

Hipercalcemia asociada a malignidad. Presentación de un caso

MIGUEL CEPEDA-JIMÉNEZ^{1*}, JUAN ARTURO AGUIRRE-DOMÍNGUEZ¹, ALAN GABRIEL NOPHAL-CRUZ¹, ALFREDO VALENZUELA-PLATA² Y EULALIA FERNÁNDEZ VALLIN-CÁRDENAS³

¹Servicio de Medicina Interna, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Unidad Tlalnepantla; ²Servicio de Terapia Intensiva, Hospital General de Zona N.º 58, Instituto Mexicano del Seguro Social; ³Academia de Farmacología, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México

RESUMEN

Introducción: La hipercalcemia maligna (HM) es una complicación frecuente de ciertas neoplasias, como el cáncer de pulmón, el mieloma múltiple, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama. **Caso clínico:** Paciente femenino de 47 años. Cuenta con antecedente de pseudotumor orbitario en estudio. Presenta dolor óseo, irritabilidad, coprolalia y palidez de tegumentos. A la exploración física presenta una lesión sólida de 2 cm en la mama derecha y reflejos osteotendinosos aumentados. **Estudio y tratamiento:** Calcio sérico: 13 mg/dl; hemoglobina: 9 mg/dl; hormona paratiroidea (PTH): 0.8 pg/ml; fosfatasa alcalina: 912 U/l. Presenta imágenes líticas en radiografía de cráneo, en tomografía computarizada con imágenes hipodensas en cuerpos vertebrales. Se inicia hidratación intravenosa (iv.) con soluciones cristaloides, diurético de asa y esteroide hasta la normalización del calcio sérico durante 72 h. Se realiza la toma de biopsia en la tumoración de la mama derecha, que reporta carcinoma ductal infiltrante con patrón en anillo de sello. Una vez normalizado el calcio sérico, la paciente continúa

ABSTRACT

Introduction: Hypercalcemia of malignancy is a common complication of certain neoplasms, such as lung cancer, multiple myeloma, renal cell carcinoma, and breast cancer. **Case report:** A 47-year-old female patient with a medical history of orbital pseudo-tumor in study. She presented bone pain, irritability, coprolalia, and pallor in teguments. A physical examination showed a solid lesion of 2 cm in the right breast and increased osteotendinous reflexes. **Study and treatment:** Routine laboratory tests revealed a serum calcium level of 13 mg/dl, hemoglobin of 9 mg/dl, parathyroid hormone of 0.8 pg/ml, and alkaline phosphatase of 912 U/l. Patient had lytic images on skull radiography, and a computed tomography scan revealed hypo-dense images in vertebral bodies. Treatment was initiated with intravenous hydration administering crystalloid solutions and loop diuretic as such as steroids until normalization of serum calcium levels for 72 hours. Biopsy was performed on the right breast tumor that reported infiltrating ductal carcinoma with a seal ring pattern. Once serum calcium levels were normal, the

*Miguel Cepeda-Jiménez
Servicio de Medicina Interna
Instituto de Seguridad Social del Estado de México
y Municipios Unidad Tlalnepantla
Av. Ferrocarril, 88
Los Reyes Iztacala
C.P. 54090, Tlalnepantla de Baz, Edo. de México, México
E-mail: homeroxx@hotmail.com

Fecha de recepción: 06-03-2017
Fecha de aceptación: 13-06-2017

con tratamiento específico por Oncología Médica. **Conclusión:** La HM es una entidad clínica de urgencia; en el caso clínico se descartó un mieloma múltiple y se encontró la etiología proveniente del cáncer de mama. Es necesaria una hidratación iv. óptima para continuar con el tratamiento oncológico adecuado.

Palabras clave: Hipercalcemia maligna. Hormona paratiroidea. Cáncer de mama.

INTRODUCCIÓN

En las neoplasias, las alteraciones metabólicas agudas pueden determinar complicaciones de riesgo vital, y la HM es una complicación frecuente, que se presenta como síndrome paraneoplásico hasta en el 30% de adultos con cáncer¹⁻⁴.

La HM se clasifica, de acuerdo a los niveles de calcio sérico, en leve (10.5-11.9 mg/dl), moderada (12-13.9 mg/dl) o severa (> 14 mg/dl). Es importante tomar en cuenta la albúmina y corregir los valores de calcio sérico⁵ (para convertir a mmol/l es necesario multiplicar por 0.25).

Dependiendo de su etiología, puede clasificarse en cuatro tipos: por ejemplo, la producción de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) por las células tumorales, conocida como hipercalcemia humoral de la malignidad, tiene una frecuencia del 80% de los tumores de células escamosas, y el otro 20% se debe al aumento de la actividad de osteólisis local en sitios de metástasis del tumor, como en el cáncer de mama y el mieloma múltiple, al aumento en la producción de vitamina D y a la secreción ectópica de PTH^{1,6} (Tabla 1).

El tratamiento final es la resolución de la neoplasia subyacente, pero ésta puede llegar a ser severa y constituir una complicación grave, por lo que muchas veces se requieren medidas adicionales para disminuir en forma rápida los niveles sanguíneos de calcio⁷.

El presente reporte tiene como objetivo presentar el caso de una paciente con hipercalcemia asociada a malignidad con cáncer de mama.

medical oncology area continued giving the treatment. **Conclusion:** Hypercalcemia of malignancy is an emergency clinical entity. In the clinical case presented, multiple myeloma was discarded and was found that the etiology was proper of breast cancer. Optimal intravenous hydration was necessary to continue with the appropriate treatment. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2017;4:144-9)

Corresponding author: Miguel Cepeda-Jiménez, homeroxx@hotmail.com

Key words: Hypercalcemia of malignancy. Parathyroid hormone. Breast cancer.

REPORTE DE CASO

Mujer de 47 años, diagnosticada y tratada de un pseudotumor orbitario. Presenta dolor óseo, irritabilidad, coprolalia, pérdida de peso referida de aproximadamente 10 kg y palidez en los tegumentos. Se palpa una lesión sólida de aproximadamente 2 cm en la región superoexterna de la mama derecha, con reflejos osteotendinosos aumentados. Los estudios de laboratorio reportan calcio sérico de 13 mg/dl, hemoglobina de 9 mg/dl, PTH de 0.8 pg/ml y fosfatasa alcalina de 912 U/l. La radiografía de cráneo y tórax muestra múltiples imágenes líticas y en el electrocardiograma se presenta elevación del segmento ST (Figs. 1-3).

El tratamiento implementado fue hidratación intensiva con soluciones cristaloides, furosemida y dexametasona por vía iv. En el aspirado de médula ósea no se encontraron plasmocitomas. En la tomografía de columna se observan lesiones hipodensas en todas las vértebras con predominio en T8-T12 (Fig. 4). Se realizó ultrasonido de mama, que reportó estroma mamario derecho heterogéneo con imágenes de bordes mal definidos, hipoecoicas, avascular, de aproximadamente 15 mm, y quiste simple de la mama derecha. Se realizó biopsia guiada por ultrasonido, que describió cambios histológicos compatibles con carcinoma ductal infiltrante con patrón en anillo de sello. Después de 24 h de tratamiento la paciente presentó calcio sérico de 11.5 mg/dl. Se continuó con el mismo manejo y a las 48 h el calcio sérico era de 10.5 mg/dl; a las 72 h se presentó un calcio sérico de 9.5 mg/dl. Una vez resuelto el problema metabólico, la paciente fue egresada a un centro oncológico especializado para continuar con su tratamiento definitivo.

Tabla 1. Clasificación de la hipercalcemia asociada a malignidad con respecto a su etiología

Tipos de hipercalcemia asociada a neoplasias				
Tipo	Frecuencia	Metástasis óseas	Agente causal	Tumores típicos
Hipercalcemia humoral de la malignidad	80%	Mínimas o ausentes	PTHrP	Cánceres de células escamosas
Hipercalcemia por osteólisis local	30%	Comunes, extensas	Citocinas, quimiocinas PTHrP	Cáncer de mama, mieloma múltiple, linfomas
Secretoras de 1,25 (OH)-2-D	< 1%	Variable	1,25-(HO)-2-D	Linfomas
Hiperparatiroidismo ectópico	< 1%	Variable	PTH	Variable



Figura 1. Radiografía lateral de cráneo: presencia de imágenes líticas en la región temporal y occipital.



Figura 2. Radiografía de tórax: imágenes líticas en el hueso humeral y la clavícula.

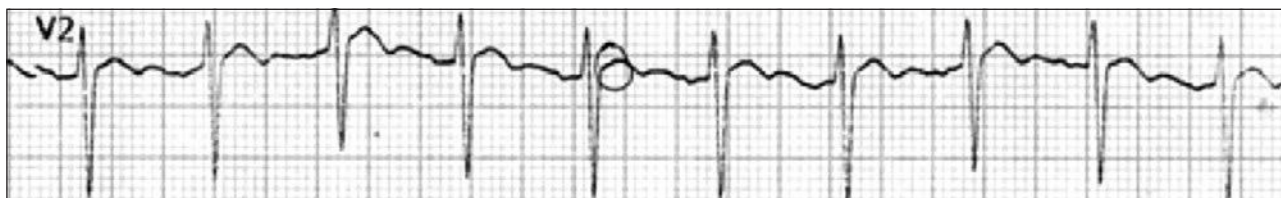


Figura 3. Electrocardiograma que presenta elevación del segmento ST en V2.

ANÁLISIS

El caso clínico descrito corresponde a hipercalcemia asociada a malignidad de tipo osteolítico local en una paciente con carcinoma infiltrante de mama. El hiperparatiroidismo primario y las neoplasias representan el 90% de los casos de hipercalcemia. La causa más común de hipercalcemia diagnosticada en el hospital es la malignidad⁶⁻⁸.

La sintomatología es inespecífica y puede variar en relación con los valores de calcio sérico: náuseas y vómitos, alteraciones mentales, coma e insuficiencia renal; estas últimas pueden ser causa de muerte en estos pacientes (Tabla 2). La concentración de calcio sérico ionizado es responsable de los cambios característicos en el electrocardiograma, los cuales se limitan a la duración del segmento ST sin cambios a nivel de los complejos QRS o en las ondas T. La alta concentración del calcio sérico

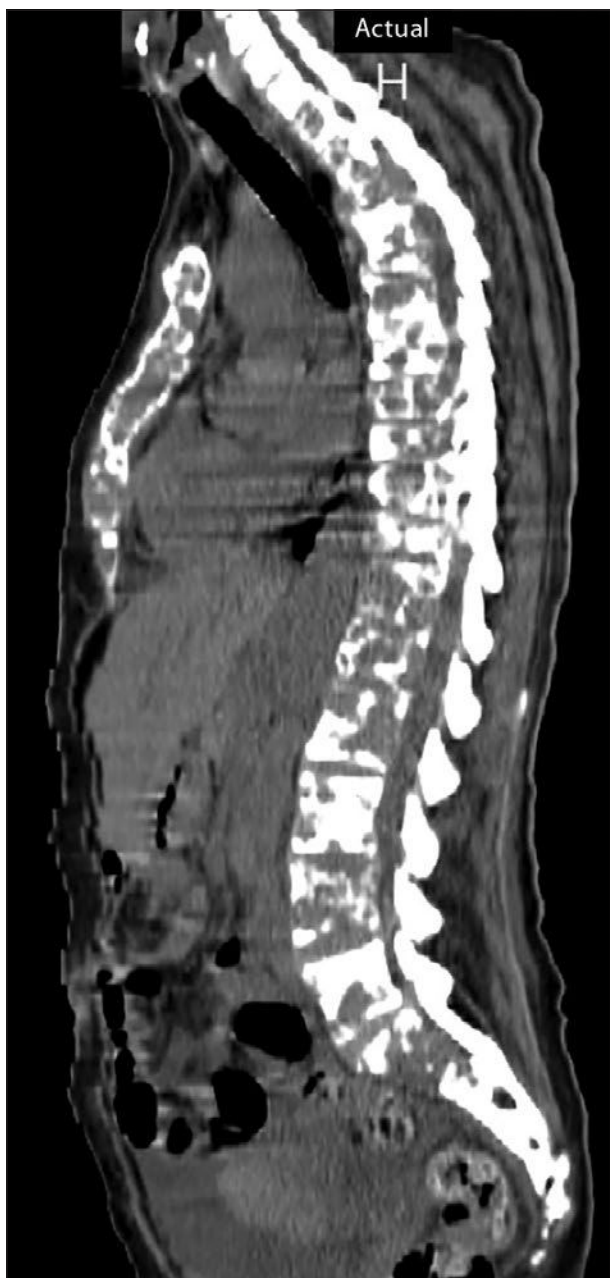


Figura 4. Tomografía de columna: imágenes líticas con destrucción de cuerpos vertebrales a nivel torácico y lumbar.

ionizado acorta el segmento ST en el electrocardiograma. Se han reportado casos donde puede encontrarse una elevación del segmento ST imitando la morfología de un infarto agudo de miocardio, un bloqueo de la rama derecha del haz de His e incluso la inversión de la onda T⁹⁻¹¹. La hipercalcemia osteolítica local es la destrucción local del hueso de manera extensa asociada con los factores de

Tabla 2. Signos y síntomas del síndrome hipercalcémico

Neurológicos	Debilidad muscular, fatiga, hiporreflexia, apatía, alteración en el comportamiento y la percepción, letargo, estupor y coma
Cardiovasculares	Acortamiento del segmento ST o ensanchamiento del intervalo QT, onda T amplia, depresión del segmento ST, bloqueo de segundo grado, bradiarritmias, bloqueo completo
Gastrointestinales	Náuseas, anorexia, vómito, constipación, íleo, úlcera péptica, pancreatitis
Renales	Poliuria, polidipsia, depleción de volumen, insuficiencia renal progresiva, nefrocalcinosis, nefrolitiasis
Dermatológicos	Prurito

activación osteolítica. La invasión del hueso por las células tumorales activa un proceso de osteólisis mediado por sustancias como las citoquinas, el factor de necrosis tumoral y la PTHrP. Este mecanismo mediado por esta proteína parece ser el factor predominante en las metástasis óseas del cáncer de mama. El PTHrP producido localmente en hueso por las células tumorales aumenta la expresión del ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa B (RANKL). El RANKL contribuye a la hipercalcemia por unión al receptor del activador del factor nuclear kappa B (RANK) en la superficie de los precursores de osteoclastos. La interacción RANKL/RANK, produce una activación, migración, diferenciación y fusión de las células hematopoyéticas de la estirpe o línea osteoclastos lo cual inicia un proceso de reabsorción. Además, citoquinas tales como IL-6, IL-8, IL-1, y factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF), son secretados por el cáncer de mama y contribuyen a los efectos de la PTHrP en la reabsorción ósea. Se explica el fenómeno de la hipercalcemia en el mieloma múltiple por la producción de 1,25-dihidroxivitamina D. Es un mecanismo menos frecuente (< 1%), pero explica la hipercalcemia asociada a la mayoría de los linfomas. También se relaciona con el fenómeno asociado a ciertas granulomatosis, como la sarcoidosis¹²⁻¹⁴.

Tabla 3. Bifosfonatos en hipercalcemia aguda

Medicamento	Dosis y preparación iv.	Inicio del efecto (h)	Duración del efecto (días)	Efectos adversos
Pamidronato	60-90 mg en 200 cc de SS/SG en 2 h	24-72	21-28	Síndrome gripal, nefrotoxicidad
Zolendronato	4 mg en 50 cc de SS/SG en 15 min	24-48	28	Síndrome gripal, nefrotoxicidad
Clodronato	300 mg en 500 cc de SS en 2 h	24	14	Nefrotoxicidad leve

SG: solución glucosada.

Los objetivos principales del tratamiento son restaurar y promover la eliminación renal de calcio e inhibir la reabsorción osteoclástica patológica. Se debe hidratar al paciente con solución salina (SS) a un ritmo de infusión de 200 a 500 ml/h, de acuerdo con el estado de hidratación y cardiovascular previo, e inducir la calciuresis con diuréticos de asa. Las medidas de soporte general incluyen el retiro de los complementos de calcio de las soluciones, de fármacos que pueden agravar la hipercalcemia como diuréticos tiazídicos, litio, vitamina D, complementos de calcio oral, y, de ser posible, la suspensión de sedantes, incluidos los analgésicos que producen sedación¹⁵. Se recomienda mantener las concentraciones de fósforo sérico de 2.5 a 3 mg/dl (de 0.98 a 1 mmol/l), la creatinina en concentraciones normales y un producto calcio-fósforo menor a 40, idealmente en el límite de 30 (ambos electrolitos se expresan en mg/dl). Los glucocorticoides pueden tener utilidad en linfomas con producción elevada de 1,25-(OH) vitamina D. La calcitonina, aunque produce un descenso rápido de las concentraciones de calcio, sólo logra un efecto muy modesto y transitorio^{16,17}.

La plicamicina (mitramicina), que durante un tiempo constituyó el tratamiento angular, está limitada por sus efectos adversos^{18,19}. El nitrato de galio está aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia paraneoplásica, pero al requerir una infusión continua por espacio de cinco días se indica poco¹². La diálisis es una opción terapéutica efectiva en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica e insuficiencia cardíaca congestiva donde la infusión agresiva de SS no es factible, y otras terapias como los bisfosfonatos deben indicarse con precaución. Es razonable considerarla, con tasas de filtrado glomerular de 20 a 30 ml/min. El denosumab, un anticuerpo monoclonal, en relación con el RANKL, que inhibe la formación, función y sobrevivencia de los osteoclastos, está aprobado por la

Food and Drug Administration (FDA) en la administración de 120 mg cada cuatro semanas para pacientes con metástasis ósea debido a tumores sólidos y pacientes con tumores de células gigantes de hueso no candidatos a cirugía (Tabla 3).

La paciente es referida por un probable mieloma múltiple; los datos clínicos, de laboratorio e imagen sugieren el diagnóstico. Sin embargo, al concluir el protocolo de estudio, se encuentra la etiología proveniente de cáncer de mama, que es la principal causa de cáncer en el sexo femenino en México. La HM es una urgencia oncológica que requiere atención por parte de los servicios médicos y que es necesario resolver para continuar con el tratamiento oncológico específico. Durante su estancia en nuestra unidad, la paciente presentó cambios neurológicos que podían deberse a la hipercalcemia o a la infiltración de células malignas en el sistema nervioso central. El caso de esta paciente demuestra que hay que tratar la urgencia y continuar con el protocolo diagnóstico para encontrar la etiología determinada de las neoplasias. La paciente fue egresada sin hipercalcemia y continuó con su tratamiento en un centro oncológico especializado.

4. CONCLUSIONES

La paciente es referida por un probable mieloma múltiple; los datos clínicos, de laboratorio e imagen sugieren el diagnóstico. Sin embargo, durante el protocolo de estudio, se encuentra la etiología proveniente de cáncer de mama. Durante su estancia en nuestra unidad, se le administra un tratamiento a base de hidratación iv. óptima según se reporta en la literatura, diuréticos de asa y esteroide. Una vez estabilizado

el paciente, es importante continuar con el protocolo diagnóstico para seguir con el tratamiento definitivo y que se resuelva el desequilibrio hidroelectrolítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):37-93.
2. Kopp K, Bracho F, Concha E, Vallejos N, Nicklas D, Villarroel M. Hipercalcemia tumoral. A propósito de tres casos. *Rev Chil Pediatr.* 2010;81(4):347-52.
3. Horwitz MJ, Stewart AF. Humoral hypercalcemia of malignancy. En: Favus MF, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 5.ª ed. Washington, D.C.: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 246-50.
4. Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia in hematologic malignancies and in solid tumors associated with extensive localized bone destruction. En: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 5.ª ed. Washington, D.C.: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 251-6.
5. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med.* 1990;112(7):499-504.
6. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Curr Med Chem.* 2008;15(4):415-21.
7. Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract.* 2016;12(5):426-32.
8. Nakayama K, Fukumoto S, Takeda S, et al. Differences in bone and vitamin D metabolism between primary hyperparathyroidism and malignancy-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):607-11.
9. Seymour JF, Gagel RF, Hagemester FB, Dimopoulos MA, Cabanillas F. Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med.* 1994;121(9):633-40.
10. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Engl J Med.* 1990;323(19):1324-8.
11. Mathur M, Sykes JA, Saxena VR, Rao SP, Goldman GM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia-induce extreme hypercalcemia with pamidronate and calcitonin. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(2):252-5.
12. Clines G. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Clines GA. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):339-46.
13. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PT, Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2001;16(2):348-60.
14. Sato K, Onuma E, Yocum RC, Ogata E. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia and cachexia with humanized anti-parathyroid hormone-related protein antibody. *Semin Oncol.* 2003;30(5 Suppl 16):167-73.
15. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol.* 2004;24(1):48-54.
16. Grill V, Martin TJ. Hypercalcemia of malignancy. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1(4):253-63.
17. Basso U, Maruzzo M, Roma A, Camozzi V, Luisetto G, Lumachi F. Malignant hypercalcemia. *Curr Med Chem.* 2011;18(23):3462-7.
18. Elias EG, Evans JT. Mithramycin in the treatment of Paget's disease of bone. *J Bone Joint Surg.* 1972;54(8):1730-6.
19. Remsing LL, Bahadori HR, Carbone GM, McGuffie EM, Catapano CV, Rohr J. Inhibition of c-src Transcription by Mithramycin: Structure-Activity Relationships of Biosynthetically Produced Mithramycin Analogues Using the c-src Promoter as Target. *Biochem.* 2003;42(27):8313-24.