

PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Hipercalcemia recurrente en un paciente con sarcoidosis aguda

Publio Giovanni Saavedra Ramírez¹, Iván Ramírez Palacios²,
Alejandro Cardona Tapias³

Resumen

La sarcoidosis es una condición granulomatosa crónica, de causa desconocida y que se caracteriza histológicamente por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes que pueden aparecer en cualquier órgano del cuerpo humano. Esta patología puede ser aguda o subaguda y autolimitada o tomar un curso crónico, caracterizado por exacerbaciones y remisiones. La hipercalcemia se puede encontrar entre el 10 y el 20% de los pacientes con la enfermedad. La causa de esta reside en que los monocitos y macrófagos activados presentes en el granuloma sobreexpresan el receptor de la vitamina D y la enzima 25-hidroxivitamina D 1- α hidroxilasa de una manera resistente a la inhibición normal por niveles elevados de calcio sérico. Esta actividad enzimática autónoma conlleva a una sobreproducción de calcitriol, que a su vez, incrementa la absorción intestinal del calcio de la dieta y la actividad de los osteoclastos con aumento en la reabsorción ósea y consecuentemente produciendo hipercalcemia. Presentamos el caso de un hombre de 49 años de edad, raza negra, con parotidomegalia bilateral, múltiples adenopatías mediastinales, hipercalcemia severa recurrente y

falla renal aguda en quien se documentó sarcoidosis como causa de sus síntomas.

Palabras clave: sarcoidosis, hipercalcemia, hipercalciuria, falla renal aguda.

Summary

Sarcoidosis is a chronic granulomatous disease of unknown etiology characterized by the presence of noncaseating epithelioid granulomas that can take place in every organ or system of the human body. This disease can be acute or sub acute and self limited in presentation or can have a chronic course characterized by exacerbations and remissions. Hypercalcemia can be detected in 10 to 20 percent of the patients with the disease. It is caused by the over expression of vitamin D-receptor and 25-hydroxyvitamin D 1- α hydroxylase enzyme in monocytes and activated macrophages within the granuloma in a way that is resistant to the natural inhibition driven by high serum calcium levels. This autonomous enzymatic activity leads to the overproduction of calcitriol which increase intestinal absorption of the calcium present in the diet and also increase the activity of osteoclast with consequent high bone turnover and hypercalcemia. In this report we present the case of a 49 years old

1 Internista-Reumatólogo. HUSVP.

2 Internista-HUSVP. Jefe del departamento de Medicina Interna Universidad CES-Medellín.

3 Internista-Reumatólogo. HUSVP.

Recibido para publicación: octubre 30/2007

Aceptado en forma revisada: noviembre 28/2007

man, black race, bilateral parotid gland enlargement, bilateral hilar lymphadenopathy, severe recurrent hypercalcemia and acute renal failure in who sarcoidosis was documented as the cause of his symptoms.

Key words: sarcoidosis, hypercalcemia, hypercalciuria, acute renal failure.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de causa desconocida que puede presentarse de variadas maneras y que frecuentemente ataca a personas jóvenes. Afecta a individuos de todos los grupos étnicos y se han descrito pacientes de todas las edades con esta condición. En su patogénesis se encuentran involucrados factores genéticos, ambientales e inmunológicos. El curso clínico es muy variable pero en general el 50% de los pacientes tienen remisión de sus síntomas antes del tercer año del inicio de su enfermedad. La hipercalcemia, la hipercalciuria e incluso la falla renal aguda son manifestaciones que deben orientar hacia la búsqueda de esta patología.

Presentación del caso

Paciente masculino de 49 años de edad, raza negra, residente y procedente de Quibdó (Chocó), quien se dedica a la agricultura y minería del oro. Consultó al Hospital Universitario San Vicente de Paúl en noviembre de 2006 por cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por cefalea global intensa, cifras de presión arterial elevadas (220/110 mm/Hg), anasarca y fiebre subjetiva no cuantificada. El cuadro se acompañaba de crecimiento bilateral no doloroso de las glándulas parótidas, sialorrea, orinas coloreadas, dolor lumbar bajo y disminución subjetiva del volumen urinario.

Al examen físico de ingreso se encontró un paciente en aceptable estado general, taquicárdico, taquipnéico y con presión arterial de 160/90 mmHg. Presentaba edema bipalpebral, hipertrofia dura pero poco dolorosa de glándulas parótidas y edema grado 2 de miembros inferiores. Los paraclínicos de ingreso mostraron: anemia hipocrómica microcítica, velocidad de eritrosedimentación en 24 mm/h, proteína C-reactiva 4,25 mg/dL (<0,82 mg/dL),

creatinina 5,2 mg/dL (0,6-1,3 mg/dL), nitrógeno ureico 43 mg/dL (10-20 mg/dL), uroanálisis con densidad < 1005 y pH de 5,5, sedimento urinario normal, calcio sérico 14,6 mg/dL (8,2-10,2 mg/dL), fósforo 5,6 mg/dL (2,5-4,7 mg/dL), magnesio 2,5 (1,6-2,3 mg/dL), albúmina 4,1 (3,5-5,0 mg/dL), sodio y potasio normales, ácido úrico 15 mg/dL (3,5-7,0 mg/dL), ferritina 181,3 mg/dL (10-150 mg/dL), electroforesis de proteínas con hipergamaglobulinemia leve. Inicialmente es valorado por el servicio de Medicina Interna el cual consideró los siguientes diagnósticos diferenciales: 1) Insuficiencia renal aguda de etiología por establecer, 2) Hipercalcemia severa, 3) Síndrome de lisis tumoral?, 4) Cáncer de Próstata metastásico vs Mieloma múltiple? El paciente recibe tratamiento inicial con líquidos endovenosos, antihipertensivos, diuréticos, alopurinol, omeprazol y enoxaparina a dosis profiláctica.

Como parte de su evaluación posterior se le solicitaron los siguientes exámenes: antígeno prostático específico: 3,52 ng/mL (normal), hormona paratiroidea intacta (PTHi): 9,6 pg/mL (15-68,3 pg/mL), depuración de creatinina de 24 horas en 30,36 mL/minuto y proteinuria de 24 horas de 351,6 mg, con un volumen urinario de 3740 mL. La Radiografía de tórax demostró adenopatías hiliares bilaterales (Figura 1); ecografía renal y de vías urinarias que mostró riñones de tamaño normal pero con aumento de la ecogenicidad cortical y pérdida de la diferenciación córtico-medular. La tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución de tórax mostró múltiples adenopatías mediastinales (Figura 2). Se le solicitó valoración por el servicio de Otorrinolaringología donde se ordenó TAC simple de cuello y se practicó biopsia por aspiración con aguja fina de glándula parótida en cuyo estudio histopatológico se encontraron abundantes células gigantes multinucleadas y granulomas histiocíticos. Las coloraciones de Ziehl-Neelsen y metenamina argéntica fueron negativas, descartando la presencia de micobacterias o micosis sistémicas. Además, la citología fue negativa para proceso neoplásico. La TAC simple de cuello encontró crecimiento simétrico y homogéneo de parótidas sin presencia de sialolitiasis (Figura 3). No fue posible realizar niveles séricos de enzima convertidora de angiotensina ni de 25-

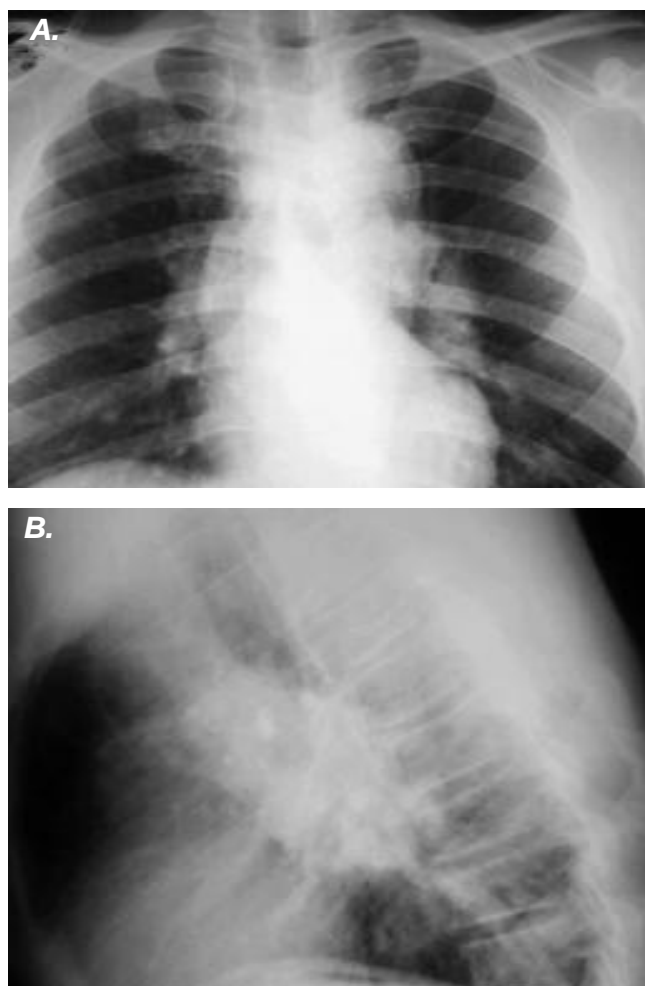


Figura 1. Múltiples adenopatías mediastinales. **A.** Radiografía PA de tórax. **B.** Radiografía lateral de tórax.

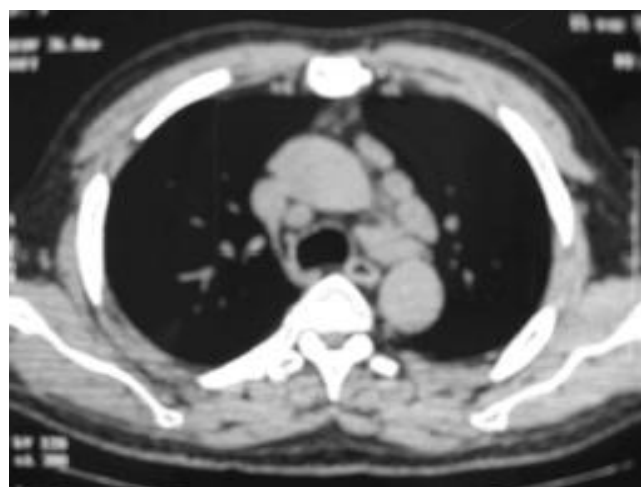


Figura 2. TAC de tórax de alta resolución evidenciando la presencia de adenopatías mediastinales.

hidroxivitamina D. La Tabla 1 nos muestra la evolución de los parálínicos realizados desde el ingreso hasta el último control.

Con base en el cuadro clínico y la extensa valoración parálínica se considera el diagnóstico de sarcoidosis aguda, hipercalcemia severa asociada y falla renal aguda secundaria a la hipercalcemia. Se decide iniciar Prednisolona a razón de 40 mg/día en dosis fraccionada. La evolución del paciente es favorable con descenso del calcio sérico y del ácido úrico y recuperación gradual de la función renal. Se pudo apreciar además, disminución marcada de la

Tabla 1. Evolución de los parálínicos más relevantes en el tiempo.

Examen	Ingreso (XI / 06)	Primer control (I / 07)	Tercer control (VIII / 07)	Egreso* (VIII / 07)
Hg (g/dL)	11,2	13,5	11,0	12,5
VSG (mm/h)	24	8	80	26
Cr (mg/dL)	5,2	1,2	2,10	1,2
Acido úrico (mg/dL)	15	5,6	11,5	7,1
Ca ⁺⁺ (mg/dL)	14,6	10	14,4	8,7
Albúmina (mg/dL)	4,1	4,3	4,2	-
PTHi (pg/mL)	9,6	-	-	-

Hg: hemoglobina; VSG: velocidad de sedimentación globular; Cr: creatinina; Ca⁺⁺: calcio sérico; PTHi: hormona paratiroidea intacta. (-): Sin datos disponibles. * Segunda hospitalización.

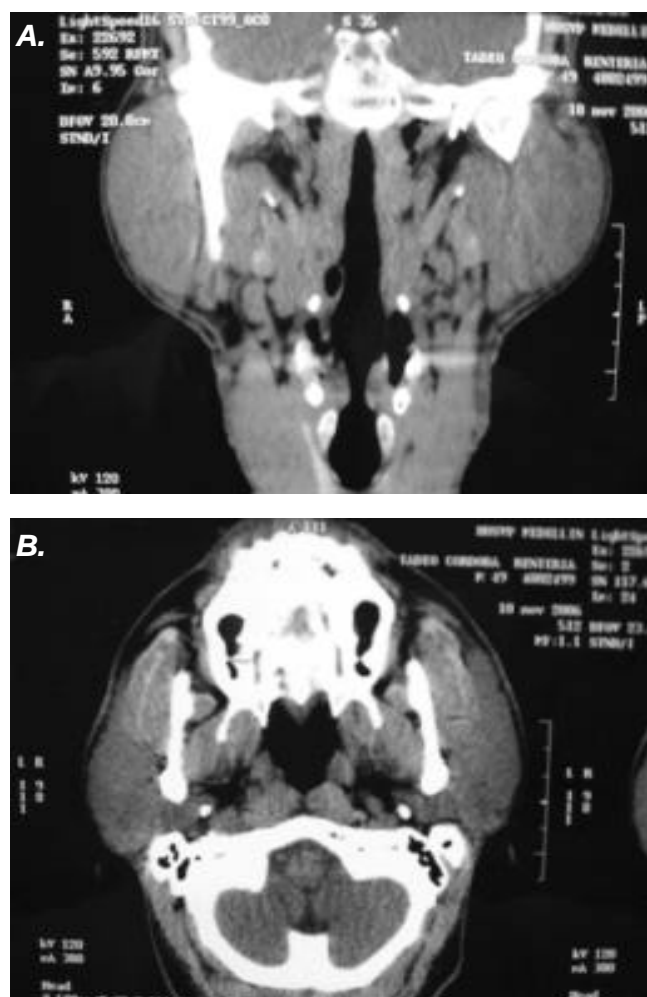


Figura 3. TAC simple y contrastado de cuello. Gran crecimiento bilateral de parótidas. **A.** Corte coronal **B.** Corte axial

hipertrofia parotídea y mejoría de la sialorrea, las cuales resolvieron completamente para la fecha de su primer control. El paciente fue dado de alta luego de un mes de manejo hospitalario con orden de valoración ambulatoria por los servicios de Neumología y Reumatología. Asiste a su primera evaluación por reumatología en enero de 2007 encontrándose asintomático y con los siguientes paraclínicos de control: hemoleucograma normal, eritrosedimentación: 8 mm/h, creatinina: 1,2 mg/dL, BUN: 14 mg/dL, calcio sérico: 10 mg/dL, albúmina 4,3 mg/dL y ácido úrico en 5,6 mg/dL. Se decide iniciar lento descenso de esteroides de 40 a 30 mg de prednisolona/día. Acude nuevamente a control dos meses después y debido a su buena evolución se

decide continuar el descenso de esteroides y nuevo control en dos meses. Cinco meses después asiste a revisión tomando 15 mg de prednisolona diarios. Refiere poliuria sin ningún otro síntoma asociado. En los laboratorios de control se evidenció nuevamente incremento en las cifras de calcio sérico: 14,4 mg/dL, creatinina: 2,10 mg/dL, uricemia: 11,5 mg/dL y eritrosedimentación en 80 mm/h. Se decide hospitalizar para manejo de su nuevo episodio de hipercalcemia severa y falla renal aguda asociada. Recibe líquidos endovenosos, furosemida parenteral, prednisolona a razón de 30 mg/día y Ketoconazol 200 mg/día por *Ptíriasis versicolor* la cual presentaba a nivel de tórax anterior y espalda. Luego de una semana de hospitalización el paciente normaliza todos los parámetros de laboratorio y se da de alta con prednisolona 30 mg/día y cloroquina 250 mg/día, además de tratamiento antihipertensivo con amlodipino.

Discusión del caso y revisión de la literatura

La sarcoidosis es una condición granulomatosa crónica, de causa desconocida y que se caracteriza histológicamente por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes que pueden aparecer en cualquier órgano del cuerpo humano^{1,2}. La enfermedad afecta a los pulmones en más del 90% de los pacientes durante el curso de su evolución³. La sarcoidosis también puede comprometer de manera variable otros órganos tales como: ganglios linfáticos (75-90%), glándulas salivares (5-10%), corazón (5%), ojos (25%), piel (25%), hígado (60-90%), bazo (50-60%), riñones (1-2%), sistema músculo-esquelético (25-50%) y cerebro en el 5% de los casos⁴. Esta patología puede ser aguda, subaguda y autolimitada o tomar un curso crónico, caracterizado por exacerbaciones y remisiones⁵. Un gran porcentaje de individuos con sarcoidosis nunca experimenta manifestaciones clínicas y hasta un 30% de los afectados pueden tener remisión espontánea⁶. Las formas agudas o sub agudas de la enfermedad se desarrollan de manera abrupta durante un periodo de tiempo de pocas semanas y representan entre el 20 y el 40% de todos los casos. A menudo se manifiestan con síntomas constitucio-

nales como anorexia, pérdida de peso, fiebre, fatiga y malestar general. Clásicamente se han descrito dos síndromes característicos de la forma aguda: síndrome de **Löfgren** y síndrome de **Heerford-Waldeström**. En el primero se observa la triada de eritema nodoso, adenopatías hiliares bilaterales y síntomas articulares incluyendo artritis de tobillos, rodillas, muñecas y codos. En el segundo, podemos encontrar la presencia de fiebre, hipertrofia de glándulas parótidas, uveítis anterior y parálisis del nervio facial^{1,5,37}. Hasta la fecha no se cuenta con pruebas clínicas o paraclínicas patognomónicas de la entidad, por lo cual, el diagnóstico se hace excluyendo otras causas de inflamación granulomatosa (neoplasias, infecciones micóticas o micobacterianas) en el contexto clínico apropiado. Sin embargo, existen ciertas alteraciones en los exámenes de laboratorio que pueden orientar hacia su presencia, incluyendo: hipercalcemia, hipercalcemia, hipergamaglobulinemia, linfopenia, niveles incrementados de la enzima convertidora de angiotensina, anergia cutánea y evidencia de depresión de la inmunidad celular². En el líquido obtenido del lavado bronco-alveolar se encuentra generalmente un predominio de células T CD4+, lo cual resulta en una relación CD4+/CD8+ alta^{3,27}. La prueba de Kveim-Siltzbach se considera, en la actualidad, solamente de interés histórico³⁷. Fueron algunas de estas anomalías de laboratorio más la presencia de hipertrofia parotídea bilateral las que alertaron sobre la posibilidad diagnóstica de sarcoidosis en el paciente que motivó esta revisión.

Epidemiología

La sarcoidosis tiene predilección por las mujeres entre los 20 y los 40 años de edad, se ha descrito en todas las razas y grupos étnicos; sin embargo, en los Estados Unidos tiende a ocurrir de manera más frecuente en personas de raza negra que en los blancos⁶⁻⁸. De igual manera, algunos estudios señalan que la enfermedad también afecta con mayor severidad a personas afro americanas⁹, aunque para el caso particular de la hipercalcemia y de las alteraciones en el metabolismo del calcio, estas parecen ser más frecuentes en personas de raza blanca^{10,22}.

Etiología

Diversos factores genéticos pueden tener un papel importante en el desarrollo de la sarcoidosis. La enfermedad aparece en personas genéticamente susceptibles quienes al ser expuestas a determinados antígenos desencadenan una respuesta inmune celular exagerada que conlleva a la formación del granuloma⁵. La primera pista de que la sarcoidosis puede tener una base genética provino del reconocimiento de varios grupos familiares afectados por la enfermedad. Se han hallado asociaciones entre sarcoidosis y alelos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad como, por ejemplo, con el HLA-DR3, DQ2, el cual presenta una fuerte asociación con la forma aguda de la sarcoidosis con eritema nodoso, sobre todo en personas de origen escandinavo²³. Además de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, se han reportado otros muchos genes involucrados en la posible patogénesis y la expresión clínica de la enfermedad: polimorfismos del promotor del gen del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), del receptor de la vitamina D, de la enzima convertidora de angiotensina, del factor inhibidor de la migración del macrófago, interleucina-1 (IL-1), IL-18, entre otros²². Como posibles desencadenantes de la sarcoidosis se han descrito diversos agentes tanto infecciosos como no infecciosos presentes en el ambiente, y aunque la evidencia disponible es equívoca, dos han emergido como probables candidatos: *Mycobacteria* y *Propionibacteria*¹¹. Reportes que describen el desarrollo de la enfermedad en personas que han sido sometidas a trasplante cardíaco o de médula ósea dan crédito a esta noción²⁷.

Inmunopatología

El granuloma de la sarcoidosis está conformado predominantemente por linfocitos TH1-CD4+ junto con macrófagos epitelioides y ocasionales células gigantes multinucleadas. En las etapas tempranas de su formación, los monocitos son muy abundantes y sirven como precursores de los macrófagos. Los linfocitos T-CD8+ están presentes en número escaso y típicamente se localizan en la periferia del granuloma¹². Diversas citoquinas son importantes en el proceso de formación del granuloma y la fibrosis: IL-2 e Interferón-gamma, las cuales son producidas

por los linfocitos T CD4⁺ activados. IL-12, la cual está involucrada en la activación y proliferación de células T. Se han descrito también niveles elevados de IL-6 y de IL-8. Así mismo, se han encontrado elevaciones en IL-15, producidas por los macrófagos y que tienen un papel importante en la activación de linfocitos T y B. Durante el curso de la enfermedad, la respuesta inmunológica cambia de un patrón TH1 a uno TH2, lo cual se asocia con la producción de IL-4, IL-5 e IL-13²⁷. La disfunción orgánica que tiene lugar en las sarcoidosis es el resultado de la alteración arquitectónica de los tejidos ocasionada por los granulomas y por el proceso de fibrosis. Sin embargo, algunas de las manifestaciones de la enfermedad se producen por mecanismos diferentes. Un ejemplo notable es el de la hipercalcemia: los monocitos y los macrófagos activados sobre-expresan el receptor de la vitamina D y la 25-hidroxivitamina D 1- α hidroxilasa de una manera resistente a la inhibición normal por hipercalcemia. El interferón-gamma parece jugar un papel importante en dicha resistencia. Esta actividad enzimática autónoma conlleva a una sobreproducción de calcitriol, que a su vez, incrementa la absorción intestinal del calcio de la dieta y la actividad de los osteoclastos con aumento en la reabsorción ósea y, como resultado, predisponiendo a la hipercalcemia^{13, 14, 27}.

Manifestaciones renales en sarcoidosis

El compromiso renal en la sarcoidosis puede ser la primera manifestación de la enfermedad o puede aparecer durante la evolución de la misma en pacientes con afección previa de otros órganos o sistemas. Se han reportado casos fatales de insuficiencia renal aguda e hipercalcemia asociada como debut de esta patología¹⁵⁻¹⁷, incluso sin presentar afección pulmonar concomitante.

La primera descripción acerca de la afección renal por sarcoidosis fue hecha en 1924 cuando Schaumann¹⁸ reportó el caso de un paciente con sarcoidosis cutánea acompañada de albuminuria, leucocituria y cilindruria.

La incidencia de la afección renal por sarcoidosis es variable, dependiendo de las diferentes series y de la definición de compromiso renal adoptada por cada grupo de investigadores. En un estudio recientemente

publicado con 275 pacientes y un periodo de observación de 38 años, la presencia de compromiso renal se reportó en el 1,1% de los casos, al ser definido como poliuria¹⁹. En otra serie de casos con 736 pacientes estudiados, se encontró compromiso renal en el 0,7% de los mismos²⁰. Si se define como hematuria, insuficiencia renal, nefrocalcinosis o cálculos renales, la incidencia varía entre 1,1% y 9,7% según las diferentes series¹⁴. Manifestaciones como la hipercalcemia y la hipercalcemia usualmente se registran por separado del compromiso renal y ocurren en 10-20% y 50% de los casos, respectivamente^{14,19}.

La afección renal por sarcoidosis en forma de nefritis intersticial granulomatosa es más bien una causa rara (difícil de cuantificar) de insuficiencia renal clínicamente significativa. A su vez, las alteraciones metabólicas de la vitamina D y el calcio, las cuales conducen a hipercalcemia, hipercalcemia, nefrolitiasis y nefrocalcinosis son problemas mucho más comunes. Al respecto, es la nefrocalcinosis la causa más frecuente de falla renal progresiva a pesar de presentarse solo en el 5% de los pacientes afectados por la enfermedad. A este complejo de manifestaciones se le suman diversas clases de compromiso glomerular, disfunción tubular renal y enfermedad renovascular¹⁴, las cuales son resumidas en la Tabla 2.

En cuanto a la urolitiasis, un estudio realizado por Rizzato et al.²⁴, reportó que esta complicación fue la manifestación inicial en el 1% de los pacientes que fueron diagnosticados con sarcoidosis. Además, hasta el 10% de los pacientes con la condición desarrollarán nefrolitiasis durante el curso de su enfermedad²⁵.

Hipercalcemia

La regulación de los niveles de calcio en el líquido extracelular depende de un juego de factores que involucran órganos como el intestino, hueso y riñón. El calcio es el catión divalente más abundante del cuerpo humano. La gran mayoría (98%) del calcio se encuentra en forma de hidroxapatita en el hueso y solo una pequeña fracción (1%) se encuentra en el líquido extracelular. Sin embargo, el calcio plasmático y extracelular es el que tiene el mayor papel en las funciones neuromusculares. Las concentraciones de calcio sérico se encuentran reguladas

Tabla 2. Manifestaciones renales de la Sarcoidosis.

Hipercalcemia	Se encuentra en el 10-20% de los casos. Puede causar falla renal aguda o enfermedad renal crónica debido a nefrocalcinosis.
Hipercalciuria	Es la manifestación renal más frecuente. Puede encontrarse hasta en el 50% de los casos. Factor de riesgo para nefrolitiasis.
Nefritis intersticial granulomatosa	Representa una pequeña proporción de falla renal clínicamente relevante.
Enfermedad glomerular	En general es raro. Diferentes lesiones reportadas. Nefropatía membranosa la más común.
Disfunción tubular renal	Frecuente. Se han descrito acidosis tubular renal proximal y distal, síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica y alcalosis metabólica.
Enfermedad renovascular	Poco frecuente. Se asocia a hipertensión arterial severa. Puede ser el resultado de angiítis granulomatosa y estenosis de arterias renales o por compresión externa debido a masas inflamatorias.
Uropatía obstructiva	Raro. Sucede por obstrucción externa o por afección directa de vías urinarias.

por un sistema complejo de hormonas (calcitonina, hormona paratiroidea) y vitaminas (calcitriol) que a su vez se encuentra estrechamente relacionado con la regulación del fósforo y el magnesio²⁸.

La hipercalcemia se define como una concentración de calcio sérico mayor a 10,5 mg/dL²⁹. Usualmente no se presentan síntomas relacionados con hipercalcemia hasta que el paciente no sobrepasa una concentración de calcio sérico de 12 mg/dL. Los síntomas pueden ser muy variados pero son las manifestaciones a nivel neurológico y cardiovascular las que revisten mayor importancia y gravedad. Los pacientes pueden manifestar astenia, adinamia, irritabilidad, psicosis, depresión, debilidad y diversas alteraciones en el nivel de conciencia que pueden llegar hasta el coma. La hipertensión es un hallazgo frecuente. Se puede encontrar ataxia, hiporreflexia e hipotonía. A nivel gastrointestinal se observan manifestaciones como náusea, vómito, estreñimiento, dolor abdominal e incluso pancreatitis aguda y enfermedad úlcero-péptica. La poliuria y la alteración en la capacidad de concentración de la orina (diabetes insípida nefrogénica) son frecuentes y como consecuencia los pacientes se hallan usualmente muy deshidratados a pesar de encontrarse hipertensos. Las principales causas de diabetes insípida nefrogénica adquirida, lo suficientemente severa como para pro-

ducir poliuria en adultos, son la hipercalcemia, la intoxicación por litio y la diuresis osmótica de la diabetes mellitus no controlada. En la hipercalcemia, el defecto en la concentración de la orina puede hacerse clínicamente aparente cuando la concentración plasmática de calcio excede los 11 mg/dL. Estudios recientes sugieren una alteración en la regulación de la aquaporina-2 y disminución o ausencia de la acción de la hormona antidiurética a nivel renal ocasionada por la hipercalcemia³⁰. Estas alteraciones son de carácter reversible en un tiempo variable que puede comprender entre una y doce semanas. El electrocardiograma puede mostrar un QTc acortado, ondas T anchas, depresión del segmento ST y bradicardia. Otros síntomas y signos relacionados con la enfermedad de base, especialmente un hiperparatiroidismo de larga evolución, son: cálculos renales, fracturas por osteoporosis, deformidades óseas, queratopatía en banda y conjuntivitis. Los pacientes con hipercalcemia causada por una neoplasia usualmente no presentan este tipo de manifestaciones de larga evolución, pero sí pueden encontrarse hallazgos en relación con un tumor, ya sea primario o metastásico.

Las causas más frecuentes de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario y las enfermedades neoplásicas. Otras causas de hipercalcemia se anotan en la Tabla 3.

Tabla 3. Causas de hipercalcemia.

Enfermedades neoplásicas
Hiperparatiroidismo
Hipertiroidismo
Insuficiencia adrenal
Acromegalia
Enfermedades granulomatosas
- (sarcoidosis, tuberculosis, beriliosis, micosis sistémicas)
Inmovilización
Enfermedad de Paget
Síndrome de depleción de fosfatos
Medicamentos (tiazidas, litio)
Intoxicación por vitamina D
Intoxicación por vitamina A
Síndrome leche-alkali

Un práctico algoritmo para la evaluación de la hipercalcemia se puede observar en la Figura 4. En general las enfermedades granulomatosas se asocian con un incremento en la producción de 1,25 (OH)₂ D₃ por parte de los macrófagos dentro de los granulomas. En algunos pacientes con este tipo de condiciones, la hipercalcemia es más frecuente que la hipercalcemia. Esto se debe probablemente a que los niveles aumentados de calcio y vitamina D inhiben la liberación de la paratohormona. Ante la ausencia de niveles elevados de dicha hormona, la excreción renal de calcio es alta, resultando en hipercalcemia sin hipercalcemia³¹.

Alternativamente, puede que el calcitriol no sea el único mediador involucrado en la génesis de esta complicación puesto que se han descrito pacientes con sarcoidosis e hipercalcemia y niveles elevados de proteína-relacionada con la paratohormona (PTH-rP) y se ha comprobado la expresión de PTH-rP en granulomas de estos pacientes, resaltando un posible papel de esta proteína en la ocurrencia de la hipercalcemia en algunos pacientes con sarcoidosis³².

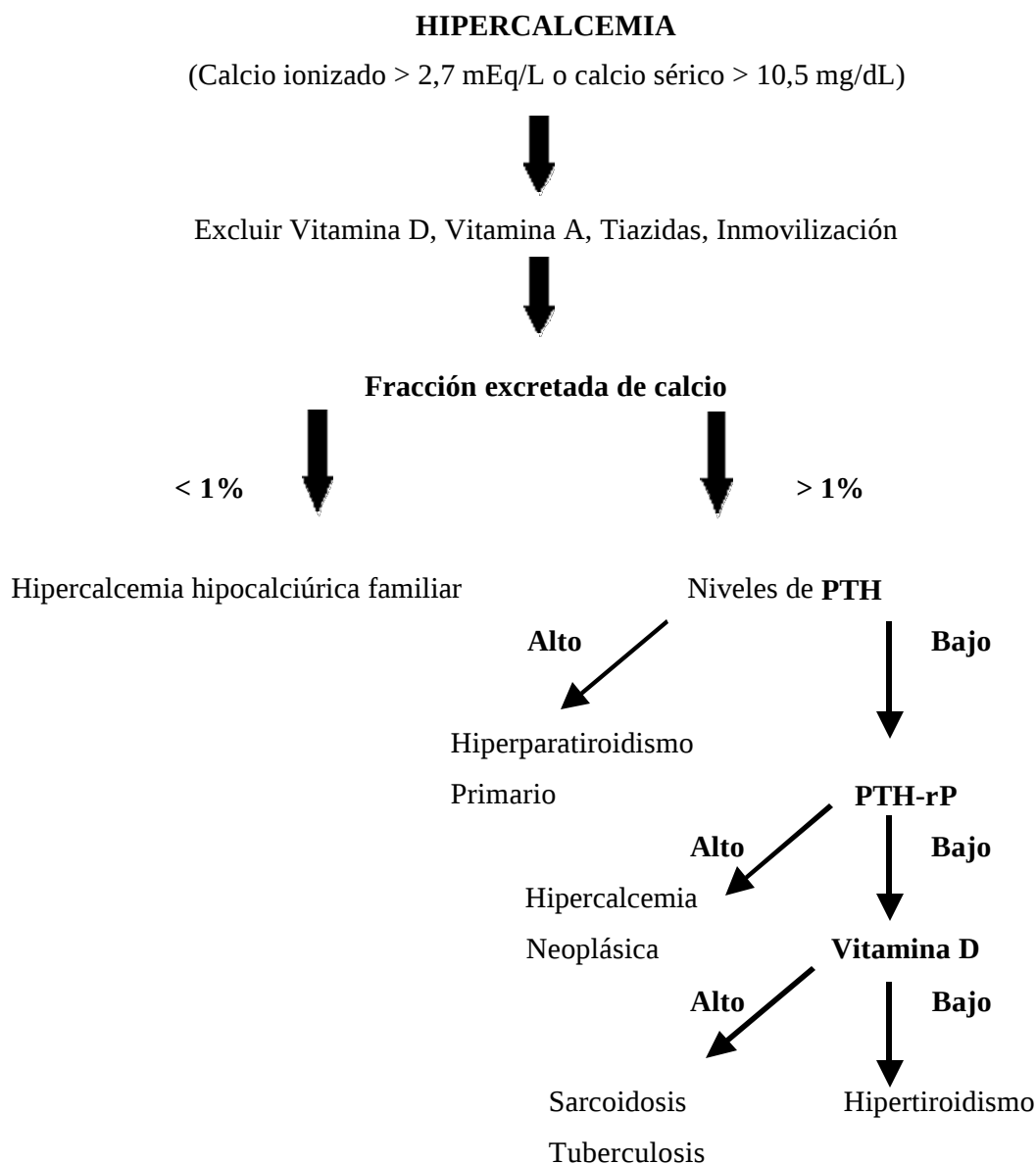
Tratamiento

En general el tratamiento de emergencia de la hipercalcemia severa comienza con la repleción del volumen intravascular debido a que los pacientes

casi siempre se encuentran deshidratados. Una vez que el enfermo se ha repletado de volumen, se inician las medidas para aumentar la excreción renal de calcio, lo cual se logra con diuréticos de asa tipo furosemida. Se debe tener precaución con los bajos niveles de potasio y magnesio los cuales se presentan con relativa frecuencia y pueden complicar el cuadro clínico. Finalmente se pueden considerar medidas para disminuir la movilización de calcio desde el hueso: glucocorticoides, bisfosfonatos o calcitonina pueden ser de utilidad para este propósito.

Los glucocorticoides inhiben la actividad de la 1-a hidroxilasa y bloquean el efecto del calcitriol sobre la absorción intestinal de calcio y sobre la reabsorción ósea. Su acción benéfica se logra usualmente en un periodo de una semana. La dosis recomendada es de 20-40 mg/día de prednisolona oral aunque ocasionalmente pueden ser necesarias dosis mayores. No se tiene un consenso acerca de la duración óptima del tratamiento pero se recomienda un esquema con lentos descensos en la dosis de los esteroides y controles mensuales para monitorizar el estado clínico del paciente y los valores de calcio sérico y calciuria de 24 horas. En nuestro paciente a pesar de realizar un lento descenso en la dosis de prednisolona y pese a no llegar a administrar dosis inferiores a 15 mg/día, se pudo evidenciar recurrencia de la hipercalcemia severa, poliuria y falla renal aguda, las cuales respondieron favorablemente a la hidratación parenteral, furosemida y elevación de la dosis de prednisolona diaria nuevamente hasta 40 mg. Como complicación en su segunda hospitalización presentó hipokalemia moderada la cual fue de fácil corrección.

En pacientes que son resistentes a los esteroides, o que no toleran las dosis apropiadas, se pueden utilizar otras medicinas como, por ejemplo, antimaláricos tipo hidroxiclороquina. Barre P. y colaboradores describieron el caso de un paciente con sarcoidosis, hemodiálisis e hipercalcemia quien respondió favorablemente al uso de hidroxiclороquina durante un periodo de 24 semanas³³. También se ha documentado la eficacia de la cloroquina para disminuir los niveles de calcitriol y calciuria en personas hipercalcémicas con sarcoidosis³⁴. Los antimaláricos inhiben la producción de calcitriol por parte de los macrófagos a través de un mecanismo desconocido y el beneficio



Puede ser incluso la primera manifestación y si es severa se acompaña de poliuria, deshidratación y falla renal aguda. Usualmente responde rápidamente al manejo convencional con esteroides. Sin embargo, en casos refractarios, se pueden utilizar medidas adicionales como antimaláricos, antimicóticos (ketconazol) o incluso fármacos anti-TNF.

Referencias

- Cox C, Davis-Allen A, Judson M. Sarcoidosis. *Med Clin N Am* 2005; 89: 817-828.
- Giuffrida TJ, Kerdel F. Sarcoidosis. *Dermatol Clin* 2002; 20: 435-447.
- Baughman R. Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 521-530.
- Wu J, Rashcovsky K. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004; 70: 312-322.
- Newman L, Rose C, Maier L. Sarcoidosis. *N Eng J Med* 1997; 336: 1224-1234.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999 *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.
- Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M, et al. Epidemiology, demographics, and genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 166-173.
- Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234-241.
- Israel HL, Karlin P, Menduke H, et al. Factors affecting outcome of sarcoidosis: influence of race, extrathoracic involvement, and initial radiologic lung lesions. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465: 609-618.
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-1889.
- Baughman R, Lower E, du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111-1118.
- Noor A, Knox K. Immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 250-258.
- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
- Berliner A, Haas M, Choi M. Sarcoidosis: The Nephrologist's Perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 856-870.
- Awasthi A, Nada R, Malhotra P, Goel R, Joshi K. Fatal renal failure as the first manifestation of sarcoidosis diagnosed on necropsy in a young man: A case report. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1101-1103.
- Ohashi N, Yonemura K, Hirano M, et al. A Patient with sarcoidosis presenting with acute renal failure: implications for granulomatous interstitial nephritis and hypercalcemia. *Intern Med* 2002; 41: 1088-1089.
- Ponce G, Guiral J. Renal failure and hypercalcemia as initial manifestation of extrapulmonary sarcoidosis. *South Med J* 2004; 97: 590-592.
- Schaumann J. Bening Lymphogranuloma and its cutaneous manifestations. *Br J Dermatol* 1924; 36: 515-544.
- Demirkok S, Basaranoglu M, Akinci E, Karayel T. Analysis of 275 patients with sarcoidosis over a 38 year period; a single-institution experience. *Resp Med* 2007; 101: 1147-1154.
- Judson M, Baughman R, Teirstein A, Terrin M, Yeager H. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-1889.
- Slitzbach LE, Fishman AP. Sarcoidosis. In: Fishman AP, editor. *Pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill; 1980; 889-908.
- Westney G, Judson M. Racial and Ethnic Disparities in Sarcoidosis: From Genetics to Socioeconomics. *Clin Chest Med* 2006; 27: 453-462.
- Grunewald J, Jansen CH, Eklund A, et al. Restricted Va2.3 gene usage by CD4⁺ T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients correlates with HLA-DR3. *Eur J Immunol* 1992; 22: 129-135.
- Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax* 1995; 50: 555-559.
- Muther R, McCarron D, Bennett W. Renal manifestations of sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1981; 141: 643-645.
- Matlaga B, Assimios D. Urologic manifestations of nonurologic disease Urolithiasis. *Urol Clin N Am* 2003; 30: 91-99.
- Göbel U, Kettritz R, Schneider W, Luft F. The Protean Face of Renal Sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 616-623.
- Sarko J. Bone and Mineral Metabolism. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 703-721.
- Fukugawa M, Kurokawa A. Calcium Homeostasis and imbalance. *Nephron* 2002; 92 (Suppl 1): 41-45.
- Earm JH, Christensen BM, Frokiaer J, et al. Decreased Aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of polyuric hypercalcemic rats. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2181.
- Bongard F, Sue D. Fluid, Electrolytes, & Acid-Base. In: *Current Critical Care. Diagnosis & Treatment*. Second edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2002.
- Zeimer H, Greenaway T, Slavin J, et al. Parathyroid hormone-related protein in sarcoidosis. *Am J Pathol* 1998; 152: 17-21.
- Barre P, Gascon-Barre M, Meakins J, Goltzman D. Hydroxychloroquine treatment of hypercalcemia in a patient with sarcoidosis undergoing hemodialysis. *Am J Med* 1987; 82: 1259-1262.
- O'Leary T, Jones G, Yip A, Lohnes D, Cohan M, Yendt E. The effect of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 727-730.
- Bia M, Insogna K. Treatment of sarcoidosis-associated hypercalcemia with ketoconazole. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 702-705.
- Menon Y, Cucurull E, Reisin E, Espinoza L. Interferon-alpha-associated sarcoidosis responsive to infliximab therapy. *Am J Med Sci* 2004; 328: 173-175.
- Crystal RG. Sarcoidosis. In: Fauci A, Langford C (eds): *Harrison's Rheumatology*. McGraw-Hill, 2006; 191-202.