



Hipercalcemia

G. Martínez Díaz-Guerra, M. Partida y F. Hawkins

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Hipercalcemia
- Hiperparatiroidismo
- PTH
- PTHrp
- TGF- β
- RANK-L

Keywords:

- Hypercalcemia
- Hyperparathyroidism
- PTH
- PTHrp
- TGF- β
- RANK-L

Resumen

La causa más frecuente de hipercalcemia en el paciente ambulatorio es el hiperparatiroidismo primario, generalmente producido por un adenoma paratiroideo productor de PTH. La hipercalcemia tumoral maligna se da en el 10-20% de los pacientes con cáncer, y es la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes hospitalizados. Numerosos factores de crecimiento y citocinas intervienen en la hipercalcemia tumoral maligna, siendo los más importantes el péptido relacionado con la PTH (*PTHrp*), el ligando del receptor-activador del factor nuclear kappa B (*RANK-L*) y el *transforming growth factor- β* (*TGF- β*).

La determinación de niveles séricos de PTH intacta (*PTHi*) permite diferenciar de forma fiable la hipercalcemia maligna del hiperparatiroidismo primario. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar es un trastorno raro, con el que se debe plantear el diagnóstico diferencial en casos de hipercalcemia leve, asintomática, que presentan hipocalciuria ($CCCr < 0,02$) y PTH normal o aumentada.

El tratamiento de la hipercalcemia severa, generalmente maligna, debe instaurarse de forma urgente, y requiere la administración de aminobisfosfonatos (zoledronato) por vía intravenosa. El tratamiento de elección en el hiperparatiroidismo primario es quirúrgico (paratiroidectomía). En casos seleccionados, puede recurrirse al tratamiento con moduladores alostéricos que aumentan la sensibilidad del receptor-sensor de calcio (CaSR) al calcio extracelular (cinacalcet).

Abstract

Hypercalcemia

The most common cause of hypercalcemia in the outpatient is primary hyperparathyroidism and it is usually caused by a parathyroid adenoma producing PTH. The malignant tumor hypercalcemia occurs in 10-20% of patients with cancer, and is the most common cause of hypercalcemia in hospitalized patients. Numerous growth factors and cytokines are involved in malignant hypercalcemia of malignancy, the most important being the PTH-related peptide (PTHrP), the ligand-receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK-L), and transforming growth factor- β (TGF- β).

The determination of serum intact PTH (iPTH) reliably differentiates malignant hypercalcemia of primary hyperparathyroidism. Familial hypocalciuric hypercalcemia is a rare disorder, with which should be considered in the differential diagnosis of mild, asymptomatic hypercalcemia cases, who have hypocalciuria ($CCCr < 0.02$), and normal or increased PTH.

Treatment of severe hypercalcemia, usually malignant, must be initiated on an urgent basis, and requires the administration of aminobisphosphonates (zoledronate) intravenously. The treatment of choice in primary hyperparathyroidism is surgical (parathyroidectomy). In selected cases, treatment may include allosteric modulators that increase the sensitivity of the calcium-sensing receptor (CaSR) to extracellular calcium (cinacalcet).

Definición

La hipercalcemia se define como una concentración de calcio sérico total, ajustado por proteínas, superior a 10,2 mg/dl (o 2,55 mmol/l) en adultos. El calcio iónico refleja con más precisión la concentración de calcio, siendo los niveles normales en plasma entre 1,12-1,23 mmol/l. Las causas más frecuentes de hipercalcemia (más del 90%) son el hiperparatiroidismo primario (HPP) y las neoplasias malignas.

Etiopatogenia

La hipercalcemia se produce cuando la entrada de calcio en la circulación general excede a su excreción en orina y su depósito en la matriz ósea. Esta situación puede darse a través de tres mecanismos:

1. Absorción aumentada de calcio en el intestino.
2. Aumento en la resorción (destrucción ósea), lo que moviliza calcio a la circulación general.
3. Aumento en la reabsorción tubular renal de calcio, lo que puede reflejarse en una disminución en su eliminación renal.

En algunas causas de hipercalcemia, se produce más de un mecanismo de los señalados, e incluso los tres (por ejemplo, en el HPP).

Las causas de hipercalcemia pueden ser muy variadas. Desde un punto de vista práctico, conviene recordar que más del 90% de los casos de hipercalcemia se deben a dos problemas: hipercalcemia maligna e HPP. Dado que la segunda está mediada por un aumento en la hormona paratiroidea (PTH), mientras que la primera es independiente de la PTH, resulta útil clasificar las causas de hipercalcemia en PTH-dependientes y PTH-independientes (tabla 1).

Resorción ósea aumentada

Hiperparatiroidismo primario

La mayoría de los casos (80%) se deben a un adenoma paratiroideo que produce un exceso de PTH. El aumento sostenido de los niveles de PTH produce una activación de los osteoclastos y, por tanto, de la resorción ósea, lo que determina la hipercalcemia, junto con un aumento de la absorción intestinal de calcio, debido al aumento en los niveles de calcitriol (1,25 [OH]₂ vitamina D₃), cuya síntesis es estimulada por la PTH. La hipercalcemia resultante es, en la mayoría de los casos, leve (entre el límite superior de la normalidad y 11 mg/dl).

Hipercalcemia maligna

Se da en un 10-20% de los pacientes con cáncer, por lo que es un problema clínico frecuente, especialmente en pacientes hospitalizados donde es la causa más frecuente de hipercalcemia. Puede ocurrir en gran variedad de tumores sólidos, metastáticos o no, así como en neoplasias hematológicas, pero los más frecuentemente asociados con hipercalcemia son el *cáncer de pulmón*, *el de mama* y *el mieloma múltiple*. Cuando aparece la hipercalcemia, el cáncer está ya en una

TABLA 1

Causas de hipercalcemia

Hiperparatiroidismo primario

Esporádico
Asociado a neoplasia endocrina múltiple (MEN 1, MEN 2A)
Familiar
Asociado al trasplante renal

Hipercalcemia maligna

Hipercalcemia humoral maligna
Tumores sólidos con osteólisis local (mama, pulmón, riñón)
Neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfoma, leucemia)

Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas

Endocrinopatías
Tirotoxicosis
Insuficiencia suprarrenal
Feocromocitoma
Acromegalia
VIPoma

Fármacos

Exceso de vitamina D
Exceso de vitamina A
Diuréticos tiazídicos
Litio
Síndrome leche-alcalinos
Estrógenos, andrógenos, tamoxifeno (en cáncer de mama)

Miscelánea

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)
Deshidratación
Inmovilización (niños en crecimiento o adultos con aumento del recambio óseo, por ejemplo, enfermedad de Páget ósea)
Fracaso renal agudo
Hipercalcemia idiopática de la infancia
Hipercalcemia de la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos)
Trastornos de las proteínas séricas
Condrodisplasia metafisaria de Jansen

fase avanzada y suele ser evidente clínicamente. Por lo tanto su aparición es siempre un dato de mal pronóstico.

El mecanismo más frecuente de hipercalcemia en las neoplasias malignas sólidas no metastásicas es la secreción de la PTHrp (*PTH-related protein*), cuyos efectos sobre la resorción ósea y a nivel renal son similares a los de la PTH, ya que comparten el mismo receptor (PTH-1R). En estos casos se habla de *hipercalcemia tumoral maligna* (HHM) y representa hasta el 80% de todos los casos de hipercalcemia maligna. Se asocia especialmente a carcinomas epidermoides (pulmón, cabeza y cuello), cáncer de mama, hipernefroma, carcinoma de vejiga o carcinoma ovárico.

La expresión de PTHrp está ampliamente distribuida en distintos tejidos, por lo que la producción tumoral de PTHrp representa más bien una sobreproducción eutópica más que una secreción ectópica. Esta sobreproducción de PTHrp está probablemente estimulada por factores de crecimiento tumoral y oncogenes. Los niveles aumentados de PTHrp producen hipercalcemia a través de un aumento en la resorción ósea, y en la reabsorción tubular de calcio.

En el cáncer de mama, recientemente se ha comprobado que los tumores que expresan PTHrp se asocian con mejor

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3809589>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3809589>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)