

HIPERCALCEMIA SEVERA ASOCIADA A SARCOIDOSIS EXTRA-PULMONAR.

Elisabeth La Rotta-Nuñez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología, Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida, Estados Unidos. ²Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(3): 159-164

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de hipercalcemia severa asociada a sarcoidosis extra-pulmonar.

Caso Clínico: Paciente de 51 años, natural de Florida, Estados Unidos y atendida en Sanitas Medical Center en Florida, quien presentó náuseas, vómitos, confusión, somnolencia, anorexia y malestar general, acompañados de pérdida de peso. Al examen físico el abdomen era blando, depresible, no doloroso, con evidencia de linfadenopatías inguinales bilaterales, blandas e indoloras. Los resultados de laboratorio mostraron concentraciones séricas de calcio corregido de 13,9 mg/dL, parathormona de 9 pg/mL (VN: 10-55), y la proteína relacionada con la parathormona fue indetectable. Las concentraciones de 25-hidroxivitamina D (51 ng/mL), 1,25-dihidroxivitamina D (91 pg/mL) y calciuria de 24 horas también estaban elevados (607 mg). La radiografía de tórax fue negativa para cualquier proceso cardiopulmonar o adenopatía hilar. La tomografía computarizada mostró linfadenopatías pélvicas. La biopsia por aspiración de las linfadenopatías inguinales reveló hallazgos compatibles con granulomas no caseificantes. En vista de los hallazgos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos, la paciente fue diagnosticada con hipercalcemia severa asociada a sarcoidosis extra-pulmonar y tratada con prednisolona.

Conclusión: La sarcoidosis es un trastorno granulomatoso multisistémico caracterizado por granulomas no caseificantes en múltiples órganos. La hipercalcemia es un signo de hiperparatiroidismo primario, pero también puede ser un signo de una enfermedad granulomatosa activa, como la sarcoidosis. La producción de vitamina D por los granulomas aumenta el riesgo de hipercalcemia.

Palabras clave: Hipercalcemia; sarcoidosis; enfermedad granulomatosa; vitamina D; granuloma.

SEVERE HYPERCALCEMIA ASSOCIATED WITH EXTRA PULMONARY SARCOIDOSIS.

ABSTRACT

Objective: To present a case of severe hypercalcemia associated with extra-pulmonary sarcoidosis.

Case Report: A 51-year-old female patient from Florida, United States, attended in Sanitas Medical Center, Florida; presented nausea, vomiting, confusion, drowsiness, anorexia, and general malaise, accompanied by weight loss. On physical examination, the abdomen was soft, depressible, and non-painful, with evidence of bilateral, soft, painless inguinal lymphadenopathy. Laboratory results showed serum corrected calcium concentrations of 13.9 mg/dL, parathormone of 9 pg/mL (NV: 10-55), and parathormone-related protein was undetectable. Concentrations of 25-hydroxyvitamin D (51 ng/mL), 1,25-dihydroxyvitamin D (91 pg/mL), and 24-hour calciuria were also elevated (607 mg). Chest radiography was negative for any cardiopulmonary processes or hilar adenopathy. Computed

Artículo recibido en: enero 2023. Aceptado para publicación en: septiembre 2023.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

tomography showed pelvic lymphadenopathy. Aspiration biopsy of the inguinal lymphadenopathies revealed findings compatible with non-caseating granulomas. In view of the clinical, laboratory, and anatomopathologic findings, the patient was diagnosed with severe hypercalcemia associated with extra-pulmonary sarcoidosis and treated with prednisolone.

Conclusions: Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disorder characterized by non-caseating granulomas in multiple organs. Hypercalcemia is a sign of primary hyperparathyroidism but may also be a sign of an active granulomatous disease, such as sarcoidosis. Vitamin D production by granulomas increases the risk of hypercalcemia.

Key words: Hypercalcemia; sarcoidosis; granulomatous disease; vitamin D; granuloma.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad crónica, inflamatoria y multisistémica de etiología desconocida. Está caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes que afectan predominantemente a los pulmones. No obstante, también puede afectar a órganos extra-pulmonares, como ganglios linfáticos, piel, ojos, corazón y sistema nervioso, entre otros¹.

Entre las manifestaciones sistémicas de la sarcoidosis, la hipercalcemia es común debido a la producción ectópica de 1,25-dihidroxitamina D por los granulomas². Las diferentes manifestaciones clínicas y la severidad de la hipercalcemia pueden llevar a errores diagnósticos al considerar posibles orígenes neoplásicos, inflamatorios o por otras enfermedades granulomatosas, produciendo retrasos en el tratamiento³. Se presenta un caso de hipercalcemia severa asociada a sarcoidosis extra-pulmonar.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 51 años, natural de Florida, Estados Unidos y atendida en Sanitas Medical Center en Florida, quien acudió a la emergencia por presentar náuseas, vómitos, confusión, somnolencia, anorexia y malestar general desde hacía aproximadamente 15 días, acompañado de pérdida de peso de 7-9 kilogramos de forma involuntaria en los últimos 6 meses. La paciente refería antecedentes de hipertensión y dislipidemia desde hacía tres años e histerectomía abdominal sin conservación de anexos por neoplasia maligna de

endometrio hacía 14 meses. Negaba antecedentes de tuberculosis y de exposición a la misma, hábito tabáquico, consumo de alcohol o drogas ilícitas y antecedentes familiares de importancia.

En la exploración física, la paciente presentaba moderada deshidratación de piel y mucosas, con disminución de la turgencia cutánea. Los signos vitales fueron presión arterial de 105/52 mm de Hg y frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto. El murmullo vesicular estaba audible en ambos campos pulmonares sin agregados. El abdomen era blando, depresible, no doloroso, con evidencia de varias linfadenopatías inguinales bilaterales, blandas y no dolorosas. El resto del examen físico, incluyendo el examen neurológico, estaba dentro de límites normales.

Los resultados de pruebas de laboratorio al ingreso (recuento de glóbulos blancos, pruebas de función hepática, tiroidea, pancreática y renal, inmunoglobulinas séricas, electroforesis de proteínas en sangre y orina) estaban dentro de límites normales. Las concentraciones séricas de calcio corregido al ingreso fueron de 13,9 mg/dL (valor normal-VN: 8,7-10,4 mg/dL) y calcio ionizado 1,6 mmol/L (VN: 1,1-1,3 mmol/L). Por otra parte, las concentraciones de parathormona eran bajas (9 pg/mL, VN: 10-55 pg/mL) y las concentraciones de proteína relacionada a la parathormona fueron indetectable (VN: 14-27 pg/mL). Las concentraciones de 25-hidroxitamina D (51 ng/mL; VN de 10-30 ng/mL), 1,25-dihidroxitamina D (91 pg/mL; VN: 18-78 pg/mL) y calciuria en 24 horas estaban elevados (607 mg; VN hasta 250 mg/24 horas). El análisis de muestras de es-

puto para identificar el complejo *Mycobacterium tuberculosis* fue negativa, al igual que los marcadores tumorales y las pruebas de cribado para patologías autoinmunes como el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos citoplasmáticos, anti-neutrófilos y perinucleares.

La radiografía de tórax fue negativa para cualquier proceso cardio-pulmonar o adenopatía hiliar. Las imágenes de tomografía axial computada sin contraste mostraron linfadenopatías pélvicas, con características inflamatorias reactivas, la mayor medía $2,2 \times 1,2$ centímetros, sin otras anomalías que sugerían una localización ganglionar secundaria o linfoma (figura 1). La ecografía renal no mostró cambios anatómicos del parénquima renal o del sistema pielocalicial. No había evidencia de linfadenopatías en la tomografía computarizada de tórax.



Fig. 1. Imagen de tomografía computada de la pelvis. Las flechas indican los ganglios linfáticos aumentados de tamaño.

La revisión de los hallazgos histológicos quirúrgicos reveló la presencia de granulomas no caseificantes en nueve de los 16 ganglios linfáticos extirpados durante la histerectomía, sin evidencia de malignidad. La paciente fue sometida a biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía de las linfadenopatías inguinales. El análisis anatomopatológico reveló intensos infiltrados linfoideos, posiblemente de naturaleza reactiva inflamatoria, asociados a células epitelioides

sin necrosis caseosa. Las tinciones para hongos y micobacterias fueron negativas. En vista de los hallazgos, clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos, la paciente fue diagnosticada con hipercalcemia severa asociada a sarcoidosis extrapulmonar.

Inicialmente, la paciente fue tratada con rehidratación intravenosa, calcitonina y diuréticos, así como con bifosfonatos, ya que aún era desconocido el diagnóstico de sarcoidosis. Este tratamiento produjo mejoría clínica con disminución de las concentraciones séricas de calcio, pero éstas permanecieron por encima de 11 mg/dL. Una vez que fue diagnosticada, se inició tratamiento con prednisolona (1 mg/Kg de peso una vez al día), lográndose la normalización de los valores de calcio sérico al sexto día de tratamiento. Fue dada de alta para seguimiento ambulatorio y referida al servicio de cirugía para su valoración.

Luego de seis semanas de tratamiento, las concentraciones séricas de calcio y parathormona estaban dentro de valores normales y las imágenes de tomografía computada mostraron resolución casi completa de las linfadenopatías pélvicas e inguinales. A los cinco meses de tratamiento, la prednisolona comenzó a retirarse en forma progresiva y finalmente fue suspendida. La paciente ha permanecido asintomática y los valores de calcio sérico / parathormona dentro de límites normales durante los 12 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad con gran variedad de manifestaciones clínicas que imitan a otras condiciones. La presentación más común es con linfadenopatías hiliares paralelas al eje traqueobronquial, asociada con afectación pulmonar intersticial, que puede conducir a fibrosis. Se ha propuesto que la alteración de la respuesta inmune a la infección crónica, por micobacterias, propionobacterias, hongos, virus y espiroquetas, puede ser responsable del desarrollo de esta condición. La presentación de antígenos procedentes de estos microorganismos o de glicoproteína/

polipéptidos generados por hiperactividad de los macrófagos parece potenciar el daño tisular, llevando al desarrollo de granulomas⁴.

Los síntomas y severidad de la sarcoidosis varían desde síntomas inespecíficos como astenia, hasta síntomas específicos según el sistema u órgano afectado. El diagnóstico está basado en la combinación de marcadores bioquímicos (concentraciones séricas de calcio corregido), de imágenes (linfadenopatías hilares) e histológicas (granulomas no caseificantes)^{1,2}. Los estudios de laboratorio no suelen ser diagnósticos, pero pueden caracterizarse por anemia, trombocitopenia o neutropenia. La sarcoidosis extrapulmonar puede mostrar hallazgos inespecíficos en el diagnóstico por imagen. La tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones tienen gran potencial para la evaluación de lesiones focales en la sarcoidosis. Las lesiones hipoecoicas e hiperecoicas, pero también las tumoraciones isoecoicas, pueden destacarse claramente tras la inyección del medio de contraste⁵. En el presente caso, la paciente presentó síntomas inespecíficos, pero los informes de la cirugía previa, junto con los hallazgos de laboratorios e imágenes permitieron realizar el diagnóstico de sarcoidosis.

La hipercalcemia asociada a la sarcoidosis fue descrita por primera vez en 1939 y desde entonces la alteración del metabolismo del calcio es considerada un elemento clave de la enfermedad, ya que aparece en 10-53% de los casos de sarcoidosis⁶. La alteración de la regulación de la vitamina D es la causa más común de hipercalcemia en la sarcoidosis y puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la enfermedad³. Esto es el resultado de la mayor actividad de la 1α hidroxilasa en los macrófagos activados en el granuloma, que convierte 25hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D, la forma activa de la vitamina D, que suprime la parathormona^{7,8}. Esto resulta en alteraciones del metabolismo del calcio con aumento de la absorción intestinal y del recambio óseo en la sarcoidosis con niveles normales de calcio y pueden producirse exacerbaciones durante los meses de mayor exposición a la luz solar⁹.

Como fue evidente en este caso, el hiperparatiroidismo primario es el principal diagnóstico diferencial de la hipercalcemia asociada a sarcoidosis. Esta condición está caracterizada por hipercalcemia, concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D y concentraciones altas de 1,25-dihidroxivitamina D. Sin embargo, las concentraciones de parathormona están elevadas. Por lo tanto, la evaluación de la hipercalcemia en los casos de sarcoidosis debe incluir siempre la medición de parathormona para diferenciar ambas entidades¹⁰.

La hipercalcemia es otra manifestación común presente en cerca de un tercio de los casos y pueden causar nefrocalcinosis, nefritis túbulointersticial (7%-27% de los casos), nefrolitiasis e insuficiencia renal (menos de 1% de los casos)¹⁰. En el riñón, la hipercalcemia provoca vasoconstricción de las arteriolas aferentes e inhibición de la ATPasa sodio-potasio, lo que causa disminución de la tasa de filtración glomerular, pérdida urinaria de sodio, poliuria y deshidratación. La sobrecarga de calcio intracelular y la obstrucción tubular por precipitados de calcio pueden conducir a necrosis tubular. Estas alteraciones generalmente son reversibles, sin embargo, la hipercalcemia de larga duración puede provocar nefrocalcinosis y alteraciones irreversibles. Una vez detectada la hipercalcemia, aparte de determinar la concentración de parathormona, es necesario medir las concentraciones de albúmina sérica, calcio ionizado y calciuria en 24 horas. En los casos de insuficiencia renal, es obligatorio realizar el aclaramiento de creatinina en 24 horas y la ecografía abdominal para excluir la posibilidad de nefrolitiasis o nefrocalcinosis¹¹. La confirmación histológica de la sarcoidosis puede ser necesaria para excluir otras condiciones¹². En el presente caso, aunque la paciente presentaba valores elevados de calciuria en 24 horas, no hubo alteraciones de la morfología y/o función renal secundarios a la hipercalcemia. Además, el diagnóstico fue confirmado por biopsia de las linfadenopatías.

Los tumores malignos también son causas frecuentes de hipercalcemia severa. Las neoplasias más comunes asociadas a hipercalcemia son linfoma, cáncer de pulmón de células escamosas

y mieloma múltiple. Aunque la fisiopatología de la hipercalcemia es diferente en cada tipo de neoplasia maligna, la mayoría están asociados a concentraciones séricas bajas de parathormona¹. Además, es necesario tener precaución en los pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, ya que la sarcoidosis puede simular recidivas neoplásicas o metástasis¹³.

En los pacientes con sarcoidosis extra-pulmonar debe evaluarse la afección pulmonar y de otros sistemas al momento del diagnóstico y durante el seguimiento. En la sarcoidosis aislada debe considerarse el uso de fármacos inmunosupresores como esteroides, metotrexato y azatioprina cuando los síntomas son persistentes. No obstante, alrededor del 60% de los pacientes sintomáticos muestran remisión espontánea¹⁴. Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento y deben ser evaluados con regularidad; aquellos con afección extra-pulmonar aislada generalmente tienen buen pronóstico sin tratamiento médico¹⁵.

El tratamiento de la hipercalcemia en general depende de la severidad de los síntomas. La hipercalcemia asintomática y leve asociada a sarcoidosis puede ser tratada con ingestión de más de 2 litros de líquidos al día, reducción al mínimo de la exposición a la luz solar y evitar la suplementación de vitamina D. El objetivo del tratamiento es prevenir complicaciones renales y óseas a largo plazo¹⁶.

El manejo terapéutico para los casos de la hipercalcemia severa es realizado con prednisolona y fluidoterapia endovenosa³. Los corticoides corrigen las concentraciones séricas de calcio inhibiendo la enzima 1- α -hidroxilasa, disminuyendo la absorción gastrointestinal de calcio y la producción de proteína relacionada a la parathormona por parte de los macrófagos e inhibiendo la función de los osteoclastos¹⁷. La calcitonina y los diuréticos de asa deben considerarse en circunstancias específicas. Existen informes del uso de bifosfonatos solos o en combinación con esteroides, especialmente cuando es necesario evitar los efectos secundarios de los esteroides en pacientes con comorbilidades, como

diabetes mellitus. Sin embargo, en los casos de hipercalcemia asociada a sarcoidosis, estos tienen escaso o nulo efecto sobre la sintomatología¹⁸. Este caso demuestra que los bifosfonatos disminuyeron las concentraciones séricas de calcio, pero este efecto fue insuficiente para lograr el objetivo terapéutico que si fue alcanzado por el uso de corticosteroides.

CONCLUSIÓN

La sarcoidosis es un trastorno granulomatoso multisistémico caracterizado por granulomas no caseificantes en múltiples órganos. La hipercalcemia es una anomalía clínica y de laboratorio común asociada a esta patología. Esta es más comúnmente un signo de hiperparatiroidismo primario, pero también puede ser un signo de una enfermedad granulomatosa activa, como la sarcoidosis. La producción de vitamina D por los granulomas aumenta el riesgo de hipercalcemia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saha BK, Burns SL, Foulke LA, Judson MA. Rare case of parathyroid gland sarcoidosis presenting with hypercalcaemia. *BMJ Case Rep* 2019;12:e230598. doi: 10.1136/bcr-2019-230598.
2. Gaddam M, Ojinnaka U, Ahmed Z, Kannan A, Quadir H, Hakobyan K, Mostafa JA. Sarcoidosis: Various presentations, coexisting diseases and malignancies. *Cureus* 2021;13:e16967. doi: 10.7759/cureus.16967.
3. Gianella F, Hsia CC, Sakhaee K. The role of vitamin D in sarcoidosis. *Fac Rev* 2020;9:14. doi: 10.12703/b/9-14.
4. Jayakrishnan B, Al-Mubaihsi SM, Kashoub MS, George J. Hypercalcaemia: A portent of sarcoidosis in cystic fibrosis. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2018;18:e533-e536. doi: 10.18295/squmj.2018.18.04.018.
5. Tana C, Schiavone C, Ticinesi A, Ricci F, Giamberardino MA, Cipollone F, Silingardi M, Meschi T, Dietrich CF. Ultrasound imaging of abdominal sarcoidosis: State of the art. *World J Clin Cases* 2019;7:809-818. doi: 10.12998/wjcc.v7.i7.809.
6. Judson MA. Screening sarcoidosis patients for occult disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:741-757. doi: 10.1055/s-0040-1709496.
7. Papanikolaou IC, Tabila B, Tabila K, Borok Z, Sharma O, Gould MK. Vitamin D status in sarcoidosis: a cross-sectional

- study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018;35:154-159. doi: 10.36141/svdlld.v35i2.6199.
8. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 2016;37:521-547. doi: 10.1210/er.2016-1070.
 9. Judson MA. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. *F1000Prime Rep* 2014;6:89. doi: 10.12703/P6-89.
 10. Sawahata M, Sugiyama Y. An epidemiological perspective of the pathology and etiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016;33:112-116.
 11. Menezes M, Patarata E. Renal sarcoidosis: a rare case. *BMJ Case Rep* 2018;11:e227023. doi: 10.1136/bcr-2018-227023.
 12. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, diagnosis, clinical features, and treatments. *J Clin Med* 2020;9:1081. doi: 10.3390/jcm9041081.
 13. Spiekermann C, Kuhlencord M, Huss S, Rudack C, Weiss D. Coexistence of sarcoidosis and metastatic lesions: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Oncol Lett* 2017;14:7643-7652. doi: 10.3892/ol.2017.7247.
 14. Tanimoto A, Shibata M, Honma Y, Morino K, Kusanaga M, Abe S, Harada M. Two cases with isolated splenic sarcoidosis diagnosed by an ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Intern Med* 2023;62:2077-2083. doi: 10.2169/internalmedicine.0409-22.
 15. Judson MA. The management of sarcoidosis in the 2020s by the primary care physician. *Am J Med* 2023;136:534-544. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.02.014.
 16. Belperio JA, Shaikh F, Abtin FG, Fishbein MC, Weigt SS, Sagggar R, Lynch JP. Diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis: A review. *JAMA* 2022;327:856-867. doi: 10.1001/jama.2022.1570.
 17. Pinkston P, Saltini C, Müller-Quernheim J, Crystal RG. Corticosteroid therapy suppresses spontaneous interleukin 2 release and spontaneous proliferation of lung T lymphocytes of patients with active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1987;139:755-760.
 18. Mangialardi P, Harper R, Albertson TE. The pharmacotherapeutics of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;15:51-64. doi: 10.1080/17512433.2022.2032657.