

Hipercalcemia en paciente pediátrica con disgerminoma ovárico: a propósito de un caso

Hypercalcemia in a pediatric patient with ovarian dysgerminoma: A case report

Dra. Florencia Recanatini^a, Dra. Ana L. Feller^a, Dra. María P. Gonzalez^a, Dra. Silvina N. Rodríguez^a y Dra. Verónica Cohen^a

RESUMEN

La hipercalcemia asociada a tumores malignos es una entidad poco frecuente en pediatría (0,5-1,3 % de los cánceres pediátricos). Es causada por diferentes mecanismos fisiopatológicos y los síntomas de presentación suelen ser inespecíficos, pero potencialmente graves. Presentamos un caso clínico de una paciente de 12 años con diagnóstico de disgerminoma ovárico bilateral. La enfermedad se presentó con hipercalcemia grave, tratada con hiperhidratación asociada a diuréticos de asa, bifosfonatos y, por último, la resección quirúrgica del tumor, que permitió la resolución definitiva del cuadro.

A pesar de tratarse de un trastorno hidroeléctrico poco habitual en pediatría, dada la potencial gravedad de la hipercalcemia, es importante la detección y el tratamiento tempranos, con el fin de evitar complicaciones en el corto y el largo plazo.

Palabras clave: hipercalcemia, disgerminoma, vitamina D, bifosfonatos.

ABSTRACT

Hypercalcemia associated with malignant tumors is a rare entity in pediatrics (0.5-1.3 % of pediatric cancers). It responds to different pathophysiological mechanisms and the typical symptoms shown are usually nonspecific, but potentially serious. We present a clinical case of a 12-year-old patient with a bilateral ovarian dysgerminoma who was diagnosed with severe hypercalcemia at the onset, which required hyperhydration associated with loop diuretics, bisphosphonates and, eventually, the tumor resection surgery that allowed the final resolution of the clinical picture.

Despite being a rare hydroelectric disorder in pediatrics, given the potential severity of hypercalcemia, early detection and treatment are important in order to avoid potential short- and long-term complications.

Key words: hypercalcemia, dysgerminoma, vitamin D, bisphosphonates.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e545>

a. Servicio de Clínica pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Florencia Recanatini: florrecanatini@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno a declarar.

Recibido: 28-12-2020

Aceptado: 29-3-2021

Cómo citar: Recanatini F, Feller AL, Gonzalez MP, Rodríguez SN, Cohen V. Hipercalcemia en paciente pediátrica con disgerminoma ovárico: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e545-e549.

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia se define como el aumento del valor de calcio sérico mayor a 10,5 mg/dl o concentraciones de calcio iónico superiores a 1,35 mmol/l.^{1,2} En la población pediátrica es causada por el exceso de parathormona (PTH) secundaria a hiperplasia, adenomas o carcinomas paratiroides; causas genéticas; o causas independientes de la PTH como hipercalcemia tumoral, intoxicación por vitamina D o enfermedades granulomatosas, entre otras.

La hipercalcemia asociada a tumores malignos se encuentra descripta en 10-30 % de los pacientes adultos, pero sólo en 0,5-1,3 % de los cánceres pediátricos, generalmente en leucemia linfoblástica aguda, y aparece en menos del 5 % de los tumores ováricos.³⁻⁵ La presentación clínica es inespecífica y aparece con valores de calcemia mayores a 12 mg/dl. El estreñimiento, la anorexia y las náuseas y vómitos suelen ser los síntomas iniciales, seguidos por manifestaciones renales (poliuria y polidipsia secundarios a hipercalcemia al inicio), neuromusculares (hipotonía y mialgias) y en último lugar, cardiovasculares (hipertensión arterial [HTA] y arritmias). La presencia de valores mayores a 14 mg/dl se asocia con riesgo para la vida.^{1,2}

Los tumores ováricos malignos son una entidad rara en pediatría, datos del *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) informan una incidencia anual de 0,5 casos cada 100 000 menores de 15 años; el disgerminoma es el tipo histológico más frecuente. Las imágenes y los marcadores tumorales como la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (BHCG) y la lactato deshidrogenasa (LDH) son de gran importancia para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con esta patología.⁶

CASO CLÍNICO

Se presenta una paciente de sexo femenino de 12 años que consultó en el Hospital Garrahan por pérdida de peso, astenia y adinamia de 4 meses de evolución, asociado a distensión, dolor abdominal, dolor óseo generalizado y fiebre intermitente de 1 mes de evolución. Al ingreso se encontraba en regular estado general y presentaba una tumoración abdominal voluminosa.

Como estudio inicial, se realizó una ecografía abdominal que informó una lesión sólida, heterogénea, retroperitoneal, de 26 x 17 cm y dilatación pielocalicial bilateral. Se solicitó un laboratorio completo que informó hipercalcemia (12 mg/dl), hipofosfatemia (2,3 mg/dl), LDH elevada (7812 U/L) y función renal levemente alterada para la edad (filtrado glomerular por índice de Schwartz de 74 ml/min/1,73 m²). Se decidió su internación para diagnóstico y tratamiento con alta sospecha de debut

de enfermedad oncológica e hipercalcemia sintomática.

Durante la internación se solicitaron marcadores tumorales: antígeno del cáncer 125 (CA-125) y BHCG que se encontraban elevados (85,5 U/ml y 80,8 mUI/l, respectivamente), alfafetoproteína y antígeno carcinoembrionario 125 (CEA-125) normales; y resonancia magnética que confirmó el diagnóstico de tumor ovárico izquierdo (*Figura 1*).

La paciente evolucionó con aumento de la calcemia, asociado a empeoramiento de la función renal (filtrado glomerular de 44 ml/min/1,73 m²), debilidad muscular generalizada, oliguria e HTA de difícil manejo (145/95 mmHg). La etiología de la insuficiencia renal presentaba un componente prerrenal secundario a poliuria por hipercalcemia y un componente posrenal por la obstrucción tumoral.

FIGURA 1. Resonancia magnética de abdomen y pelvis, con contraste. Se evidencia voluminosa formación sólida heterogénea pelviana polilobulada de 14 x 12 x 25 cm, bien delimitada



Para el estudio de hipercalcemia se solicitó dosaje de PTH y 25-hidroxivitamina-D (25[OH]D) con valores bajos para el nivel de calcemia (< 3 pg/ml y <5 ng/ml, respectivamente) por lo que se la interpretó como un cuadro independiente de PTH (Figura 2). No se encontraban disponibles mediciones de 1,25 dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D) y proteína relacionada con PTH (PTHrP) en nuestro laboratorio, por lo que no fueron realizadas.

Se inició como tratamiento hiperhidratación y furosemida en dosis de 1 mg/kg/dosis cada 6 horas por vía intravenosa (IV). Debido al empeoramiento progresivo de la debilidad muscular y de los valores de laboratorio (la calcemia máxima fue de 15,4 mg/dl), junto con el Servicio de Endocrinología se indicó la infusión de bifosfonatos (pamidronato en 2 dosis de 10 y 20 mg, respectivamente, con una dosis total de 1 mg/kg), con buena respuesta.

Al decimotercer día de internación, con los niveles de calcemia en descenso, se realizó el tratamiento quirúrgico con exéresis total de la masa abdominal, ooforectomía izquierda y biopsia de ovario derecho que confirmó el diagnóstico de disgerminoma bilateral con

áreas focales de gonadoblastoma en estadio III (compromiso locorregional). Dado que los disgerminomas ováricos bilaterales se asocian a disgenesia gonadal XY, se completó el estudio con la realización de un cariotipo, que confirmó la sospecha diagnóstica.

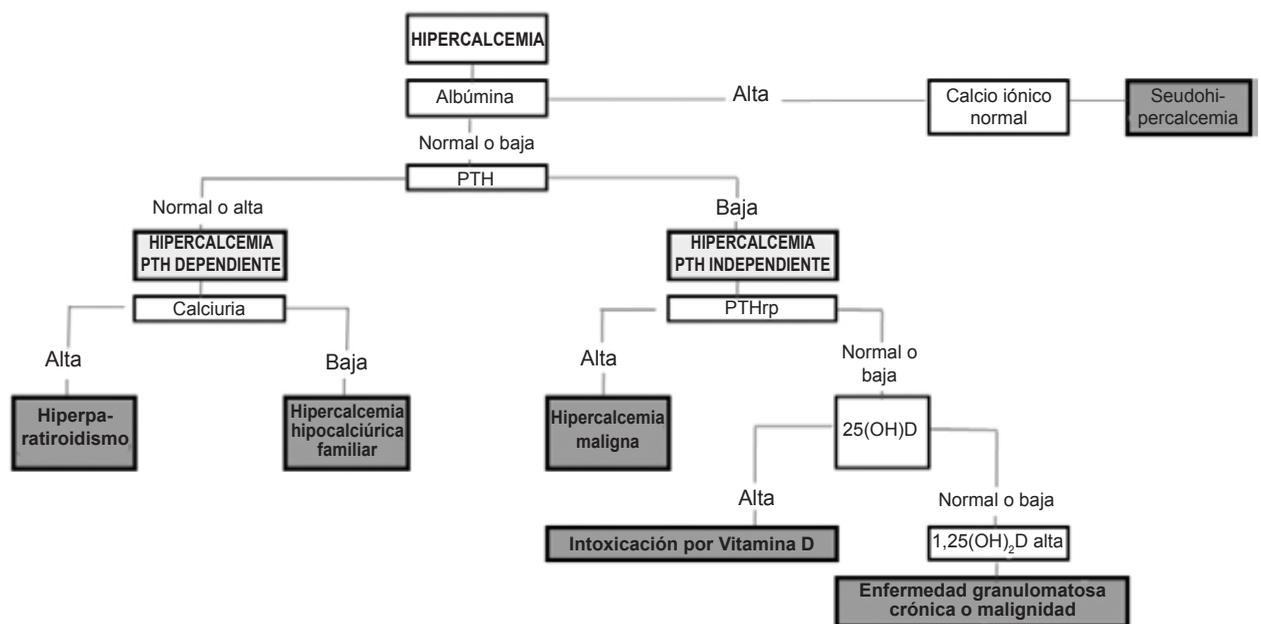
En el período posquirúrgico, la paciente evolucionó con mejoría paulatina de la calcemia y la función renal (Figura 3). Persistió con HTA a pesar de la normocalcemia, por lo que requirió tratamiento prolongado con betabloqueantes y bloqueantes cálcicos. Se otorgó el egreso hospitalario a las 5 semanas de internación.

Para completar el tratamiento, la paciente recibió 3 ciclos de quimioterapia adyuvante con vinblastina, bleomicina y cisplatino, y luego se realizó la ooforectomía derecha. Hoy en día, se encuentra en seguimiento multidisciplinario en nuestro centro.

DISCUSIÓN

La hipercalcemia asociada a disgerminoma es poco frecuente en pediatría. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases PubMed, Lilacs y Cochrane y se encontraron sólo 14 casos notificados.

FIGURA 2. Algoritmo de valoración inicial de hipercalcemia⁷



PTH: parathormona, PTHrp: proteína relacionada con PTH, 25(OH)D: 25-hidroxivitamina-D, 1,25(OH)₂D: 1,25-dihidroxivitamina D. Adaptado de: Lietman S, Germain-Lee E, Levine M. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22(4):508-15.

La hipercalcemia relacionada con tumores puede ser causada por diferentes mecanismos fisiopatológicos, entre los que se encuentran la producción de un péptido similar a la PTH, el aumento de la producción de vitamina D, la producción de PTH por el tumor o la resorción ósea por metástasis.^{4,8,9} El más frecuente es la producción de PTHrP o PTH-like, que genera un aumento del intercambio mineral óseo, de la reabsorción de calcio renal y de la absorción intestinal de calcio por incremento de la actividad de la alfa-1-hidroxilasa. Además, la inmovilización prolongada secundaria a la astenia puede actuar como agravante.

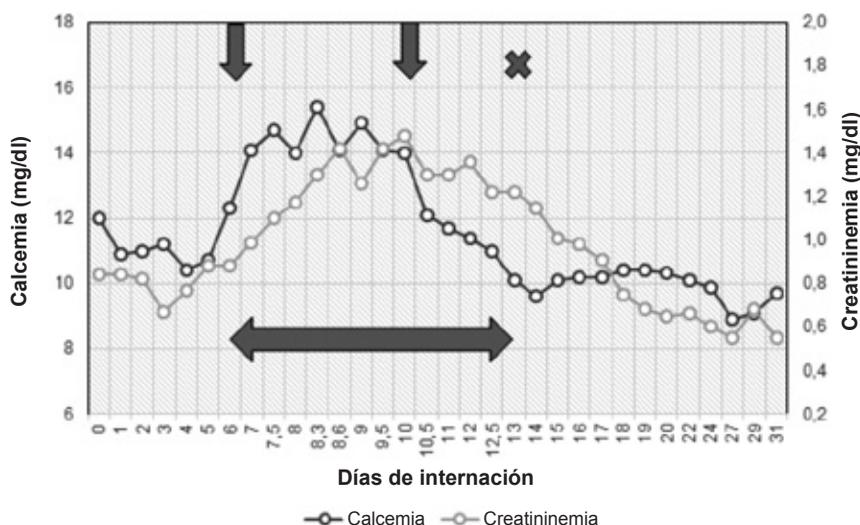
El aumento de la producción de vitamina D activa puede darse como consecuencia de la actividad acelerada de la enzima alfa-1-hidroxilasa en la masa tumoral (por las células neoplásicas y los macrófagos que invaden el tumor) que estimula la conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D, con el consiguiente aumento de la absorción intestinal de calcio y, de esta forma, la calcemia. Un estudio publicado en el *American Journal of Pathology* en 2004 demostró un aumento de hasta 222 veces del ARN mensajero de la alfa-1-hidroxilasa y un aumento de hasta 5 veces los valores de 1,25(OH)₂D en disgerminomas respecto a los tejidos ováricos no tumorales (este

es el mecanismo más probable en nuestro caso).¹⁰ Sin embargo, al no tener disponible en nuestro laboratorio el dosaje de 1,25(OH)₂D y PTHrP, no fue posible establecer con certeza cuál fue el mecanismo principal. Dado que la paciente no presentaba aumento de PTH ni metástasis óseas al momento de la hipercalcemia, estos mecanismos fueron descartados.

El tratamiento habitual de la hipercalcemia incluye como medida inicial la hiperhidratación y la administración de diuréticos del asa como la furosemida, para evitar la sobrecarga de volumen y promover la excreción renal de calcio.^{1,2} Estas medidas deben ser acompañadas por la restricción de calcio y vitamina D en la dieta y suplementos. En el caso presentado, los tratamientos iniciales fueron instaurados bajo monitoreo estricto, ya que la paciente presentaba obstrucción de ambos uréteres por la masa tumoral, deterioro agudo de la función renal e HTA grave de difícil manejo. El aumento de la presión arterial observado en esta paciente fue interpretado como secundario a la hipercalcemia prolongada y compresión renal por la masa tumoral con daño renal agudo.

Cuando las medidas descriptas de primera línea no son efectivas, se deben considerar tratamientos de segunda línea como la administración de corticoides por vía IV

FIGURA 3. Evolución de valores de calcemia y creatininemia durante la internación. La flecha horizontal corresponde al tratamiento con hiperhidratación y furosemida. Las flechas verticales corresponden a las infusiones de pamidronato. La cruz representa la cirugía de resección tumoral



(especialmente en las formas granulomatosas con aumento de vitamina D) y de calcitonina. Esta última actúa sobre los receptores osteoclasticos con efecto antirresortivo, aumenta la excreción renal de calcio y fósforo y estimula la acción de los osteoblastos en forma efectiva, con la desventaja de que su efecto es transitorio, el riesgo de anafilaxia y que actualmente no se encuentra disponible en nuestro país.

Como fármacos de tercera línea se encuentran los bifosfonatos (pamidronato 0,5-1 mg/kg por vía IV) y, en casos refractarios, la diálisis.^{1,2} Los bifosfonatos intravenosos se describen como el tratamiento más efectivo y seguro, ya que impiden la resorción ósea por inhibición de los osteoclastos.

En la paciente del caso clínico presentado, los valores de calcio comenzaron a descender lentamente luego de 72 horas de la infusión, hasta normalizarse luego de la cirugía de resección tumoral, parte fundamental de la estrategia efectiva del tratamiento.¹¹

Para finalizar, resaltamos la importancia del examen físico completo en la detección de masas abdominales y el diagnóstico temprano de hipercalcemia asociada, por su potencial gravedad en el corto y el largo plazo. Es interesante destacar que algunos síntomas, como la astenia y el dolor óseo pueden no ser secundarios a la patología oncológica, sino a los trastornos hidroelectrolíticos asociados.

Ante un paciente con tumoración abdominal e hipercalcemia, se deben instaurar los tratamientos de primera línea y derivar en forma temprana a un centro de alta complejidad para el manejo multidisciplinario y mejorar el pronóstico de la enfermedad. ■

REFERENCIAS

1. Yeste D, Campos A, Fábregas A, Soler L, et al. Patología del metabolismo del calcio. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019; 1:217-37.
2. Gussinyé M, Yeste D, Clemente M, Albisu MA, Carrascosa A. Actitud ante una hipercalcemia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2010; 1(Suppl):81-5.
3. Piura B. Hypercalcemia in malignancies of the female genital tract. *Harefuah*. 2008; 147(3):229-34,277.
4. Hosseini B, Leibl M, Stoffman J, Morris A. Two Cases of Hypercalcemia in Pediatric Ovarian Dysgerminoma. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019; 41(5):660-5.
5. Okoye BO, Harmston C, Buick RG. Dysgerminoma associated with hypercalcemia: A case report. *J Pediatr Surg*. 2001; 36(7):E10.
6. Nourani M, Manera RB. Pediatric ovarian dysgerminoma presenting with hypercalcemia and chronic constipation: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 35(7):e272-3.
7. Lietman S, Germain-Lee E, Levine M. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22(4):508-15.
8. Hibi M, Hara F, Tomishige H, Nishida Y, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalcemia in ovarian dysgerminoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25(1):73-8.
9. Richardson M, Otis C, Sprinz P. Severe malignancy-associated hypercalcemia in dysgerminoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(5):621-3.
10. Evans KN, Taylor H, Zehnder D, Kilby M, et al. Increased expression of 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in dysgerminomas: a novel form of humoral hypercalcemia of malignancy. *Am J Pathol*. 2004; 165(3):807-13.
11. Jawaid W, Solari V, Howell L, Jesudason E. Excision of extensive metastatic dysgerminoma to control refractory hypercalcaemia in a child at high risk for tumour-lysis syndrome. *J Pediatr Surg*. 2011; 46(1):e13-9.