

Temas al día

Hipercalcemia, tirando del hilo

Dulce Martínez-Cámara¹, María del Mar Orozco-Casado¹, Estefanía Ríder-Reyes¹, Ascensión Vílchez-Parras², Agustín Colodro-Ruiz²

¹Residente de 2º año de Medicina Interna, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

²Especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

Citar como: Martínez-Cámara D, Orozco-Casado MM, Ríder-Reyes E, Vílchez-Parras A, Colodro-Ruiz A. Hipercalcemia, tirando del hilo. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (agosto); 9(2): 1-96. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n2a17>.

Cite this as: Martínez-Cámara D, Orozco-Casado MM, Ríder-Reyes E, Vílchez-Parras A, Colodro-Ruiz A. *Hypercalcemia, pulling the thread*. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (August); 9(2): 1-96. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n2a17>.

Autor para correspondencia: Dulce Martínez-Cámara. dulcemc1996@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Sarcoidosis
- ▷ Hipercalcemia
- ▷ Insuficiencia renal

Resumen

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a adultos de 50 a 70 años, caracterizada por la formación de granulomas no necrotizantes causantes de fibrosis pulmonar o afecciones sistémicas, siendo a veces sintomática o encontrada incidentalmente. Presentamos a un paciente de 51 años ingresado por hipercalcemia severa e insuficiencia renal detectadas rutinariamente, presentando síntomas como prurito nocturno, astenia e insomnio. Los análisis revelaron insuficiencia renal, hipercalcemia, elevación de enzima convertidora de angiotensina, y vitamina D elevada con PTH disminuida. Con los hallazgos de pruebas complementarias se orientó como diagnóstico principal a sarcoidosis estadio III con hipercalcemia secundaria.

Keywords

- ▷ Sarcoidosis
- ▷ Hypercalcemia
- ▷ Renal failure

Abstract

Sarcoidosis is an inflammatory disease that mainly affects adults aged 50 to 70 years, characterized by the formation of non-necrotizing granulomas causing pulmonary fibrosis or systemic conditions, sometimes being symptomatic or incidentally discovered. We present a 51-year-old patient admitted for severe hypercalcemia and renal failure routinely detected, presenting symptoms such as nocturnal itching, asthenia and insomnia. The analyses revealed renal failure, hypercalcemia, elevated angiotensin converting enzyme and elevated vitamin D with decreased PTH. With the findings of complementary tests, the primary diagnosis was oriented to stage III sarcoidosis with secondary hypercalcemia.

Puntos destacados

- ▷ Este caso destaca la importancia de considerar la sarcoidosis en presentaciones clínicas atípicas, promoviendo un enfoque multidisciplinar para diagnóstico y manejo.
- ▷ Exponer este caso también contribuye al conocimiento médico ya que amplía la comprensión de manifestaciones y tratamientos de la enfermedad.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa que se manifiesta en adultos de entre 50 y 70 años. Su fisiopatología está basada en la infiltración tisular de granulomas no necrotizantes con la consecuente fibrosis pulmonar o afección multisistémica, pudiendo ser sintomática o bien diagnosticada incidentalmente^{1,2}. Se puede manifestar con afectación multisistémica y la hipercalcemia secundaria a sarcoidosis es un hallazgo frecuente pues se relaciona con la vitamina D^{1,2}.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Paciente de 51 años, odontólogo sin ambiente epidemiológico con partículas en suspensión. Sin alergias medicamentosas, exfumador y con antecedente de vómito. Ingresó por hipercalcemia severa e insuficiencia renal detectadas en una analítica de rutina. Refería prurito nocturno generalizado de días de evolución, astenia e insomnio en relación con ansiedad laboral. Describía palpitations intermitentes ocasionalmente.

No realizaba tratamientos y negaba el consumo de suplementos nutricionales.

Exploración física

Afebril, resto de la exploración normal.

Pruebas complementarias

Analítica:

- Urea 108 -> 90 mg/dL [10-50 mg/dL], creatinina 3,57 -> 2,4 mg/dL [0,7-1,2 mg/dL], FG 20,70 -> 30 mL/min.
- Calcio corregido por proteínas: 14,4 -> 10,8 mg/dL, calcio corregido por albúmina 12,4 -> 11,26 mg/dL. Calcio en orina (24h): 526 mg/24h [< 360].
- ECA 136,7 U/L [13,3-63,9], Vit D (25-OH) 17,4 ng/mL [7,6-55,5], vitamina D-1,25 OH 126 pg/mL [20-54], PTH 5,8 pg/mL [15-65], PTHrP: normal.
- Autoinmunidad negativa; IGRA negativo.

Radiografía de tórax PA: Infiltrados pulmonares difusos (figura 1)



Figura 1. Radiografía de tórax con infiltrados pulmonares difusos.

ECG: Sin alteraciones.

TC body: Múltiples nódulos centrolobulillares bilaterales (figura 2), opacidades en vidrio deslustrado en lóbulos superiores junto con ganglios linfáticos hiliomedиаstínicos subcentrímetricos radiológicamente inespecíficos y probablemente reactivos.



Figura 2. Múltiples nódulos centrolobulillares con opacidades en vidrio deslustrado asociadas.

Gammagrafía ósea, RMN cráneo y columna, estudio endoscópico: Sin alteraciones ni patología tumoral maligna metabólicamente activa.

PET-TC: Ganglios hipermetabólicos hiliomedиаstínicos de probable carácter inflamatorio/reactivo. Aumento de actividad metabólica en algunos grupos musculares, sugestivo de sobrecarga (figura 3).

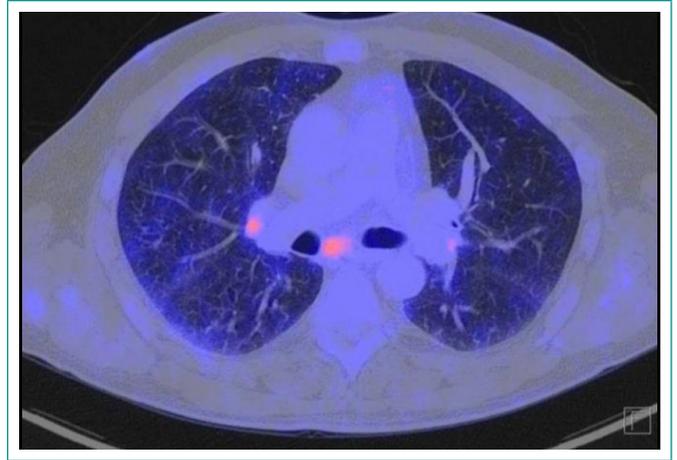


Figura 3. Ganglios hipermetabólicos hiliomedиаstínicos de probable carácter inflamatorio/reactivo.

Broncoscopia con lavado broncoalveolar (citometría de flujo): Celularidad predominantemente constituida por macrófagos alveolares e infiltrado inflamatorio mixto de predominio linfoide. Ratio CD4/CD8>4 (CD4 13,48% CD8 2,97%). Estudio microbiológico negativo. Biopsia con celularidad predominantemente macrófagos e infiltrado linfoide.

Pruebas de función respiratoria y test de la marcha 6m: Patrón ventilatorio y difusión normal.

Diagnóstico

- Sarcoidosis estadio III. Hipercalcemia secundaria.
- Enfermedad renal crónica (G3/2A) en contexto de posible nefritis tubulointersticial granulomatosa.

Evolución

Durante el ingreso estuvo en tratamiento con rehidratación y ácido zoledrónico para tratar la hipercalcemia ante la primera sospecha de etiología neoplásica. Al no haber disminución del calcio y ante los hallazgos analíticos sugestivos a sarcoidosis, se comenzó tratamiento con prednisona 50 mg/24h para ayudar a disminuir la calcemia secundaria a la enfermedad granulomatosa. Se necesitan dosis muy superiores de corticoides para disminuir la calcemia por sarcoidosis, por lo que se decidió añadir el metotrexato como ahorrador de corticoides para disminuir los efectos adversos de estos.

A pesar de esta terapia, la calcemia no se consiguió mantener en objetivo, por lo que se inició tratamiento con hidroxiquina 200 mg/24h aprovechando el efecto inhibitor de la 1-alfa hidroxilasa, y consiguiendo así una calcemia normalizada.

Al alta el paciente estuvo en tratamiento con prednisona 50 mg/24h durante un mes con pauta descendente y dieta baja en calcio y vitamina D. Actualmente está en seguimiento por CCEE de Enfermedades Autoinmunes con dosis bajas de corticoides, metotrexato 10 mg/semana sc e hidroxiquina 200 mg/24h. En la última consulta destaca la ausencia de infiltrados pulmonares en el último TACAR de control y estable en relación a su enfermedad.

Discusión

Tras detectar una hipercalcemia grave (> 14 mg/dL) y enfermedad renal, se decidió ingreso para iniciar tratamiento y estudio. Se solicitó PTH, la cual estaba inhibida, descartándose hiperparatiroidismo primario, terciario y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar. En la anamnesis refería prurito generalizado por lo que se planteó etiología paraneoplásica solicitando PTHrp, 1,25-VitD y 25-VitD junto a TAC total-body. Se objetivaron nódulos pulmonares centrolobulillares, opacidades en vidrio deslustrado y adenopatías reactivas en tórax, PTHrp en rango, la vitD 1,25-OH vitD elevada y 25-OH normal, por lo que pensamos que el aumento de la producción de calcitriol fuera paraneoplásica con afectación osteolítica o que la elevación de calcitriol fuera secundario a infiltración granulomatosa.

Para tal fin se realizaron una gammagrafía ósea, una resonancia de cráneo y columna y estudio endoscópico sin alteraciones significativas, una determinación de IGRA negativo y se puso en valor el hallazgo de una ECA elevada en los estudios de laboratorio orientando el caso clínico a etiología granulomatosa. Para completar el estudio se realizó un PET-TC en el que se apreciaron ganglios hipermetabólicos de probable carácter inflamatorio/reactivo que ayudó a su vez a descartar neoplasia oculta.

Desde el punto de vista nefrológico se plantean las diferentes posibilidades de fracaso renal, descartando alteraciones en el proteinograma, causa infecciosa (serologías, cultivos, tuberculosis), etiología autoinmune (autoinmunidad y complemento en rango); se planteó que la ERC fuese secundaria al aumento de la producción de calcitriol y tras descartar etiología neoplásica, se planteó que el aumento de producción de calcitriol se debía a la sobreactivación de los monocitos y los macrófagos en los granulomas pulmonares y en las adenopatías. Se debía a la activación y a un aumento de producción de 1-alfa-hidroxilasa, la enzima que convierte la 25-OH VitD a calcitriol. Esto provoca una hipercalcemia hipocalciúrica mantenida con afectación renal, dando lugar a una nefritis intersticial y nefrocalcinosis y a un empeoramiento de la función renal progresivo manifestándose de manera asintomática y lentamente progresiva.

Desde el punto de vista pulmonar, ante los hallazgos de prueba de imagen torácica, y junto con el resto de resultados, orientamos el diagnóstico diferencial a que el paciente presentase una neumopatía intersticial por lo que solicitamos una biopsia transbronquial y BAL. Nos planteamos las siguientes enfermedades como posibles diagnósticos: neumonitis por hipersensibilidad (NHS), enfermedad pulmonar intersticial descamativa (EPID), bronquiolitis respiratoria, proteinosis alveolar, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y neumonitis intersticial linfoide (NIL). Descartamos la NHS debido a IgG séricas en rango, la EPID y bronquiolitis respiratoria debido a que el paciente no presentaba hábito tabáquico actual, la proteinosis alveolar debido a lactato deshidrogenasa (LDH) normal, y la HCL por ausencia de células CD1 en BAL. El BAL nos mostraba estudio microbiológico negativo, patrón celular con predominio linfocitario, ratio CD4/CD8 mayor de 4, normalidad del resto de series y biopsia transbronquial con celularidad linfoide moderada, dando valor al diagnóstico de sarcoidosis.

Conclusión

Si el BAL no hubiese dado un diagnóstico definitivo, se hubiese realizado una biopsia renal, sin embargo, el conjunto otorgado por los resultados de las pruebas complementarias y la buena respuesta terapéutica, hicieron que no fuera necesaria la biopsia renal. Se utilizaron corticoides para atenuar el proceso inflamatorio con pauta descendente, metotrexato como ahorrador de esteroide (ácido fólico para evitar la folicopenia secundaria), hidroxiquina para tratar la hipercalcemia y pantoprazol debido a las altas dosis de esteroides. Tras el tratamiento prescrito, el paciente presentó evolución favorable sin evidencia de infiltrados pulmonares.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía recomendada

1. Rossides M, Darlington P, Kullberg S, Arkema EV. Sarcoidosis: epidemiology and clinical insights. *Journal of Internal Medicine*. 2023; 293(6): 668–680. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13629> (último acceso jul. 2024).
2. Valeyre D, Brauner M, Bernaudin J-F, Carbone E, Duchemann B, Rotenberg C, et al. Differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis: a review. *Frontiers in Medicine*. 2023. 12(5); 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1150751> (último acceso jul. 2024).
3. O'Leary TJ, Jones G, Yip A, Lohnes D, Cohanim M, Yendt ER. The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1986. 315(12): 727-730. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm198609183151203> (último acceso jul. 2024).
4. Adams JS, Diz MM, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short course chloroquine therapy. *Ann Intern Med*. 1989; 111(5): 437-428. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-5-437> (último acceso jul. 2024).
5. Barrè PE, Gascón-Barrè M, Meakins JL, Goltzman D. Hydroxychloroquine treatment of hypercalcemia in a patient with sarcoidosis undergoing hemodialysis. *Am J Med*. 1987; 82(6): 1259-1262. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90237-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90237-3) (último acceso jul. 2024).
6. Glass AR, Cerletty JM, Elliott W, Lemann J, Gray RW, Eil C. Ketoconazole reduces elevated serum levels of 1,25-dihydroxy vitamin D in hypercalcemic sarcoidosis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1990; 13(5): 407–13. doi: <https://doi.org/10.1007/bf03350691> (último acceso jul. 2024).
7. O'Riordan E, Willert RP, Reeve R, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Foley RN, et al. Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis: review of five cases at one center. *Clin Nephrol*. 2001; 55(4): 297-302. Accesible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11334315/> (último acceso jul. 2024).