



Hipercalcemia maligna como manifestación de un tumor germinal metastásico en un paciente con infección por VIH

Fonseca-Mata JJ,* Lara M,* Romero-Cabello R,*[‡] Romero-Feregrino R,[§] Sánchez CJ*

Palabras clave:

Hipercalcemia maligna, VIH, SIDA, tumor germinal.

Key words:

Hypercalcemia malignancy, VIH, AIDS, germinal cells tumor.

RESUMEN

Los tumores de células germinales son neoplasias de células primitivas. Se presenta un caso de un paciente de 36 años con infección del virus de la inmunodeficiencia humana, con un seminoma tratado que muestra nueva tumoración en músculo iliopsoas derecho. Se diagnosticó infección con *Mycobacterium tuberculosis*, hipercalcemia grave con repercusión clínica neurológica y, por biopsia y estudios de histoquímica, metástasis de tumor germinal en músculo psoas. Debido a su condición de inmunosupresión, el seminoma generó metástasis de tumores de células germinales y la infección tuberculosa representó un importante reto diagnóstico.

ABSTRACT

Germ cell tumors are neoplasms of primitive cells, there is a case of a 36-year-old male patient with human immunodeficiency virus infection, a treated seminoma presenting new tumor in right iliopsoas muscle, Mycobacterium tuberculosis were isolated, severe hypercalcemia with clinical neurological repercussion and, by biopsy and histochemical studies, metastasis of germinal tumor in psoas muscle. In this patient with its immunosuppression condition, the seminoma generated metastasis of germ cell tumors and the tuberculous infection, represented an important diagnostic challenge.

* Servicio de Infectología, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

[‡] Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

[§] Instituto para el Desarrollo Integral de la Salud.

Ciudad de México, México.

Correspondencia: Dr. Raúl Romero Feregrino
 Av. Cuauhtémoc
 Núm. 271 Int. 101,
 Col. Roma, 06700,
 Del. Cuauhtémoc,
 Ciudad de México.
 Tel: 01 52 55 5584 0843
 E-mail: drraulromeroferegrino@hotmail.com

Recibido:
 18/07/2018

Aceptado:
 27/07/2018

ANTECEDENTES

Los tumores de células germinales son neoplasias que provienen de células germinales, las cuales normalmente se encuentran dentro de las gónadas (ovarios y testículos); entre estos tumores se encuentran teratomas, coriocarcinoma, germinoma y tumores mixtos. Las células germinales primordiales se originan en la pared del saco vitelino, luego migran en forma descendente y algunas células pueden anidar en diferentes localizaciones, donde suelen producir un tumor que tendrá un comportamiento de carcinomas embrionarios o de teratomas. La transformación neoplásica puede presentarse cuando las células germinales tienen un grado de diferenciación; si no se han distinguido producen disgerminomas; si tienen diferenciación embrionaria, causan carcinomas embrionarios o teratomas. El riesgo de estas patologías en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) puede

no estar limitado a los testículos y se ha incrementado en neoplasias mediastinales.¹

Las neoplasias no definitorias de SIDA se han convertido en una preocupación entre los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que se encuentran en mayor riesgo al compararlos con la población general. La prevención debe enfocarse en las neoplasias asociadas a infecciones como virus de papiloma humano o virus hepatotrópicos.² En los pacientes con SIDA, la evaluación clínica y de laboratorio es difícil, puesto que los diagnósticos diferenciales son distintos a los de individuos de la misma edad sin SIDA. El tumor de células germinales en pacientes con SIDA no debe sobrestadificarse con base en una TAC de tórax, puesto que las linfadenopatías pueden ser benignas y no metastásicas. Hay seis neoplasias que aparecen en estos pacientes: tumor de células germinales, enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón, cáncer de piel (tipo no melanoma), cáncer de región anal y leiomioma en niños.¹

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Masculino de 36 años originario y residente de la Ciudad de México, con antecedente de orquiectomía derecha en 2004 con diagnóstico histopatológico de seminoma A2. Recibió cinco ciclos de quimioterapia, en seguimiento posterior sin actividad tumoral. Diagnóstico de VIH en 2010, en tratamiento antirretroviral desde agosto de 2010 con tenofovir/emtricitabina/efavirenz (TDF/FTC/EFV). Última carga viral reportada como indetectable, conteo de linfocitos CD4+ de 390 células/mL en el mes de junio de 2016. Inició padecimiento actual 45 días previos a su ingreso con dolor en rodilla derecha, irradiación a región inguinal derecha, progresivo hasta limitación de la movilidad, fiebre de predominio vespertino y aumento de volumen en región inguinal derecha. En la tomografía abdomino-pélvica inicial se reportó una colección en el músculo iliopsoas derecho de 992 mL (figura 1). Se inició tratamiento antimicrobiano empírico con tigeciclina por diagnóstico probable de absceso bacteriano. Se drenó la colección identificada (figura 2) y al material obtenido se le realizaron estudios microbiológicos y moleculares; se reportó por reacción en cadena de polimerasa (PCR) secuencia IS6110 del complejo *Mycobacterium tuberculosis*-

sis. Se inició tratamiento antituberculoso en fase intensiva. El paciente presentó mala evolución, cursó con hipercalemia grave con repercusión clínica neurológica (hasta calcemia de 17 mg/dL), con tratamiento con bifosfonato parenteral (ácido zoledrónico) en dos ocasiones. El control del calcio no fue sencillo, en la figura 3 se muestran los niveles de calcio y calcio corregido que presentó el paciente. Se determinaron niveles séricos de hormona paratiroidea de 2.3 pg/mL (rango 12-88 pg/mL) y niveles de 25-hidroxivitamina D en 21.58 ng/mL (rango 30-100 ng/mL). No se realizó determinación de péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) o 1-25 hidroxivitamina D por falta de recursos económicos por parte del paciente, pero se infirió una hipercalemia mediada por péptidos relacionados con PTH (PTHrP) como primera posibilidad, pero sin descartar la actividad ectópica de 1-alfa-hidroxilasa y la subsecuente producción aumentada de 1.25-dihidrocolecalférol como manifestación de un síndrome paraneoplásico. Se realizó procedimiento quirúrgico y se identificó una tumoración retroperitoneal, de donde se obtuvo una muestra para su estudio histopatológico e inmunohistoquímico. Los estudios de histoquímica fueron positivos a marcadores CK7, CK20 y AFP, que corresponden a metástasis de tumor germinal en músculo psoas. En la tomografía se observó aumento



Figura 1. Colección hipodensa del lado derecho de bordes irregulares y lobulados; con patrón de atenuación en rango de líquido-semilíquido (24 unidad Hounsfield), multilobulada con realce periférico, la cual se encuentra entre las fibras musculares del músculo psoas derecho en su tercio inferior, músculo iliaco e iliopsoas hasta su unión en el trocánter mayor del fémur con dimensiones de 14.6 x 11.6 x 11.2 cm y volumen estimado 992 mL.



Figura 2. Persistencia de colección entre las fibras del músculo psoas derecho, con adenomegalias inguinales e ilíacas asociadas a reforzamiento con la aplicación de contraste, de 14.9 x 11.3 x 5.6 cm de dimensión, con volumen estimado de 493.1 mL. En el interior de la colección se observa extremo proximal de catéter de drenaje.

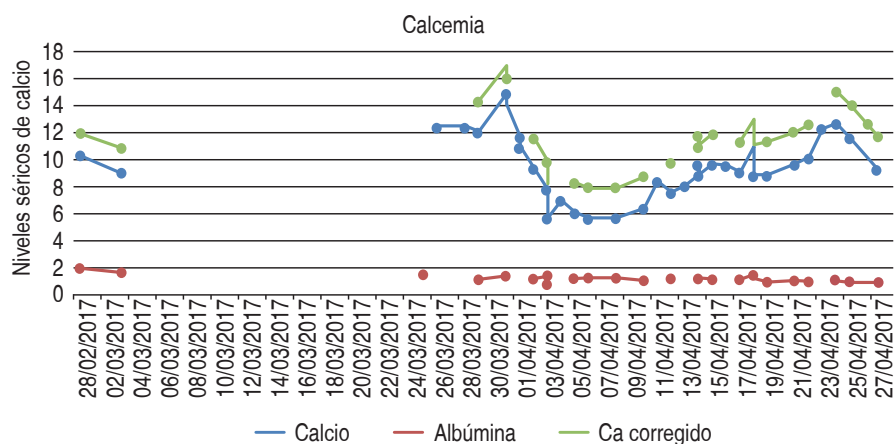


Figura 3.

Niveles de calcio, calcio corregido y albúmina que presentó el paciente durante su estancia.

del tamaño de la lesión con afectación ósea con erosión de la cortical ósea entre la cresta iliaca y la espina iliaca anterosuperior derecha (figuras 4 y 5). Se integraron los diagnósticos de tumor germinal metastásico a músculo psoas, sobreinfección con *Mycobacterium tuberculosis* e infección con VIH. Se refirió al servicio de oncología médica para tratamiento quimioterapéutico y continuó con tratamiento antituberculoso en fase intensiva y tratamiento antirretroviral. Después del tercer ciclo de manejo quimioterápico, presentó complicaciones y falleció por un proceso infeccioso pulmonar agregado.

DISCUSIÓN

En los pacientes con infección de VIH se incrementa la presencia de algunas neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, cáncer cervicouterino invasivo y neoplasias no relacionadas con SIDA. Lo anterior debido a mayor expectativa de vida asociada al tratamiento antirretroviral altamente efectivo, envejecimiento prematuro,³ pérdida del control oncogénico secundaria a la inmunosupresión relacionada con VIH⁴ y la mayor prevalencia de exposición a otros factores oncogénicos como tabaco y alcohol.⁵ Las neoplasias no definitorias de SIDA se han convertido en una preocupación, ya que estos pacientes se encuentran en mayor riesgo que la población general.²

Después del inicio del tratamiento antirretroviral altamente efectivo, la incidencia de neoplasias definitorias de SIDA ha tenido un descenso, pero se observa incremento en neoplasias no definitorias de SIDA, en especial las asociadas a procesos infecciosos como cáncer anal asociado a infección por virus de papiloma humano (VPH) y carcinoma hepatocelular asociado a virus hepatotrópicos, pero también se detecta un aumento de cáncer pulmonar de células no pequeñas que tiene como primer contribuyente el tabaquismo activo.⁶

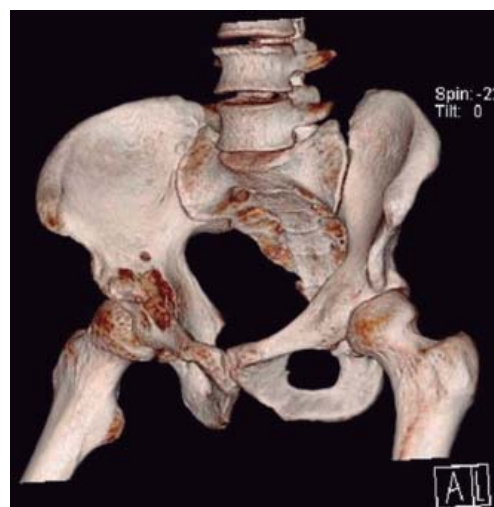


Figura 4. Reconstrucción tridimensional de pelvis en la que se observa erosión de la cortical del acetábulo derecho.



Figura 5. Tomografía pélvica en ventana ósea en la que se observa erosión ósea acetabular y rama iliopúbica.

Goedert et al. describieron en 2007 en un estudio retrospectivo de 1980 a 2003 que la población con SIDA tenía aproximadamente 90% más riesgo de desarrollar seminomas, diferencia no percibida en las neoplasias no seminomatosas. El mayor riesgo fue durante la década de 1980, cuando el acceso a tratamiento antirretroviral era limitado o inexistente. A partir de 1996 el riesgo de seminoma no fue diferente de la población general.¹

La hipercalemia es un hallazgo común en los pacientes con cáncer, se ha reportado hasta en 44% de los casos, en particular en casos avanzados. Existen múltiples mecanismos involucrados en la hipercalemia relacionada con neoplasias. La producción de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) da cuenta de aproximadamente 80% de los casos de hipercalemia. PTHrP comparte características químicas con la hormona paratiroidea (PTH); sin embargo, su influencia en la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol es mínima y ejerce su principal función en los osteoblastos, aumentando la síntesis de RANKL, con la posterior activación de osteoclastos, resorción ósea y subsecuente liberación de calcio a la circulación. Otro mecanismo por el cual PTHrP promueve la hipercalemia es el aumento en la absorción de calcio a nivel renal.⁷

Las lesiones metastásicas osteológicas son, en importancia, el segundo mecanismo en el que las neoplasias provocan hipercalemia,⁷ particularmente en el caso de cáncer de mama y mieloma múltiple,⁸ siendo responsable la secreción local de citocinas como interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-8 y la activación del factor nuclear kappa-beta.⁹

La actividad ectópica de la 1-alfa-hidroxilasa con la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol es otro mecanismo involucrado en la hipercalemia.^{7,8} Otro mecanismo es la producción ectópica de hormona paratiroidea (PTH), principalmente en carcinomas paratiroideos y neoplasias pulmonares; el adenocarcinoma y el cáncer de células claras pueden provocar hipercalemia mediante este mecanismo.¹⁰

Los seminomas, que representan 60% de los tumores testiculares de células germinales, raras veces se han asociado a hipercalemia. En los reportes en la literatura, se han relacionado con la producción aumentada de 1,25-dihidroxicolecalciferol mediante la expresión ectópica de 1-alfa-hidroxilasa, como se comentó previamente. La asociación de hipercalemia con PTHrP no se ha estudiado exhaustivamente en los seminomas puros, su asociación se ha observado en tumores germinales no seminomatosos.⁹ En el caso de este paciente, se reportó únicamente como tumor germinal metastásico; sin embargo, existe el antecedente de seminoma 12 años previos al cuadro actual. En los reportes previos de hipercalemia

asociada a seminomas, ésta remitió posterior al tratamiento quimioterapéutico.⁹ La mayoría de los seminomas en estadios avanzados presentan metástasis de tumores de células germinales. Esta diseminación metastásica es por vía linfática, incluso pacientes con un resultado negativo tienen una probabilidad de 25 a 30% de presentar un compromiso microscópico de los ganglios linfáticos.¹¹ En estudios de casos con más de 900 pacientes con seminoma en estadio I controlado mediante vigilancia post-orquiectomía, la tasa de recurrencia tumoral es de 15 a 20% y casi todos los pacientes con enfermedad recurrente se curaron mediante radioterapia o quimioterapia.^{12,13}

CONCLUSIONES

Las enfermedades neoplásicas son comunes durante la evolución de la infección por VIH, en los primeros años de la pandemia predominaban las neoplasias definitorias de SIDA; sin embargo, con la implementación del tratamiento antirretroviral altamente efectivo, se ha presentado un cambio epidemiológico. En las últimas décadas, han surgido neoplasias no definitorias de SIDA, aunque se relacionan con procesos infecciosos como es el caso de cáncer anal asociado a la infección por VPH. La presencia de los tumores de células germinales, como en el caso de nuestro paciente, no es una neoplasia típicamente descrita en las neoplasias no definitorias de SIDA; no obstante, puede representar el efecto de la inmunosupresión crónica en el paciente, a pesar del tratamiento antirretroviral, lo que ocasiona la pérdida del control inmunológico de los tumores. En este caso, se manifestó con hipercalemia maligna con repercusión neurológica que ameritó tratamiento con bifosfonatos y, a pesar de que no se completó la evaluación de la hipercalemia por falta de recursos económicos, podría inferirse que la causa de la etiología fue, primero, por la actividad de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) y como segunda opción, la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa.

En este caso, la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, un estado de inmunodepresión crónica, se considera el factor del desarrollo metastásico y la infección tuberculosa, lo que en conjunto originó que el estudio se presentara como un gran reto diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Goedert JJ, Purdue MP, McNeel TS, McGlynn KA, Engels EA. Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16 (6): 1266-1269.
2. Wang CC, Silverberg MJ, Abrams DI. Non-AIDS-defining malignancies in the HIV-infected population. *Curr Infect Dis Rep.* 2014; 16 (6): 406.

3. Bhavan KP, Kampalath VN, Overton ET. The aging of the HIV epidemic. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2008; 5 (3): 150-158.
4. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370 (9581): 59-67.
5. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97 (6): 425-432.
6. Spano JP, Poizat-Martin I, Costagliola D, Boué F, Rosmorduc O, Lavolé A et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol.* 2016; 27 (3): 397-408.
7. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352 (4): 373-379.
8. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci.* 2015; 7 (11): 483-493.
9. Rodríguez-Gutiérrez R, Zapata-Rivera MA, Quintanilla-Flores DL, Camara-Lemarroy CR, Lavalle-Gonzalez FJ, González-González JG et al. 1,25-dihydroxyvitamin D and PTHrP mediated malignant hypercalcemia in a seminoma. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14: 32.
10. Tong CV, Hussein Z, Noor NM, Mohamad M, Ng WF. Use of denosumab in parathyroid carcinoma with refractory hypercalcemia. *QJM.* 2015; 108 (1): 49-50.
11. Torpy JM, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Testicular cancer. *JAMA.* 2008; 299 (6): 718.
12. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J et al. Cancer of the testis. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology.* 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2005, pp. 1269-1293.
13. Hanna N, Timmerman R, Foster RS et al. Testis cancer. En: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF eds. *Cancer medicine.* 6th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc.; 2003, pp. 1747-1768.

www.medigraphic.org.mx