

Caso clínico: hipercalcemia refractaria asociada a linfoma b, una emergencia oncológica

Clinical case: Refractory hypercalcemia associated to B-cell lymphoma, an oncological emergency

Dra. Alexandra Regueiro-García^a, Dra. Rebeca Saborido-Fiaño^a, Dra. Laura González-Calvete^a,
Dr. Manuel Fernández-Sanmartín^a, Dr. Manuel Vázquez-Donsión^a y Dr. José Miguel Couselo-Sánchez^a

RESUMEN

La hipercalcemia asociada a procesos tumorales es un hallazgo poco frecuente en la edad pediátrica. El manejo terapéutico va encaminado a favorecer la calciuresis con diversos métodos farmacológicos e, incluso, técnicas de depuración extrarrenal. El objetivo de la exposición de este caso clínico es presentar a un paciente con hipercalcemia grave refractaria, que solo respondió a un tratamiento etiológico precoz con el empleo de quimioterapia, y se evitaron así las posibles complicaciones secundarias a dicha alteración electrolítica.

Palabras clave: hipercalcemia, linfoma difuso de células B grandes, síndromes paraneoplásicos, niños.

ABSTRACT

Hypercalcemia as a paraneoplastic syndrome is rare in children. Therapeutic management is aimed at promoting calciuresis with various pharmacological methods, even with extrarenal purification techniques. The aim of presenting this case is to highlight the importance of early etiologic treatment through chemotherapy as an urgent treatment in a refractory and severe hypercalcemia case, in order to avoid possible secondary complications due to this electrolyte disturbance.

Key words: hypercalcemia, diffuse large-B cell lymphoma, paraneoplastic syndromes, children.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e207>

INTRODUCCIÓN

La incidencia de hipercalcemia en la edad pediátrica es desconocida. Su diagnóstico se confirma con la medición de calcio plasmático, teniendo en cuenta que los niveles de albúmina y el estado ácido-base pueden alterar dicha medición. Su etiología es muy amplia y difiere

considerablemente en relación con la edad de presentación. Es aconsejable diferenciar las causas que se manifiestan en el período neonatal de las que se presentan en el niño mayor y adolescente. Las causas de hipercalcemia en el neonato engloban fundamentalmente la hipocalcemia materna, la disfunción paratiroidea y las alteraciones del metabolismo de la vitamina D. Sin embargo, en el niño mayor y adolescente, las principales causas son el hiperparatiroidismo primario, la inmovilización prolongada y la asociación con un proceso neoplásico.¹

La hipercalcemia como síndrome paraneoplásico es poco frecuente en la edad pediátrica, pero constituye una entidad importante para tener en cuenta, ya que puede comprometer la vida del paciente.^{2,3} Se ha asociado con diversas neoplasias sólidas, como el neuroblastoma y el tumor de Wilms, y también hematológicas, tales como la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin. En este último, es un hallazgo extremadamente raro en niños.^{2,4}

La hipercalcemia grave (calcio sérico corregido por albúmina > 14 mg/dL) es potencialmente peligrosa debido a que se puede producir con manifestaciones cardíacas (acortamiento del intervalo QT, arritmias e hipertensión), renales (síndrome de poliuria con deshidratación, hipernatremia o insuficiencia renal) y/o síntomas neurológicos (letargia, hipotonía, trastornos psiquiátricos, convulsiones y coma).^{2,3}

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un varón de 12 años, que consulta en el Servicio de Urgencias de un hospital terciario por un cuadro de tres semanas de evolución de malestar general, anorexia y dolor abdominal. Asociaba, en los últimos tres días, vómitos, fiebre y aumento de tamaño testicular derecho, por lo que recibía tratamiento con amoxicilina-clavulánico por sospecha de orquidoepididimitis. No tenía antecedentes personales ni familiares de interés.

a. Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (España).

Correspondencia:

Dra. Alexandra Regueiro-García:
alexandra.regueiro.garcia@gmail.com.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-12-2014

Aceptado: 2-3-2015

En la exploración física, presentaba afectación del estado general, somnolencia, sequedad de mucosas, adenopatías laterocervicales, hepatomegalia y esplenomegalia dolorosas ante la palpación, rigidez nucal y aumento del tamaño y consistencia del teste derecho.

En la gasometría venosa, presentaba alcalosis metabólica y, en el hemograma, se detectó anemia normocítica normocrómica con ferropenia, recuento leucocitario y plaquetario normal y frotis de sangre periférica sin alteraciones. La bioquímica mostraba hipercalcemia (calcio corregido por albúmina de 21,2 mg/dL), hipomagnesemia e hipopotasemia con aumento de LDH, urea y creatinina. Los niveles de fósforo estaban dentro de la normalidad y se detectaron niveles bajos de hormona paratiroidea. La coagulación estaba alterada con alargamiento del tiempo de protrombina (Tabla 1).

Ante la hipercalcemia grave, se instauró

hiperhidratación y furosemina sin respuesta y, posteriormente, se inició tratamiento con calcitonina (100 UI/dosis) y pamidronato (1 mg/kg/dosis). Dada la persistencia de la hipercalcemia y la presencia de datos de insuficiencia renal aguda (oliguria e incremento de las cifras de urea y creatinina), a las 48 horas de haber ingresado, se inició hemodiafiltración venovenosa continua y se observó ligero descenso de las cifras de calcemia, sin llegar a conseguirse su normalización.

Se realizaron tomografía computada (TC) cervical-torácico-abdominal, que evidenció múltiples adenopatías sugestivas de infiltración a nivel del cuello, axilas y retroperitoneo, esplenomegalia homogénea y múltiples lesiones hipodensas hepáticas sugestivas de infiltración, y TC craneal, que observó un patrón permeativo de la calota craneal con múltiples lesiones osteolíticas (Figuras 1 y 2). Ante estos hallazgos, se estableció

TABLA 1. Datos de laboratorio al momento del ingreso

Variable (unidades)	Valor	Rango normal de referencia
pH	7,61	7,35-7,45
Bicarbonato (mmol/L)	41,2	21-28
Hematocrito	29,7	36-47
Hemoglobina (g/dL)	10,1	12,0-15,0
VCM (fL)	81,2	81-102
Leucocitos (por mm ³)	10 360	4500-13 000
Plaquetas (por mm ³)	249 000	150 000-450 000
VSG (mm/1 ^a hora)	113,0	0-20
Proteína C reactiva (mg/L)	17,9	< 20 mg/dL
Tiempo de Quick (segundos)	16	10,3-13,5
INR	1,35	0,8-1,2
Urea (mg/dL)	54	12-44
Creatinina (mg/dL)	1,1	0,5-1
Albúmina (g/dL)	2,7	4-5,3
Sodio (mmol/L)	138	134-146
Potasio (mmol/L)	2,6	3,9-5,3
Cloro (mmol/L)	97	95-110
Fósforo (mg/dL)	4,6	4,5-6,5
Magnesio (mg/L)	1,05	1,6-2,6
Calcio corregido por albúmina (mg/dL)	19,2	8,5-12
Bilirrubina total/bilirrubina directa (mg/dL)	1,4/0,8	0,2-1,2/0-0,4
GOT/GPT/GGT (U/L)	15/13/45	0-25/0-29/5-38
Lactato deshidrogenasa (U/L)	1009	150-300
Ácido úrico (mg/dL)	6,8	3,5-7
Hormona paratiroidea intacta (pg/mL)	5	12-72
Hierro sérico (ug/dL)	30	100-250
Ferritina (mcg/mL)	545	7-140
Transferrina (mg/dL)	129	200-400

pH: potencial hidrógeno; VCM: volumen corpuscular medio; VSG: velocidad de sedimentación globular;

INR: relación normalizada internacional; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica;

GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

la sospecha diagnóstica de linfoma no Hodgkin.

Tras la realización de una biopsia testicular y de médula ósea, así como de una punción lumbar, y ante la persistencia de hipercalcemia refractaria, el 7° día de ingreso, se instauró tratamiento con esteroides (60 mg/m²/día) y, a las 48 horas, se asoció tratamiento citostático con vincristina (1 mg/m²) y ciclofosfamida (100 mg/m²) en dosis bajas. A los dos días, se observó un descenso rápido de la calcemia, y se presentaron, posteriormente, cifras de calcio plasmático normales (Figura 3).

El resultado del estudio anatomopatológico de la biopsia testicular y de médula ósea mostró celularidad compatible inmunofenotípicamente con linfoma B difuso de células grandes y fue tratado con quimioterapia según el protocolo correspondiente (EURO-LB 02). Actualmente, se encuentra asintomático y sin evidencia de tumor tras dos años desde el fin de tratamiento. Durante los controles analíticos realizados con posterioridad, no se han vuelto a objetivar alteraciones en el metabolismo calcio-fósforo.

DISCUSIÓN

La hipercalcemia es una emergencia médica que, a menudo, se manifiesta con síntomas

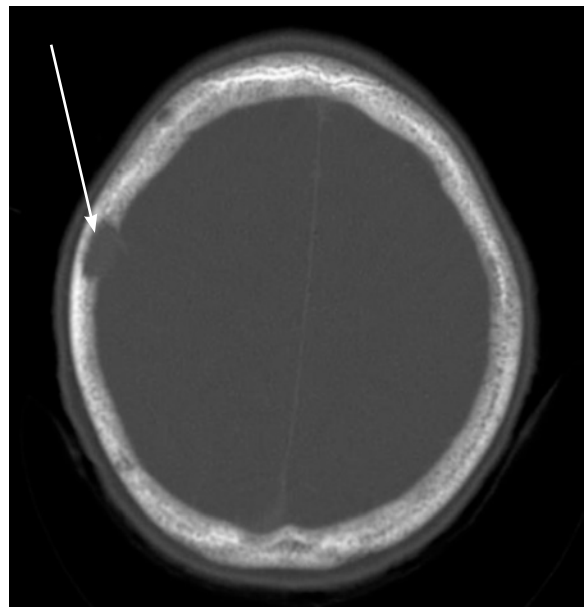
inespecíficos (náuseas, vómitos, pérdida de peso, anorexia) y se asocia con una morbilidad importante, que puede llegar a comprometer la vida del paciente. Ante un caso de hipercalcemia, se deben descartar otros trastornos electrolíticos asociados, como hiperfosforemia, valorar la función renal y realizar una monitorización del electrocardiograma (ECG), dada su asociación con arritmias.

FIGURA 1. Tomografía axial computada cervical-torácico-abdominal



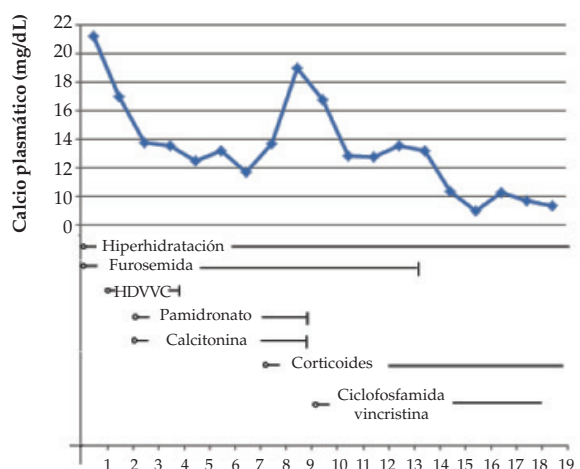
Múltiples adenopatías sugestivas de infiltración a nivel del cuello, axilas y retroperitoneo (punta de flecha), esplenomegalia homogénea y múltiples lesiones hipodensas hepáticas (flecha) sugestivas de infiltración.

FIGURA 2. Tomografía axial computada craneal



Se observa un patrón permeativo con múltiples áreas líticas en calota craneal frontoparietal.

FIGURA 3. Evolución de los niveles de calcio plasmático en relación con el tratamiento aplicado



Además, ante una hipercalcemia de presentación aguda, debe descartarse un proceso neoplásico, dado que puede tratarse de la primera manifestación del tumor. La hipercalcemia asociada a procesos tumorales es rara en niños. Su incidencia global en las diferentes etapas de la enfermedad es de 0,4%-1,3%, muy inferior a la detectada en la población adulta.² Principalmente, se asociará a tumores sólidos, como el neuroblastoma y el tumor de Wilms, pero también a neoplasias hematológicas, como la leucemia linfoblástica aguda. La elevación de la calcemia se atribuye a la actividad osteolítica de algunas metástasis, a la actividad del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*Parathyroid Hormone-related Peptide*; PTHrP, por sus siglas en inglés), a la secreción elevada de calcitriol o, menos frecuentemente, a la secreción ectópica de la hormona paratiroidea (*Parathyroid Hormone*; PTH, por sus siglas en inglés).^{2,3}

La secreción excesiva de PTHrP es capaz de elevar los niveles séricos de calcio y simular un hiperparatiroidismo (hipercalcemia, hipofosfatemia, PTH baja y vitamina D normal). En casos como el descrito, los niveles de fósforo pueden encontrarse falsamente normales o elevados secundariamente a la insuficiencia renal aguda, además de la posible existencia de factores concomitantes, como la inmovilización o la presencia de metástasis óseas.⁷

El manejo terapéutico va encaminado a favorecer la calciuresis mediante la hiperhidratación y deberá valorarse el empleo de furosemida.^{3,7} En los casos graves, en los que exista insuficiencia renal, debe considerarse el empleo de una técnica de depuración extrarrenal. Cuando la hipercalcemia no responde a estas medidas o cuando se debe a un aumento del recambio óseo, puede emplearse la calcitonina para disminuir la reabsorción renal de calcio a nivel del túbulo distal. Esta se caracteriza por tener un efecto rápido sobre la calcemia y ser bien tolerada, aunque su empleo de forma continuada disminuye su efecto por taquifilaxia.⁸ Asimismo, en casos de hipercalcemia por movilización de calcio desde el hueso, se han usado con éxito los bisfosfonatos; los más utilizados son el pamidronato y el ácido zoledrónico.^{3,4,9} Asimismo, los corticoides actúan disminuyendo la síntesis de calcitriol, por lo que pueden resultar de utilidad en casos de hipercalcemia refractaria.³

Estas medidas farmacológicas fueron realizadas en el caso presentado y no fueron efectivas. Diversos autores han manifestado

que, en casos de hipercalcemia grave refractaria en el contexto de síndrome paraneoplásico, la normalización de la calcemia solo se alcanzó tras establecer el tratamiento citostático específico.¹⁰⁻¹² Por ello, ante la persistencia de cifras de calcio plasmáticas elevadas en nuestro paciente, se optó por iniciar un tratamiento quimioterápico urgente empírico tras la obtención de muestras de biopsia diagnósticas, y se observaron, posteriormente, cifras de calcio plasmático normales.

Con la presentación de este caso clínico, queremos resaltar la importancia de un diagnóstico etiológico precoz en aquellos casos de hipercalcemia secundaria a síndrome paraneoplásico, ya que la instauración de un tratamiento etiológico específico ha resultado exitosa para lograr la normalización de la calcemia en estos pacientes. Son necesarios más estudios para clarificar el papel y el modo de actuación de los fármacos empleados en el manejo de la hipercalcemia refractaria secundaria a neoplasias. ■

REFERENCIAS

1. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(4):508-15.
2. Kerdudo C, Aerts I, Fattet S, Chevret L, et al. Hypercalcemia and childhood cancer: a 7-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(1):23-7.
3. Wagner J, Arora S. Oncologic metabolic emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(3):509-25.
4. Levendoglu-Tugal O, Kroop S, Rozenblit GN, Weiss R. Primary renal lymphoma and hypercalcemia in a child. *Leuk Lymphoma* 2002;43(5):1141-6.
5. Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. En: Asociación Española de Pediatría. *Protocolos de Endocrinología*. Madrid: Exlibris; 2011. Págs.177-92.
6. Schmid I, Stachel D, Schön C, Bauer M, et al. Pamidronate and calcitonin as therapy of acute cancer-related hypercalcemia in children. *Klin Padiatr* 2001;213(1):30-4.
7. Sargent JT, Smith OP. Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders. *Br J Haematol* 2010;149(4):465-77.
8. Baroncelli GJ, Bertelloni S. The use of bisphosphonates in pediatrics. *Horm Res Paediatr* 2014;82(5):290-302.
9. Harutsumi M, Akazai A, Kitamura T, Manki A, et al. A case of acute lymphoblastic leukemia accompanied with the production of parathyroid hormone-related protein. *Miner Electrolyte Metab* 1995;21(1-3):171-6.
10. Buonomo PS, Ruggiero A, Piastra M, Riccardi R, et al. A case of acute lymphoblastic leukemia presenting as severe hypercalcemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21(6):475-9.
11. Amezyane T, Lecoules S, Bordier L, Blade JS, et al. Hypercalcémie humorale révélant un lymphome malin non hodgkinien. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69(1):58-62.
12. Bahoush G, Miri-Aliabad G. Severe hypercalcemia: a rare and unusual presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2014;8(2):38-40.