

# 1,25 OH vitamina D como mediador de hipercalcemia maligna: Reporte de caso

Henry Altamar LL<sup>1</sup>, Mónica Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Endocrinología, Universidad del Rosario - Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Pediatra Endocrinóloga, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia.

**Fecha de recepción:** 19/01/2018

**Fecha de aceptación:** 22/01/2018

## Resumen

La hipercalcemia es una de las complicaciones metabólicas en pacientes con cáncer. A diferencia de lo que pasa en los adultos, la hipercalcemia en pacientes pediátricos es menos frecuente. Se reporta el caso de un paciente de 15 años con linfoma de Hodgkin, quien presentó hipercalcemia severa no mediada por paratohormona, con evolución favorable con las medidas de soporte y la terapia antineoplásica.

**Palabras Claves:** hipercalcemia, linfoma de Hodgkin, 1,25 hidroxivitamina D.

## Introducción

La hipercalcemia es una de las complicaciones metabólicas de las neoplasias, que implica un potencial riesgo para la vida, por lo cual requiere intervenciones urgentes para lograr la homeostasis del calcio. Se presenta en un tercio de los pacientes con cáncer con una incidencia que varía según el tipo de tumor específico<sup>(1)</sup>. En adultos es más frecuente que en la población pediátrica. La hipercalcemia se produce en hasta un 30% de los pacientes adultos con cáncer, pero en los niños, la incidencia es de sólo 0,4%-0,7%.

La paratohormona (PTH) y la 1,25 hidroxivitamina D3 son las dos principales hormonas que median en la regulación del calcio. La PTH actúa sobre el riñón para aumentar la reabsorción de calcio en el túbulo renal distal y de igual modo aumenta la absorción del intestino delgado. Por su parte, la 1,25-dihidroxivitamina D3 promueve la absorción de calcio y fosfato del intestino, aumenta la mineralización ósea y la reabsorción de calcio en el túbulo distal del riñón.

Las causas de hipercalcemia asociada a enfermedad linfoproliferativa, como los linfomas, está mediada con la producción de péptido relacionado con PTH (PTHrP); sin embargo, también es conocido que, de manera frecuente, hay una sobreproducción de 1,25 OH vitamina D3, lo cual conlleva a elevación del calcio

sérico, pero a diferencia de las enfermedades granulomatosas, donde la activación de la 1,25 OH vitamina D proviene de la síntesis en macrófagos activados, en los linfomas no es está clara la fuente y se asume que proviene de sus propias células. De igual modo, se ha descrito que los macrófagos adyacentes al linfoma son la productores de la 1,25 OH vitamina D<sup>(1,2)</sup>.

## Caso clínico

Paciente masculino de 15 años de edad, con historia de aproximadamente tres años, consistente en adenomegalias cervicales. En los últimos cinco meses presentó aumento en el tamaño de las adenomegalias, astenia, adinamia, palidez cutánea y, dos semanas antes del ingreso hospitalario, fiebre persistente y dolor en miembros inferiores. Los laboratorios iniciales evidencian anemia, monocitosis, hipercalcemia e injuria renal. Se iniciaron medidas de soporte, hiperhidratación endovenosa y traslado a unidad de cuidados intensivos pediátricos. Los estudios para enfermedades infecciosas fueron negativos. Considerando probable síndrome linfoproliferativo se realizaron estudios tomográficos de cuello, tórax y abdomen, donde se evidenció:

- Adenomegalias cervicales múltiples con calcificaciones en su interior que desplazan parcialmente las estructuras vasculares.
- Extenso conglomerado ganglionar retroperitoneal desde hilio renal derecho hasta hilio renal izquierdo.
- Hidronefrosis derecha por compresión extrínseca de uréter. Nefrocalcinosis, nefrolitiasis bilateral.

En el contexto de hipercalcemia no mediada por PTH, un paciente con probable síndrome linfoproliferativo, se solicitaron niveles de 1,25 hidroxivitamina D3, los cuales fueron elevados, interpretándose como el mecanismo para la alteración metabólica del calcio. No se ordenó tratamiento con bifosfonato por la falla renal y se mantuvieron las medidas de soporte.

Los estudios con biopsia de ganglio linfático cervical y de médula ósea finalmente corroboran que se trata de linfoma tipo Hodgkin. Se indicó quimioterapia con esquema OEPA/COPDAC (vincristina, etopósido, prednisona, adriamicina, ciclofosfamida, dacarbacina), presentando mejoría en la hipercalcemia, así como en la falla renal y siendo egresado para continuar tratamiento y seguimiento ambulatoriamente (**tabla 1**).

Tabla 1. Laboratorios de seguimiento

| Laboratorio                 | Valor de referencia | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 5 | Día 8 | Día 12 |
|-----------------------------|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Calcio iónico (mmol/L)      | 1,1-1,3             | 1,52  |       |       |       |       |        |
| Calcio (mg/dL)              | 8,4-10,2            | 14,5  | 14    | 12,5  | 12,4  | 10,6  | 9,8    |
| Fósforo (mg/dL)             | 4,5 -5,5            | 4,4   | 4,7   | 5     | 4,1   | 4,3   | 3,4    |
| Magnesio (mg/dL)            | 1,7-2,2             | 1,8   | 1,8   | 1,6   | 1,5   | 1,8   | 1,8    |
| PTH (pg/mL)                 | 15-68,3             | 4,7   |       |       |       |       |        |
| 25(OH) vitamina D (pg/mL)   | 30-40               | 10,40 |       |       |       |       |        |
| 1,25(OH) vitamina D (pg/mL) | 19-83               |       |       |       |       |       | 105    |
| Creatinina (mg/dL)          | 0,7-1,3             | 1,9   | 1,8   | 1,7   | 1,4   | 1,2   | 0,7    |
| BUN (mg/dL)                 | 8,4-21              | 30    | 26    | 30    | 22    | 21    | 21     |

## Discusión

La hipercalcemia se define como la presencia de concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5 mg/dL. Es considerada leve si el calcio sérico total se encuentra entre 10,5 y 12 mg/dL, moderada entre 12 y 14 mg/dL. Los casos severos corresponden a niveles de calcemia mayores de 14 mg/dL y pueden ser amenazantes para la vida, por lo cual requieren terapia más agresiva<sup>(3)</sup>.

La hipercalcemia puede encontrarse como hallazgo incidental, sin manifestaciones clínicas asociadas y puede resolverse espontáneamente. Cuando las características clínicas están presentes, los hallazgos más frecuentes son letargo, hipotonía, anorexia, pérdida de peso o falta de crecimiento, poliipsia, poliuria, vómitos, dolor óseo, estreñimiento y dolor abdominal. En casos severos, puede ocurrir insuficiencia renal, pancreatitis y alteración del estado de conciencia<sup>(4)</sup>.

La evaluación de un paciente con hipercalcemia debe incluir un cuidadoso examen físico orientado en las manifestaciones clínicas de hipercalcemia, así como factores de riesgo de malignidad, medicamentos causales y antecedentes familiares de condiciones asociadas a la hipercalcemia.

El estudio para la hipercalcemia se debe realizar en el momento en que se presenta para determinar si la causa es dependiente o independiente de PTH<sup>(5)</sup>. Las causas dependientes se asocian no solo con un nivel elevado de PTH, sino también con niveles normales como en las etapas iniciales del hiperparatiroidismo primario (HPTP). El HPTP durante la infancia es raro y representa el 1% de los casos de hipercalcemia. Aproximadamente el 20% de los casos de HPTP se presentan en el

periodo neonatal y el 80% restante se presenta durante la adolescencia<sup>(6,7)</sup>. Otras causas de hipercalcemias dependientes de PTH incluyen la hiperplasia paratiroidea, hiperparatiroidismo neonatal, las formas familiares entre otras.

Las causas de hipercalcemia no dependientes de PTH son condiciones que están asociadas con una PTH baja o suprimida, principalmente dadas por la producción de proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea, calcitriol o citocinas como mediadores. Dentro de estas se encuentran las originadas en neoplasias, inducida por medicamentos como la intoxicación por vitamina D o el uso de tiazidas, enfermedades granulomatosas, enfermedades endocrinas, entre otras<sup>(8)</sup>.

Los linfomas Hodgkin y no Hodgkin se asocian con hipercalcemia en el 5,4% y 13% de los casos, respectivamente<sup>(9)</sup>. Los niveles séricos aumentados de 1,25 OH vitamina D son relacionados en la patogénesis de la hipercalcemia en prácticamente todos los casos de linfoma Hodgkin y en 30%-40% de los no Hodgkin<sup>(10)</sup>. La explicación para esta alteración metabólica es la producción extra renal de 1,25 OH vitamina D dada su elevación, pese a la presencia concomitante de falla renal, por lo cual su producción es resultante de la actividad de la 25 (OH) D-1-hidroxilasa ectópica presente en los macrófagos o células tumorales linfáticas<sup>(11)</sup>.

Por su parte, el péptido relacionado con PTH (PTHrP) es el principal mediador de la hipercalcemia en los tumores sólidos, dado que se une al receptor de PTH e imita los efectos biológicos de la PTH en los huesos y los riñones<sup>(12)</sup>. El PTHrP se encuentra elevado en el 33% y 77% de los casos de cáncer de mama y de cáncer de pulmón, respectivamente<sup>(13)</sup>.

El tratamiento de la hipercalcemia requiere reducir tanto la concentración sérica de calcio, como implementar medidas específicas para corregir la enfermedad subyacente. Para el caso de la hipercalcemia maligna que suele ser severa y sintomática, demanda intervenciones que generen una reducción rápida de la calcemia, puesto que el tratamiento antineoplásico específico implica mayor tiempo para revertir la hipercalcemia. Dichas medidas incluyen la hidratación endovenosa con volúmenes entre 3.000 y 4.000 cc/ m<sup>2</sup>/día para mejorar la diuresis y la volemia. Los diuréticos de asa inhiben la resorción de calcio en el túbulo renal distal, lo que aumenta su excreción renal. La calcitonina que actúa inhibiendo la resorción a nivel óseo y renal, es rápida en mejorar la calcemia, pero su efecto es corto por lo que requiere asociarse con otras terapias. Los bifosfonatos, altamente efectivos, generan inhibición de la acción de los osteoclastos y de la resorción ósea. El pamidronato es la droga de elección en los niños, se administra a una dosis de 0,5-1,0 mg/kg en una infusión durante 4-6 horas. Debe tenerse en cuenta que, por su efecto prolongado, una vez resuelta la neoplasia puede haber hipocalcemia<sup>(14,15)</sup>. Los glucocorticoides inhiben la conversión de la vitamina D a calcitriol; sin

embargo, se debe haber descartado el origen hematológico de la neoplasia, para no alterar su diagnóstico.

En pacientes con cánceres, pero con insuficiencia renal aguda o crónica, no es posible la infusión agresiva de solución salina, y otras terapias como los bifosfonatos deben usarse con precaución. En estos contextos, la diálisis con un dializado que contiene poco o ningún calcio es una opción razonable y altamente efectiva para pacientes seleccionados<sup>(16)</sup>.

## Conclusión

La hipercalcemia es una complicación oncológica llamativa en pacientes pediátricos, al ser menos frecuente que en los adultos. En los linfomas, el mecanismo para la hipercalcemia, suele estar dado por sobreproducción de 1,25 OH vitamina D por los macrófagos o células linfáticas tumorales, por lo que ésta debe evaluarse en los casos en que se evidencia dicha alteración del calcio. Las medidas de soporte, así como el manejo farmacológico, deben ser instauradas con prontitud en los casos graves, dado el potencial riesgo para la vida, mientras se inicia la terapia antineoplásica específica.

## Referencias

1. Grill V, Martin TJ. Hypercalcemia of malignancy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000;1(4):253-63.
2. Firkin F, Schneider H, Grill V. Parathyroid hormone-related protein in hypercalcemia associated with hematological malignancy. *Leuk Lymphoma*. 1998;29(5-6):499-506.
3. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015;350:h2723.
4. Davies JH. Approach to the Child with Hypercalcaemia. *Endocr Dev*. 2015;28:101-18.
5. Hind E, Wood P, Walker V, Davies J. The investigation of hypercalcaemia in children and adolescents. *Horm Res*. 2007;68(suppl 1):74.
6. Çullas İlarıslan NE, Şıklar Z, Berberoğlu M. Childhood sustained hypercalcemia: A diagnostic challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017.
7. Mallet E, Metabolism WGoC. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res*. 2008;69(3):180-8.
8. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2016;37(5):521-47.
9. Sargent JT, Smith OP. Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders. *Br J Haematol*. 2010;149(4):465-77.
10. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1993;82(5):1383-94.
11. Hewison M, Kantorovich V, Liker HR, Van Herle AJ, Cohan P, Zehnder D, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. *J Bone Miner Res*. 2003;18(3):579-82.
12. Donovan PJ, Achong N, Griffin K, Galligan J, Pretorius CJ, McLeod DS. PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2024-9.
13. Rizzoli R, Thiébaud D, Bundred N, Pecherstorfer M, Herrmann Z, Huss HJ, et al. Serum parathyroid hormone-related protein levels and response to bisphosphonate treatment in hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3545-50.
14. Niizuma H, Fujii K, Sato A, Fujiwara I, Takeyama J, Imaizumi M. PTHrP-independent hypercalcemia with increased proinflammatory cytokines and bone resorption in two children with CD19-negative precursor B acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):990-3.
15. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(4):373-9.
16. Fencel F, Bláhová K, Schlingmann KP, Konrad M, Seeman T. Severe hypercalcemic crisis in an infant with idiopathic infantile hypercalcemia caused by mutation in CYP24A1 gene. *Eur J Pediatr*. 2013;172(1):45-9.