



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i6.3919>

Osteólisis aguda secundaria a hipercalcemia de origen tumoral

Acute osteolysis following hypercalcemia of malignancy.

Carlos A Andrade-Castellanos,¹ Yosser Novas-Rojas,¹ Francisco J Gutiérrez-Ramírez²

Resumen

ANTECEDENTES: Las neoplasias malignas son la causa más frecuente de hipercalcemia aguda y sintomática. La osteólisis local es responsable del 20% de las hipercalcemias en pacientes oncológicos, está más relacionada con ciertos tumores. La destrucción ósea dentro de la interfase tumor-hueso, con la aparición de lesiones osteolíticas, es un proceso que lleva tiempo; existe un evidente periodo de latencia entre el comienzo de la destrucción y la aparición de los primeros signos y síntomas de las lesiones: dolor, fractura patológica, compresión medular, etc.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 27 años de edad que manifestó osteólisis aguda secundaria a hipercalcemia de origen tumoral.

CONCLUSIONES: Lo que hace único el caso comunicado fue la evolución tan rápida de la osteólisis durante la crisis de hipercalcemia, evidenciada por tomografía computada, en una temporalidad de tan solo 14 días.

PALABRAS CLAVE: Osteólisis; hipercalcemia; carcinoma.

Abstract

BACKGROUND: Acute hypercalcemia is a life-threatening condition that most commonly results from malignancy. Local osteolytic hypercalcemia (the local destruction of bone by tumor with calcium release) accounts for about 20% of cancer-related hypercalcemia. Destruction of bone by metastatic cancer is a late event, starting when tumor cells proliferate. Symptoms and complications of bone metastases (pain, pathologic fractures, compression of the spinal cord) become more evident as the disease becomes more extensive.

CLINICAL CASE: A 27-year-old female patient that developed acute osteolysis following hypercalcemia of malignancy.

CONCLUSIONS: What makes the present case unique was the rapid evolution of osteolysis during the hypercalcemic crisis, evidenced by computed tomography, in a temporality of only 14 days.

KEYWORDS: Osteolysis; Hypercalcemia; Carcinoma.

¹ Internista adscrito al Servicio de Medicina Interna.

² Médico residente de primer año de Medicina Interna.

Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 3 de febrero 2020

Aceptado: 26 de mayo 2020

Correspondencia

Carlos A Andrade Castellanos
caandrade@hcg.gob.mx

Este artículo debe citarse como:

Andrade-Castellanos CA, Novas-Rojas Y, Gutiérrez-Ramírez FJ. Osteólisis aguda secundaria a hipercalcemia de origen tumoral. Med Int Méx. 2021; 37 (6): 1103-1107.

ANTECEDENTES

Las neoplasias malignas son la causa más frecuente de hipercalcemia aguda y sintomática.¹ Los pacientes con metástasis de origen desconocido tienen una incidencia elevada de este fenómeno debido a que se trata de neoplasias que contienen alta carga tumoral. La osteólisis local es responsable del 20% de las hipercalcemias en pacientes oncológicos, está más relacionada con ciertos tumores (mieloma múltiple y cánceres de mama y pulmón). En tales casos, existe un periodo de latencia entre el comienzo de la destrucción y la aparición de los primeros signos y síntomas de las lesiones osteolíticas (dolor, fractura patológica, compresión medular, etc.).²

Describimos un caso inusual de osteólisis aguda secundaria a hipercalcemia de origen tumoral.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 27 años que acudió al servicio de urgencias por padecer tos productiva de espesos amarillentos, disnea y dolor pleurítico. Entre sus antecedentes personales destacó la existencia de vejiga neurogénica desde la infancia, que había sido intervenida a los 13 años de edad.

En el examen físico se objetivó fiebre, linfadenopatía <1 cm en cadena cervical y consolidación en el pulmón derecho. Inicialmente en el análisis de sangre mostró leucocitos: $15.8 \times 10^9/L$, con 91% de neutrófilos; hemoglobina 13 g/dL; plaquetas $172 \times 10^9/L$; calcio iónico: 9.1 mg/dL; fosfatasa alcalina: 93 U/L.

Durante su estancia hospitalaria desarrolló, de forma abrupta, hipercalcemia severa (18.8 mg/dL) con manifestaciones neurológicas (somnolencia y bradipsiquia) que requirió tratamiento con cristaloides y ácido zoledrónico. Se descartó

hiperparatiroidismo (PTH intacta 4.0 pg/mL) y se buscó origen tumoral. Se efectuó una tomografía computada de cuello y tórax que evidenció una masa infraclavicular derecha, así como linfadenopatía generalizada.

El estudio anatomopatológico de la masa correspondió con un carcinoma epidermoide metastásico. La inmunohistoquímica para las citoqueratinas CK 20 y CK 7 fue negativa, siendo positivas la vimentina, p63 y las citoqueratinas AE1/AE3. La valoración otorrinolaringológica fue normal.

Se efectuó una nueva tomografía computada, esta vez de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis, sin demostrar un sitio primario tumoral; no obstante, se apreció importante osteólisis en el manubrio del esternón, así como múltiples imágenes líticas en diversos cuerpos vertebrales (que estaban ausentes en la tomografía computada inicial). **Figuras 1 y 2**

La paciente evolucionó rápidamente a coagulación intravascular diseminada como manifestación del cáncer, falleció a los pocos días de tener el resultado de la inmunohistoquímica. No se autorizó estudio necrópsico.

DISCUSIÓN

Las neoplasias sólidas y hematológicas aumentan la velocidad de resorción ósea mediante tres mecanismos principales: osteólisis local por metástasis, activación osteoclástica mediada por RANKL y secreción del péptido relacionado con la hormona paratiroides.

El hueso es un sitio común de asiento de las metástasis. Algunos cánceres muestran predisposición por generar siembras en el hueso de forma específica, debido, en parte, a la estructura capilar de la médula ósea y al lento flujo sanguíneo dentro de ella.² La afectación suele



Figura 1. Lesiones líticas en cuerpo vertebral. Note la temporalidad entre la tomografía computada inicial (**A**) y la subsecuente (**B**).



Figura 2. Se aprecia una reducción significativa en las densidades del cuerpo vertebral, medidas por unidades Hounsfield (HU), entre ambas tomografías computadas.

ser multifocal, con cierta predilección por las zonas con mayor médula hematopoyética. La columna dorsal y lumbar, el cráneo, el esternón, las costillas, la pelvis y el fémur proximal son las localizaciones más habituales de las metástasis.

El RANKL, o *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*, y su inhibidor llamado osteoprotegerina (OPG) aseguran el equilibrio estrecho entre la formación y la resorción ósea. Una vez activados por el RANKL, los osteoclastos maduros liberan ácidos y enzimas que acaban disolviendo la matriz ósea y liberando calcio hacia la sangre. El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PR-PTH) es un factor humoral producido por varias neoplasias, siendo capaz de estimular el RANKL; este último, además, puede ser secretado por el propio tumor una vez que ha invadido el hueso.³ Se ha detectado expresión del RANKL por tumores causantes de hipercalcemia severa, entre los que se incluyen los carcinomas epidermoides.⁴

En este caso, el patrón e intensidad de la inmunotinción –muy especialmente la vimentina– sugería un carcinoma escasamente diferenciado de cabeza y cuello de fenotipo altamente invasivo.⁵ La transición epitelial-mesenquimal de este tumor seguramente determinó la propagación rápida hacia el tejido óseo a través de la señalización de las quimiocinas de la subfamilia CXC (factores que favorecen una “apetencia selectiva” de las células tumorales por el tejido óseo).⁶ Una vez en el hueso, seguramente aconteció un ciclo vicioso en el microambiente que permitió la activación de los osteoclastos que, a su vez, liberaron factor de crecimiento tumoral con activación de las mitosis de las células cancerígenas.⁶ De esta manera podríamos explicar la destrucción ósea acelerada dentro de la interfase tumor-hueso, con la aparición de lesiones osteolíticas en los huesos descritos, en una temporalidad de tan solo 14 días.

El 85% de los cánceres de cabeza y cuello se originan en las mucosas de las vías aerodigestivas, 90% de los cuales son carcinomas epidermoides.⁷ Es notoria la capacidad de invasión de este tumor, que suele iniciar con su extensión a tejidos adyacentes, con eventual metástasis linfática y a órganos distantes. Las metástasis a distancia en el cáncer de cabeza y cuello tienen como principal diana el pulmón (58%) y el tejido óseo (22%); los tumores primarios con mayor capacidad metastásica son los de hipofaringe (14.4%), seguidos por los de origen desconocido.⁸ Las metástasis óseas suelen ser un evento tardío en tales casos, pues solo entre el 8 y el 16% de ellos manifiesta dicho fenómeno al momento del diagnóstico; además, según las series retrospectivas, la temporalidad para la aparición de las lesiones osteolíticas es de un periodo de entre 9 y 12 meses de haber establecido el diagnóstico.⁹

CONCLUSIONES

Lo que hace único el presente caso fue la evolución tan rápida de la osteólisis durante la crisis de hipercalcemia, evidenciada por tomografía computada, en una temporalidad de tan solo 14 días, siendo, según nuestra búsqueda de la bibliografía, el primer caso que describe esta manifestación.

REFERENCIAS

1. Aibek E, Mirrakhimov. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. N Am J Med Sci 2015; 7: 483-93. doi: 10.4103/1947-2714.170600.
2. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006; 12: 6243s-6249s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
3. Sisay M, Mengistu G, Edessa D. The RANK/RANKL/OPG system in tumorigenesis and metastasis of cancer stem cell: potential targets for anticancer therapy. Onco Targets Ther 2017; 10: 3801-3810. doi: 10.2147/OTT.S135867.
4. Sambandam Y, Ethiraj P, Hathaway-Schrader JD, Novince CM, et al. Autoregulation of RANK ligand in oral squamous cell carcinoma tumor cells. J Cell Physiol 2018; 233 (8): 6125-6134. doi: 10.1002/jcp.26456.



5. Liu S, Liu L, Ye W, Ye D, et al. High vimentin expression associated with lymph node metastasis and predicated a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2016; 6: 38834. doi: 10.1038/srep38834.
6. Clézardin P. Pathophysiology of bone metastases from solid malignancies. *Joint Bone Spine* 2017; 84 (6): 677-684. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.006.
7. Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Cir* 2006; 74 (4): 287-293.
8. Álvarez-Marcos CA, Fernández-Espina H, Llorente-Pendás JL, Franco-Gutiérrez V, et al. Metástasis a distancia en el cáncer de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 369-372. DOI: 10.1016/S0001-6519(06)78730-1.
9. Grisanti S, Bianchi S, Locati LD, Triggiani L, et al. Bone metastases from head and neck malignancies: Prognostic factors and skeletal-related events. *PLoS One* 2019; 14 (3): e0213934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213934>.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.