autores manifiestan no tener conflictos de interés

Resumen

La hipercalcemia maligna se define como la presencia de concentraciones elevadas de calcio sérico en contexto de patología tumoral. Es la causa más común de hipercalcemia en pacientes hospitalizados con tumores sólidos o neoplasias hematológicas donde los mecanismos postulados son la presencia de metástasis óseas y/o la secreción de factores activadores de la resorción por las células tumorales. Puede detectarse como hallazgo en el estudio de pacientes asintomáticos o asociarse a manifestaciones clínicas severas que requieren un tratamiento urgente. El abordaje terapéutico debe realizarse de forma interdisciplinaria orientado a normalizar la calcemia, siendo importante el diagnóstico etiológico para adecuar la conducta terapéutica a largo plazo evitando futuras complicaciones.

En este artículo se presenta el caso de una paciente femenina de 43 años inmunosuprimida por HIV con diagnóstico de hipercalcemia sintomática en contexto de patología tumoral y metástasis óseas, su abordaje diagnóstico y terapéutico multidisciplinario con breve revisión del tema.

Palabras Clave: Hipercalcemia. Hipercalcemia Maligna. Metástasis óseas. Bifosfonatos. Denosumab.

Summary

Malignant hypercalcemia is defined as the presence of elevated serum calcium concentrations in the context of tumor pathology. It is the most common cause of hypercalcemia in hospitalized patients with solid tumors or hematological malignancies where the postulated mechanisms are the presence of bone metastases and/or the secretion of resorption-activating factors by tumor cells. It can be detected as a finding in the study of asymptomatic patients or associated with severe clinical manifestations that require urgent treatment. The therapeutic approach should be carried out in an interdisciplinary manner aimed at normalizing calcemia, with the etiological diagnosis being important to adapt the therapeutic conduct in the long term, avoiding future complications. This article presents the case of a 43-year-old female patient immunosuppressed by HIV with a diagnosis of symptomatic hypercalcemia in the context of tumor pathology and bone metastases, its multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach with a brief review of the subject.

Key words: Hypercalcemia. Malignant hypercalcemia. Bone metastases. Bisphosphonates. Denosumab.

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia maligna se define como la concentración de calcio supra fisiológica en contexto de patología tumoral, ya sea por tumores que metastatizan en tejido óseo o asociada a la producción de moléculas por parte de la célula tumoral con capacidad de activar la resorción ósea y aumentar la calcemia.

Los niveles de calcemia pueden ir desde leves (10.5-12 mg/dl), moderados (12-14 mg/dl) o severos (mayores a 14 mg/dl) asociados habitualmente a manifestaciones clínicas que constituyen una urgencia endocrinológica.

En este artículo se presenta el caso clínico y manejo interdisciplinario de una paciente que ingresa a la unidad de urgencias con hipercalcemia maligna sintomática, aportando una breve revisión de mecanismos fisiopatológicos y abordaje terapéutico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 43 años con antecedentes de VIH con mala adherencia a la terapia antirretroviral, que consulta al servicio de emergencias por dolor, aumento del diámetro del miembro inferior izquierdo e impotencia funcional. Refiere lumbalgia de 3 meses de evolución sumando, en las últimas tres semanas, debilidad generalizada, hiporexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, y constipación.

Al examen físico se constata edema infra patelar en miembro inferior derecho con signos de Homans y Ollow positivos, dolor a palpación de ambas crestas ilíacas y abdomen levemente distendido, donde se palpa aumento de la tensión abdominal

en hipogastrio y fosa iliaca derecha. El laboratorio de ingreso mostró las siguientes alteraciones: hematocrito 33% (VR: 40-46), Hemoglobina 10.8 g/dl (VR: 13-17), deterioro de la función renal, creatinina 2.35 mg/dl (VR: 0.7-1.2), urea 96 mg/dl (VR: 10-50), clearance de creatinina 27 ml/min, LDH 725 U/L (VR: 135-250), Hiperuricemia 15 mg/dl (VR: 1.5-7.0) y franco incremento de la calcemia 19.11 mg/dl (VR: 8.6-10.2). Se realiza electrocardiograma que evidencia taquicardia sinusal, con acortamiento del intervalo QT, sin signos de isquemia aguda.

La paciente es valorada en primera instancia por el servicio de endocrinología instaurándose tratamiento de la hipercalcemia sintomática severa, con hidratación parenteral amplia y aporte endovenoso (EV) de furosemida 20 mg cada 12 horas e hidrocortisona 200 mg a pasar en 24 horas. Se completa estudio con metabolismo fosfocálcico en orina de 24 Hs, marcadores de remodelado óseo (Fosfatasa Alcalina/FAL, Fosfatasa ósea/FAO, Telopéptidos del Colágeno Tipo I/Beta Cross Lap), dosaje de 25OH Vitamina D y Parathormona molecular intacta (PTHi). La ultrasonografía Doppler confirma diagnóstico de trombosis venosa profunda fémoro poplítea derecha y se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. Se realiza Tomografía Computada (TC) de abdomen y pelvis contrastada, donde se observa tumoración voluminosa abdominal con infiltración de la cortical sacra asociada a múltiples imágenes osteolíticas vertebrales sugestivas de secundarismo óseo (Figuras 1 a 3). Con dichos resultados se confirma hipercalcemia maligna en contexto de tumor abdominal y metástasis óseas.

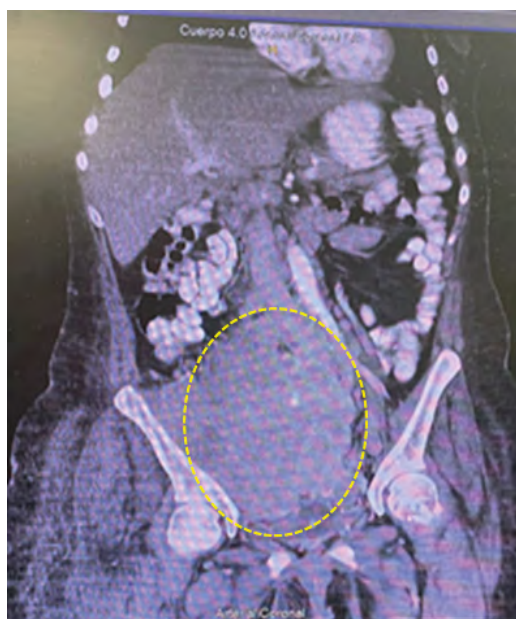


Figura 1. TC de abdomen y pelvis contrastada. Corte coronal. Se observa, en el área marcada con línea de puntos, tumoración de densidad de partes blandas en región hipogástrica y fosa iliaca derecha de 143 x 137 mm.

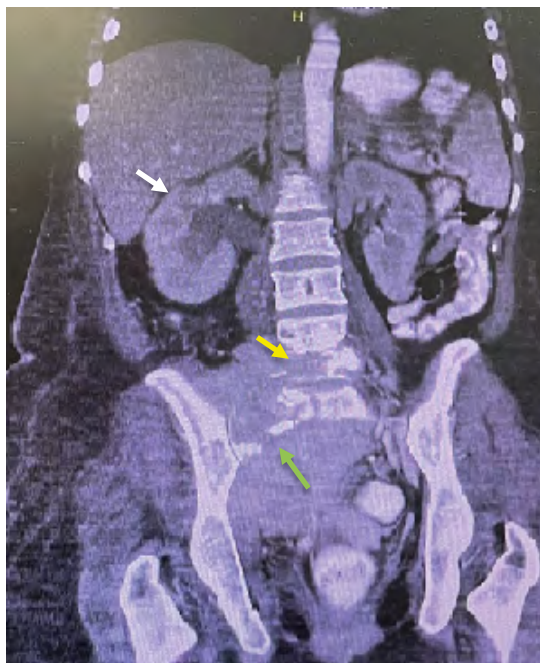


Figura 2. TC de abdomen y pelvis contrastada. Corte coronal. Se evidencia hidronefrosis derecha (flecha blanca) y compromiso de la cortical ósea generando lisis del alerón sacro derecho (flecha amarilla) e imágenes de aspecto lítico en cuerpo vertebral de D2, L1, L4, Y L5 (flecha verde).

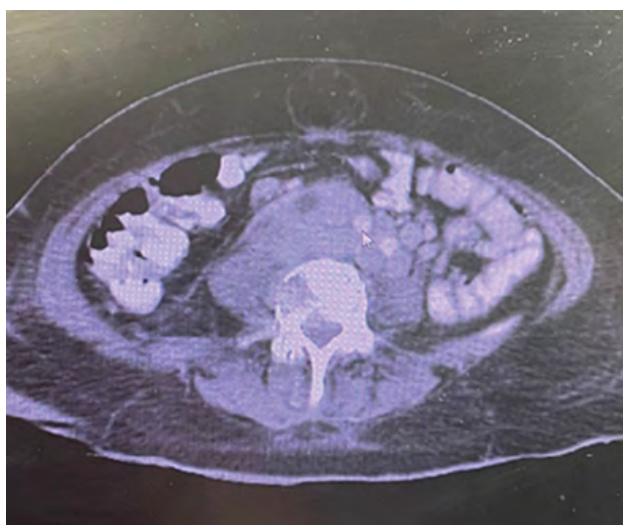


Figura 3. TC de abdomen y pelvis contrastada. Corte axial. Tumoración abdominal y adenomegalias retroperitoneales que comprometen los vasos ilíacos con invasión vertebral.

Los resultados del estudio fosfocálcico post tratamiento agudo mostraron mejoría de la calcemia (12 mg/dl), recuperación de la función renal, hipovitaminosis D (25OHD 13.68 ng/dl) e incremento de marcadores de remodelado óseo FAL 260 VR: 40-130 y Beta Cross Lap 3,17 VR: <0.57). Se suplementa con vitamina D3 100.000 UI cada 15 días y planifica tratamiento con bifosfonatos (Ácido zoletrónico 4 mg / trimestral) para sostener control de la calcemia y metástasis óseas. Traumatología evalúa las lesiones óseas sin evidencia de inestabilidad de columna manteniendo conducta expectante. Se realiza biopsia percutánea con diagnóstico anatómopatológico de Linfoma B de alto grado continuando seguimiento conjunto con hematología, infectología, endocrinología y clínica médica.

REVISIÓN Y DISCUSIÓN

El fenómeno de remodelado óseo es el mecanismo regulador de la calcemia más potente, ya que el tejido óseo reserva el 99% del calcio corporal. Las células osteoformadoras (osteoblastos y osteocitos) y las resortivas (osteoclastos) son las involucradas en dicho fenómeno que permite la mantención de la masa ósea. La principal vía de activación del remodelado está mediada por PTH aunque otras citoquinas y hormonas pueden intervenir en la activación de osteoclastos aumentando la resorción y la calcemia⁽¹⁾.

La PTH actúa sobre receptores de membrana activando osteoblastos los cuales liberan la molécula soluble RANK-L (ligando de receptor activador del factor nuclear KappaB). El RANK-L interaccio-

na con su receptor RANK en células precursoras de osteoclastos favoreciendo la diferenciación de las mismas a osteoclastos maduros con activación de la resorción ósea. Durante el proceso de osteoformación, los osteoblastos aumentan la secreción de osteoprotegerina (OPG), molécula inhibidora de RANK-L que favorece la actividad osteoblástica con el depósito de nueva matriz ósea. Este fenómeno permite la mantención de una masa ósea estable durante toda la vida teniendo desbalances fisiológicos a expensas de la formación durante el crecimiento y de la resorción durante el clímax. Situaciones patológicas como las neoplasias pueden alterar el remodelado óseo con complicaciones como osteólisis y fracturas y/o hipercalcemia maligna^(2,3).

La PTH es una hormona hipercalcemiantes que no solo activa la resorción ósea, sino que también media a nivel renal la reabsorción tubular distal de calcio y activación de la enzima 1 α Hidroxilasa (1 α OHlase). La misma es la encargada de catalizar la conversión de 25OH Vitamina D, a su forma activa 1-25 OH vitamina D favoreciendo la absorción de calcio en el intestino delgado^(1,2).

Otras moléculas que intervienen en la regulación del fenómeno de remodelado son las interleuquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF alfa), prostaglandinas, hormonas como la T3 y el péptido relacionado con la PTH (PTHrp). Esta molécula, cuyo gen se localiza en el cromosoma 12, comparte similitud del extremo NH2 terminal con PTHi e interactúa con receptores de PTH Tipo 1 (PTH1R) generando un efecto PTH similar^(4,5).

Las metástasis osteolíticas generan desbalance del remodelado a expensas de la resorción asociándose a pérdida de masa ósea, fragilidad, posibilidad de fracturas patológicas y/o hipercalcemia con las consecuencias clínicas y metabólicas que esto conlleva.

Los mecanismos fisiopatológicos asociados a hipercalcemia maligna son:

1) Células tumorales que expresan y secretan RANK-L: la expresión de RANK-L está descrita en células mamarias y linfocitos T, por lo tanto, neoplasias de la mama o hematológicas pueden cursar con hipercalcemia tumoral mediada por secreción de RANK-L y activación directa de osteoclastos⁽⁶⁾.

2) Síntesis de PTHrp: el péptido similar PTH puede activar la resorción ósea con efecto hipercalcemiantes, así como también cumplir otras funciones relacionadas a PTH como la reabsorción tubular renal de calcio y activación de vitamina D. Este mecanismo corresponde al 80% de las causas de hipercalcemia maligna asociada a tumores sólidos como los primarios de Mama, Pulmón y Riñón^(5,7).

Se ha descrito también la secreción ectópica de PTHi por células de tumores de ovario, pulmón, estómago, páncreas o derivados del neuroectodermo. Y aunque es poco frecuente (menos del 1% de las causas de hiperparatiroidismo primario) cabe mencionar el carcinoma paratiroideo como causa de hipercalcemia maligna asociada a PTHi.

3) Secreción de citoquinas proinflamatorias y factores de Crecimiento (GFs): las células tumorales metastásicas que invaden el tejido óseo pueden secretar interleuquinas (IL) y factores de crecimiento (GF) activando en el hueso la diferenciación de osteoclastos y la resorción generando un círculo vicioso de retroalimentación que mantiene la hipercalcemia sostenida. Este mecanismo prevalece en las metástasis osteolíticas o el mieloma múltiple donde el exceso de resorción genera pérdida de hueso trabecular, fragilidad y fracturas en contexto de hipercalcemia.

4) Mediada por Calcitriol: asociada a expresión de la enzima 1 α OHlase por las células tumorales. Esta enzima convierte vitamina D a su forma activa favoreciendo la absorción intestinal de calcio con hipercalcemia. Este mecanismo es frecuente en las neoplásicas hematológicas (mieloma, leucemias, linfomas). Permite explicar también la hipercalcemia relacionada con patologías granulomatosas como tuberculosis y sarcoidosis^(4,6).

Dichos mecanismos pueden coexistir para una misma patología tumoral. Por ejemplo, en el cáncer de mama la hipercalcemia puede estar relacionada a síntesis de IL proinflamatorias, de RANK-L y/o PTHrp por parte de las células tumorales metastásicas.

El abordaje diagnóstico de todo paciente que ingrese por sospecha de hipercalcemia tumoral, debe incluir laboratorio con metabolismo fosfocálcico completo (calcemia, fosfatemia, calcio iónico) albumina (para calcular el calcio corregido), PTHi y 25OHVitD. Sumar parámetros urinarios (calciuria, fosfaturia, creatinuria) y clearance de creatinina en orina de 24 horas. Asociar hemograma, hepatograma, glucemia, ionograma, urea y creatinina. Es importante incluir en la evaluación del paciente proteinograma electroforético, marcadores de remodelado óseo de formación (FAL y FAO) y de resorción (Beta Cross Lap).

Los valores de calcemia también son predictores de etiología neoplásica. Calcemias mayores a 13 o 14 mg/dl dan sospecha de hipercalcemia tumoral. De igual manera la coexistencia de manifestaciones clínicas esqueléticas junto a imágenes osteolíticas o fracturas patológicas.

Las hipercalcemias malignas suelen asociarse a concentraciones bajas de PTHi ya que están

mediadas por otros mecanismos PTH independientes (ILs, GFs, PTHrp, calcitriol) y el exceso de calcio inhibe la síntesis de parathormona en las glándulas paratiroides. Por tal motivo es fundamental la medición de PTHi para orientar el diagnóstico de la hipercalcemia dependiente o independiente de parathormona.

El deterioro óseo, la fragilidad y las fracturas son consecuencias del efecto directo de la osteólisis metastásica, pero en la hipercalcemia maligna debemos recordar los efectos secundarios sistémicos del excesivo aumento de calcio sostenido en el tiempo. Se debe monitorear la función cardíaca para detectar cambios secundarios a hipercalcemia como intervalo Q-T corto, supradesnivel del segmento S-T y arritmias. Puede haber alteraciones neurocognitivas (irritabilidad, confusión, coma) y por exceso de excreción renal de calcio deterioro de la función renal. También pueden asociarse cuadros gastrointestinales de náuseas, vómitos y diarrea hasta pancreatitis aguda y manifestaciones musculares como fasciculaciones y/o mialgias.

Una correcta anamnesis sobre antecedentes clínicos junto al examen físico, permiten establecer el diagnóstico presuntivo y orientar estudios complementarios que dirijan la propuesta terapéutica más adecuada en cada caso.

El tratamiento del paciente sintomático debe ser instaurado en carácter de urgencia apuntado a normalizar la calcemia y remisión de los síntomas. Las pautas generales de hidratación parenteral deben administrarse monitorizando la función cardíaca del paciente y puede sumarse al plan terapéutico el uso de diuréticos de asa (furosemida) o glucocorticoides.

Los bifosfonatos son las drogas de elección por su potente efecto antirresortivo y apoptótico sobre osteoclastos, que tiene la particularidad de sostenerse en el tiempo permitiendo espaciar lapsos de aplicación. La vía de administración más utilizada es la endovenosa, logrando un efecto terapéutico más potente, siendo los fármacos más utilizados, el ácido zoledrónico 4 mg o el pamidronato 90 mg. Es fundamental contar con el recuento de glóbulos blancos y valorar la función renal previa a la infusión, ya que leucopenia o clearance de creatinina menor a 35 ml contraindican el uso de bifosfonatos⁽⁸⁾.

Es importante conocer que el efecto bifosfonato inicia 48-72 Hs luego de la aplicación y se hace efectivo a los 7 días aproximadamente, por tal motivo no esperemos que la calcemia retorne inmediatamente a la normalidad, sino que el efecto va a

ser progresivo y por su alta eficacia hay que estar atento a la aparición de hipocalcemia transitoria.

En casos donde está contraindicado el uso de bifosfonatos, el denosumab 120 mg, un anticuerpo monoclonal inhibidor de RANK-L está indicado en la hipercalcemia tumoral. Se aplica por vía subcutánea y tiene un efecto más potente de control de la calcemia que los bifosfonatos habiéndose descriptos casos de hipocalcemia más frecuentemente. El efecto denosumab inicia a los 3 días de la aplicación y puede durar hasta 1 mes.

Los antirresortivos (bifosfonatos y denosumab) son efectivos en el control de la calcemia y en el tratamiento de las metástasis óseas protegiendo al paciente de fracturas patológicas, pero su efecto es transitorio. Por tal motivo el tratamiento debe ser sostenido en el tiempo monitoreando las concentraciones de calcio y vitamina D antes de cada aplicación de antirresortivo⁽⁹⁾.

También se han descriptos efectos antitumorales directos del ácido zoledrónico (anti angiogénico y activador de linfocitos T citotóxicos) e indirectos como inducción de apoptosis, disminución la adhesión de las células tumorales al hueso y protector de la invasión de la matriz extracelular. En cuanto al denosumab su efecto antitumoral beneficioso estaría ligado al cáncer de mama cuyas células expresan RANK-L^(8,9).

En las hipercalcemias mediadas por calcitriol es útil el uso de glucocorticoides por su capacidad de inhibir la $1\alpha\text{OH}$ lasa de vitamina D e inducir efecto hipercalcúrico. Los fármacos propuestos son hidrocortisona en altas dosis de 200-400 mg/día o metilprednisona 60 mg/día durante la primera semana de tratamiento.

El concepto del efecto reversible del tratamiento es fundamental porque de no continuar medidas sostenidas mientras el paciente siga con patología activa la posibilidad de recidiva de hipercalcemia maligna es habitual^(1,4).

CONCLUSIÓN

La hipercalcemia tumoral es una condición de complejo manejo, que debe ser abordada en forma multidisciplinaria donde el foco de los médicos tratantes debe estar puesto en conocer los mecanismos de hipercalcemia tumoral para un correcto abordaje del paciente tendiendo a resolver en el agudo la urgencia y establecer diagnóstico etiológico y diferencial con el fin de adecuar el tratamiento correcto en el largo plazo para evitar complicaciones y recidivas.

Referencias

1. David Goltzman. Pathophysiology of Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 50 (2021) 591–607.
2. Nateli e Guzano, John Bilezikian. Parathyroid Hormone in the Evaluation of Hypercalcemia *JAMA* Dic24/31, 2014. Vol312. Num 24.
3. Trials Humaid Al Farii, Abbey Frazer, Leila Farahdel, Saud Alfayez, and Michael Weber. Zoledronic Acid Versus Denosumab for Prevention of Spinal Cord Compression in Advanced Cancers With Spine Metastasis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled *Global Spine Journal* 2020, Vol. 10(6) 784-789
4. Jaime Fornetti, Alana L Welm and Sheila A Stewart. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. xx, No. xx, Month 2018, pp 1–15
5. Peter Donovan et al. PTHrp – Mediated Hypercalcemia: Causes and Survival in 138 patients. *JCEM* May 2015, 100(5): 2024-2029
6. Stine Rasch, Thomas Lund, Jon Thor Asmusse, Anne Lerbberg Nielsen, Rikke Faebo Larsen, Mikkel Osterheden Andersen and Niels Abildgaard. Multiple Myeloma Associated Bone Disease. *Cancers* 2020, 12, 2113; doi:10.3390/cancers12082113
7. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. Joshua D. Maier, MD and Steven N. Levine. *Journal of Intensive Care Medicine* 2015, Vol. 30(5) 235-252
8. Marlene Chakhtoura, Ghada El-Hajj Fuleihan. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 50 (2021) 781–792.
9. Denosumab for treatment of hipercalcemia of Malignancy. Mimi i Hu, et al. *JCEM*. Sept 2014, 99(9): 2144-3152.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.