

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO

HIPERCALCEMIA  
HUMORAL  
PARANEOPLASICA

DISCURSO

de Inauguración del Curso Académico de 1989

leído el día 23 de Enero de 1989, por el

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. José María Sánchez Fernández



BILBAO, 1989

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO

**HIPERCALCEMIA  
HUMORAL  
PARANEOPLASICA**

DISCURSO

de Inauguración del Curso Académico de 1989

leído el día 23 de Enero de 1989, por el

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. José María Sánchez Fernández



BILBAO, 1989

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO

**HIPERCALCEMIA  
HUMORAL  
PARANEOPLASICA**

DISCURSO

de Inauguración del Curso Académico de 1989

leído el día 23 de Enero de 1989, por el

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. José María Sánchez Fernández



BILBAO, 1989

DISCURSO INAUGURACION CURSO ACADEMICO 1989, LEIDO  
EL DIA 23 DE ENERO DE 1989, POR EL  
ILMO. SR. PROF. DR. D. JOSE MARIA SANCHEZ FERNANDEZ

*Dedicatoria*

- A mis padres (q.e.p.d.)
- A mi mujer Ana
- A mis hijos Anuska y José Jaime
- A mi maestro el Prof. Jaime Marco,  
y su esposa Maruja
- A mis discípulos y mis enfermos

Excmo. Sr. Presidente.  
Ilustrísimos Sres. Académicos.  
Señoras y señores:

La Hipercalcemia Humoral Neoplásica (HHM) es una manifestación clínica de los llamados síndromes endocrinos paraneoplásicos. Por tanto, me parece necesario en primer lugar definir el Síndrome Paraneoplásico. Con este término se agrupan una serie de manifestaciones clínicas y biológicas que pueden aparecer en la evolución de la enfermedad cancerosa, de tal forma que en algunos casos puede ser el primer síntoma de la neoplasia y en otros en cambio puede significar la confirmación de la curación o por el contrario indicará una recidiva.

El síndrome endocrino paraneoplásico se caracterizará por una singular capacidad de secreción hormonal ectópica por las células que constituyen el tumor. Esta definición implica la existencia de una concentración hormonal en la sangre arterial y venosa que irriga el tumor y por otra parte la posibilidad de obtener hormonas in vitro a partir del cultivo de las células cancerosas (Trotoux, 1).

Desde las primeras referencias acerca de la existencia de unos tumores con capacidad secretora (2 - 4) hasta el momento actual (5 - 10), la aproximación conceptual ha sido bastante confusa comenzando por las diversas denominaciones que han recibido y entre ellas citaremos a las siguientes: Carcinoma indiferenciado, carcinoma de células anaplásicas, carcinoma de células pequeñas, apudoma, tumor carcinoide, carcinoma de células de Kultschitzky, carcinoma neuroendocrino... Según Pearse (11) y otros... estas neoplasias derivan de las células del sistema APUD

(Amine-Precursor Uptake and Decarboxylation system), de tal forma que las células argirófilas de Kultschitzky presentes en la laringe y en el resto de las vías respiratorias humanas y de diversos mamíferos (12 - 13), así como en las glándulas salivares (14), y en la mucosa esofágica (15), e igualmente las células de Merkel situadas en el estrato basal de la epidermis en diversas especies de mamíferos (16), serían el lugar de su asiento inicial.

El diagnóstico histológico se basa en la existencia de células tumorales pequeñas agrupadas en roseta o en formaciones alargadas con escaso citoplasma, núcleo oval alargado hipercromático con una actividad mitótica alta. La confirmación esencial proviene del hallazgo de gránulos intracitoplásmicos de núcleo denso mediante la microscopía electrónica de transmisión, pudiéndose detectar el componente hormonal mediante estudios de inmunohistoquímica. Según estos análisis (17 - 21), se han podido identificar, entre otras, las siguientes sustancias: ACTH, GH (hormona del crecimiento), HCG (gonadotrófica humana coriónica), HPL (lactogen humano placentario), citoqueratina, gastrina, somatostatina, calcitonina, serotonina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, glucagón, NSE (enolasa específica de las neuronas), antígeno carcinoembrionario...

Conceptualmente es importante establecer las diferencias existentes entre este tipo de tumores y los paragangliomas, dado que ambos tienen como característica común la capacidad neuroendocrina, aunque no generan el mismo tipo de hormonas. Por otra parte las diferencias esenciales también se establecen por su origen embriológico dado que las neoplasias de células pequeñas se originan, como ya hemos comentado en las células de Kultschitzky procedentes de la cresta neural, aunque hay autores que creen en un origen endodérmico; a diferencia de los paragangliomas que tienen relación con el sistema paragangliomar no cromafín de cabeza y cuello (ganglios ciliares, yugular, timpánico, laríngeo, carótideo, aórtico y pulmonar), siendo su origen embriológico atribuido a diversos tejidos ya sea a elementos neuroecto-

dérmicos, a endodermo de las bolsas branquiales o mesodermo pericardídeo.

Entre las aspectos clínicos diferenciales destacaremos la gran vascularización de los tumores glómicos que origina profusas hemorragias, en cambio los tumores carcinoides son pobres en vasos, pero su potencial de malignidad es alto ya que generan metástasis en un 65 % de los pacientes por sólo un 24 % en los paragangliomas (22). Por último, con respecto a las diversas hormonas generadas diremos que la serotonina aparece en los 2/3 de los tumores carcinoides e igualmente en la mayoría de los paragangliomas, a diferencia de la calcitonina y el antígeno carcinoembrionario que solamente surgen en los tumores carcinoides (23 - 25).

Entre los diversos síndromes endocrinos paraneoplásicos solamente vamos a analizar uno que ha sido poco estudiado hasta el momento presente y nos referimos a la Hipercalcemia Humoral (HHM).

Gutman y cols. (26), observaron la presencia de hipercalcemia en pacientes afectos de carcinoma de mama o de mieloma múltiple, que posiblemente estaba provocada por la invasión directa del esqueleto por las células carcinomatosas. Albricht (27) describió un paciente con un cáncer renal y una metástasis ósea, en el cual además existía asociada una hipercalcemia e hipofosforemia. Este autor pensó que en el caso de que la hipercalcemia estuviera asociada a la invasión esquelética del tumor, el paciente debería presentar además una hiperfosfatemia, consecuencia de la acción osteolítica del tumor que liberaría Ca y P hacia los espacios extracelulares. No obstante en este caso aparecía una hipofosfatemia lo cual sugirió a Albricht que posiblemente existiría un mecanismo de producción humoral de una parathormona ectópica, recibiendo el cuadro clínico el nombre de hiperparatiroidismo ectópico o pseudohiperparatiroidismo. Pos-

teriormente Lafferty y cols. (28), Omenn y cols. (29), Rodman & Sherwood (30), Stewart y cols. (31) y Stewart (32), entre otros han descrito pacientes con carcinomas epiteliales mamarios, renales, de vejiga urinaria y de ovario que han desarrollado cuadros de hipercalcemia en ausencia de metástasis esqueléticas o en presencia de un número limitado de las mismas. Según Aryan y cols. (33) este cuadro puede aparecer en un 20 % de los pacientes con cánceres de cabeza y cuello.

Por tanto, según esto podemos diferenciar dos cuadros de hipercalcemia: el primero estará vinculado a fenómenos locales de osteólisis y el segundo posiblemente relacionado con la producción de una hormona movilizadora del Ca y P. Seguidamente vamos a estudiar cada uno de ellos, pero previamente haremos un breve recuerdo fisiológico del metabolismo Ca - P.

#### FISIOLOGIA DEL CALCIO

El Ca es un constituyente fundamental de los huesos y dientes en donde se encuentra en forma de hidroxiapatita, el 1 % restante forma parte de los espacios extra e intracelulares humanos, participando de una manera fundamental en la coagulación sanguínea, así como en los fenómenos de despolarización celular (en correlación con los iones Na, K, Mg), por lo que interviene en la regulación de la excitabilidad cardíaca, neuromuscular y en la conducción nerviosa.

El Ca ingresa con los alimentos (leche) y su absorción es un proceso activo que se elabora en el duodeno y en el yeyuno en el que participan la PTH y la vitamina D, viéndose favorecido por la acidez del medio (duodeno), la presencia de lactosa y proteínas. La eliminación se hace por la luz intestinal y por el riñón. La calcemia normal es de 9.5 a 10.5 mgr/100, de la cual más de la mitad está en forma iónica y mantiene un equilibrio perma-

nente con el P ionizado, que recibe el nombre de calcio estato, de tal manera que las variaciones de cualquiera de estos iones repercute sobre el otro y a su vez activa directamente o indirectamente las secreciones de hormonas: paratiroidea, tiroidea, glucocorticoides, tirocalcitonina, así como las vitaminas D y A (Gandarias, 34, 35).

La *parathormona* actúa a tres niveles A) *Renal* a través del sistema *adenilciclasa* y AMP cíclico, con lo cual inhibe la reabsorción de P en el túbulo proximal y facilita su excreción en el distal, de tal manera que permite la fosfatúria, desciende la fosfatemia y aumenta la calcemia. B) *Oseo*, estimulando la reabsorción ósea por el incremento de la actividad osteoclástica, liberando diversas enzimas lisosómicas (hidrolasas ácidas) tales como: la *fosfatasa ácida*, la *hialuronidasa*, la *catepsina* o la *acetilglucosamina*, con lo cual desplaza Ca - P óseo hacia los líquidos orgánicos. C) *Digestivo* favoreciendo la absorción del Ca, necesitando a este nivel de la colaboración de una proteína Ca transportadora, cuya síntesis habrá sido establecida por la vitamina D, como vamos a estudiar seguidamente.

La *Vitamina D*, especialmente la D3, también llamada calciferol (CC), es esencial dentro de los mecanismos homeostáticos Ca/P. Actúa como cofactor de la PTH a nivel óseo incrementando la acción osteolítica de ésta con la consiguiente movilización de Ca y P. A nivel renal favorece la reabsorción de fósforo y por último a nivel intestinal el mecanismo de transporte del Ca está en relación con la liberación de una *ATP-asa-calcio* dependiente, así como a una proteína calcio transportadora (Ca-B-P. *Calcium-binding-protein*).

La *tirocalcitonina* fue descubierta por Copp (36), es una hormona de propiedades hipocalcémicas, por tanto antagonista de la PTH, que se elabora en el hombre en las células parafoliculares o C de la glándula tiroidea. Su secreción aumenta durante



la hipercalcemia y cesa durante la hipocalcemia; por tanto mantiene una regulación cibernética, feed-back de retroalimentación, con la parathormona. Su mecanismo de acción se establece inhibiendo la reabsorción ósea con lo cual impide la liberación del Ca del hueso y provoca la hipocalcemia. A nivel renal aumenta la excreción de Ca y P e inhibe la conversión renal de la 25 oxi. vitamina D en 1.25 hidroxivitamina D, con lo que indirectamente bloquea la absorción intestinal de Ca.

*La hormona tiroidea favorece la reabsorción ósea.*

*Los Glucocorticoides tienen una acción antagonista de la vitamina D.*

*La Vitamina A interviene en el metabolismo óseo alterando el equilibrio osteoblástico-osteoclástico a favor de este último y por tanto elevará la calcemia.*

#### HIPERCALCEMIA POR OSTEOLISIS LOCAL

El mecanismo preciso por el cual las metástasis cancerosas dentro de un hueso provocan su reabsorción todavía no está suficientemente aclarado. Bokman (37) opina que las células metastásicas de un cáncer mamario en un hueso pueden sintetizar y secretar prostaglandinas que son las que activarán a los osteoclastos, no obstante Eilon y Mundy (38) observaron la reabsorción directa del hueso desvitalizado por las células metastásicas del cáncer de mama. En los pacientes afectados de mieloma múltiple se piensa que las células plasmáticas, así como los linfocitos son capaces de segregar un factor de activación osteoclástica (OAF) y prostaglandinas. A este respecto es interesante comentar la capacidad de osteolisis local que presentan determinados procesos pseudotumorales tales como los mucocéles de

los senos paranasales y los quistes dentarios. Sus características osteolíticas posiblemente se encuentren vinculadas con la elaboración de enzimas líticas entre los que citaremos los siguientes: Las prostaglandinas (Klein y Raisz, 39), la prostacina (Ali y cols., 40), los peptidoglicanos (Meikle y cols., 41), la interleukina (Gowen y cols., 42), el factor de necrosis tumoral (Bertolini y cols., 43) y la lipoxigenasa (Meghji y cols., 44). Recientemente Lund y cols. (45) han demostrado en los mucocéles fronto-etmoidales, la presencia de unos elevados niveles de prostaglandina 2, del factor mononuclear y de colagenasa, posiblemente elaborados por el tejido inflamatorio de la cápsula.

#### HIPERCALCEMIA HUMORAL PARANEOPLASICA (HHM)

Siguiendo el concepto de Albright de hiperparatiroidismos ectópico o pseudohiperparatiroidismo, este cuadro bioquímicamente no va a presentar ninguna diferencia con el hiperparatiroidismo primario, dado que en ambos casos aparecerá hipercalcemia, hipofosfatemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia.

Berson & Yallow (46) observaron elevados niveles de parathormona (PTH), determinada por inmunoanálisis, en un grupo de pacientes con carcinomas bronquiales. Sherwood y cols. (47), Buckle y cols. (48), y Melik y cols. (49) también encontraron elevados niveles de PTH en pacientes cancerosos hipercalcémicos, y por tanto seguía tomando cuerpo doctrinal el concepto de hiperparatiroidismo ectópico. No obstante, a medida que progresaron las técnicas de radioinmunoanálisis surgieron dudas acerca de la participación de la parathormona en este proceso. Riggs y cols. (50), Roof y cols. (51), Benson y cols. (52), Powell y cols. (53) encontraron unos niveles normales de PTH en varios pacientes cancerosos con hipercalcemia a pesar de que sus extractos tumorales fueron capaces de reabsorber hueso in vitro. Atkins y cols. (54) con extractos de pacientes afectados de carcino-

ma renal comprobaron in vitro la reabsorción ósea que vincularon a la secreción de prostaglandinas por el tumor.

Un paso más en esta investigación lo significó la determinación por radioinmunoensayo de la excreción renal del AMP cíclico; la cual puede tener dos orígenes. Aproximadamente el 50 % es derivado de la filtración del AMP cíclico plasmático a nivel del glomérulo, siendo por tanto este componente inespecífico. En cambio, la otra mitad se produce en el túbulo proximal por intervención ya sea de la PTH o de la hormona responsable del HHM, actuando sobre un receptor de adenilciclasa. Stewart y cols. (31), Kukreja y cols. (55), y Rude y cols. (56), comprobaron la existencia de un aumento de la excreción del AMP cíclico en pacientes cancerosos hipercalcémicos, pero con niveles de PTH normales. Este hallazgo implicaba que los tumores de los pacientes cancerosos hipercalcémicos que no contenían PTH demostrable por radioinmunoensayo serían capaces de activar la adenilciclasa de las membranas renales y aumentar igualmente la producción del AMP cíclico en los osteoblastos; hechos que fueron comprobados por Stewart y cols. (57) y Rodan y cols. (58).

Por tanto estas observaciones llevaron al convencimiento de que la producción de una Hipercalcemia Humoral Neoplásica (HHM), estaría vinculada a una substancia distinta a la PTH pero que debería actuar sobre las células dianas de dicha hormona.

Merendino y cols. (59), encontraron en cultivos de células epiteliales humanas normales una proteína de propiedades similares a la PTH. Este hallazgo implicaba que las células epiteliales normales podrían presentar una función para o autocrina que en circunstancias patológicas provocarían el síndrome HHM.

Martín y cols. (60, 61) en un paciente hipercalcémico con un carcinoma escamoso pulmonar comprobaron que el cultivo tu-

moral producía una hormona parecida a la PTH y que además tenía actividad estimulante de la adenilciclasa. Por otra parte, las observaciones de Kukreja y cols. (55) en pacientes normocalcémicos pero con carcinomas bronquiales en los que aparece un aumento de la excreción renal de AMP cíclico, sugieren que la producción de una proteína similar a la PTH puede aparecer en los cánceres de estirpe epitelial y los pacientes presentarán hipercalcemia solamente cuando los mecanismos homeostáticos fueran desbordados o cuando concomitantemente surgieran otros factores que contribuyeran a la hipercalcemia.

#### HIPERCALCEMIA DE ETIOLOGIAS DIVERSAS

Existen otros diversos cuadros clínicos que pueden originar hipercalcemias, por este motivo nos parece el momento oportuno hablar de sus mecanismos fisiopatológicos, siguiendo la clasificación de Levine y Kleeman (62), los cuales consideran los siguientes apartados: A) Hiperparatiroidismo secundario renal (osteodistrofia renal). B) Endocrinopatías no paratiroideas. C) Tóxicas. D) Granulomas. E) Causas diversas.

A) *Hiperparatiroidismo secundario o renal.* Puede aparecer en el transcurso de una insuficiencia renal aguda o crónica que provoque una menor filtración glomerular con acidosis, retención de nitrógeno no protéico, incapacidad para la filtración del fósforo, con lo que sus consecuencias iniciales serían la hiperfosfatemia, hipocalcemia y un estímulo de la PTH que no podrá actuar a nivel renal, puesto que se filtra poco a través del glomérulo enfermo, pero sí lo hará a nivel óseo aumentando su reabsorción formando quistes óseos e incluso fracturas e incrementando posteriormente la actividad osteoblástica con aumento de la fosfatasa alcalina e incluso del Ca en el suero. Por otra parte existen niveles bajos de vitamina D con lo cual la absorción intestinal de Ca es muy poco efectiva.

B) *Endocrinopatías no paratiroides*. 1. *El Hipertiroidismo*, dado que la hormona tiroidea dinamiza el metabolismo óseo favoreciendo la reabsorción ósea con lo que puede surgir hipercalcemia e hipercalcúria, hiperfosfatemia existiendo niveles bajos de PTH y de vitamina D. 2. *En el Hipotiroidismo* el esqueleto puede quedar metabólicamente inactivo y se puede originar una hipercalcemia postprandial que desaparece con el ayuno. 3. *En la Insuficiencia suprarrenal* existe un déficit de glucocorticoides que entre otras actividades tiene la acción de frenar la actividad de la vitamina D, fundamental en la reabsorción intestinal del Ca, y además favorecen la reabsorción ósea y la excreción renal del Ca que evidentemente conduce a la hipercalcemia. 4. *El Feocromocitoma*, el cual puede estimular la acción de la PTH que induce a la hipercalcemia.

C) *Tóxicas*. 1. *La Hipervitaminosis D*. La administración excesiva de esta vitamina motivada por su utilización en el tratamiento de la alergia, tuberculosis o en la osteoporosis, provoca un aumento de la absorción intestinal de Ca y también un incremento de la reabsorción ósea, cuyas consecuencias bioquímicas son la hipercalcúria precediendo a la hipercalcemia con una fosfatemia y un PTH normales. 2. *La Hipervitaminosis A*. Esta vitamina en cantidades excesivas activa el metabolismo osteoclástico con lo cual eleva la calcemia. 3. *Síndrome de leche y alcalinos*. Este síndrome data de la época en la cual se administraban dietas con gran cantidad de leche y alcalinos como tratamiento del úlcus gastro-duodenal. En estas circunstancias la alcalosis impide la absorción intestinal de Ca y favorece su reabsorción renal lo que determina la hipercalcemia y una azotemia progresiva. 4. *Diuréticos tiazídicos*. Pueden promover la hipercalcemia al aumentar la reabsorción tubular de Ca, aunque también pueden actuar por un mecanismo desconocido sobre la reabsorción ósea. 5. *Tratamiento con Litio*. Parece ser que este elemento actúa sobre la célula paratiroidea alterando su mecanismo calcio-tático con lo cual se precisará un nivel más alto de Ca libre para que se active la PTH.

D. *Enfermedades Granulomatosas*. Las enfermedades cuyo modelo histopatológico se rige por una lesión granulomatosa (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, silicosis...), en la cual predominan los monocitos, dado que éstos generan una cantidad excesiva de 1.25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, con lo cual existe una tendencia a la hipercalcemia.

E. *Causas diversas*. 1. *Hipercalcemia familiar*. Es un proceso poco frecuente que se transmite de forma autosómica dominante. Se caracteriza por una excreción urinaria muy baja de Ca, estando los niveles de PTH normales o discretamente elevados. No se conoce por tanto cual es su fisiopatología y se especula sobre la posibilidad de que exista un trastorno del metabolismo óseo que haría que el equilibrio Ca/P se estableciera con un umbral más alto de Ca. 2. *La inmovilización prolongada* de un enfermo inhibe la actividad osteoblástica del hueso pero conserva la osteoclástica con lo cual se produce una pérdida constante de Ca que pasa a la sangre. 3. *Dieta con aporte excesivo de Ca* (+ de 3 gr./día).

*CUADRO CLINICO*.—Suele ser de aparición súbita y está motivado esencialmente por la hipercalcemia, cuya consecuencia inmediata es la disminución de la excitabilidad neuromuscular por la elevación del potencial de umbral. Entre otras citaremos las manifestaciones clínicas siguientes (De Castro, 63):

*Digestivas*. Anorexia, náuseas, vómitos y estreñimiento por hipotonía gastrointestinal. Un cuadro de úlcus gastroduodenal por aumento de la secreción de gastrina y una pancreatitis aguda como consecuencia de la activación del tripsinógeno por el Ca.

*Neuromusculares*. Consistentes en debilidad e hipotonía muscular, además de lesiones mentales que pueden expresarse con apatía, confusión, delirio y coma.

*Renales.* En la etapa inicial surge un cuadro de insuficiencia renal aguda provocada por la vasoconstricción. En el supuesto de que persistiera la enfermedad podría originarse una nefrolitiasis a consecuencia de la hipercalcemia, y más tarde una nefrocalcinosis difusa que podría afectar a ambos riñones cuyo resultado sería un cuadro de insuficiencia cardio-renal.

*Cardio-Vasculares.* Alteraciones del ritmo cardíaco que se expresan en el E.C.G. por acortamiento del espacio QT. También puede surgir una hipertensión arterial por arterioconstricción y aumento de la resistencia periférica por depósito de calcio en la túnica media arterial.

## BIOQUÍMICA Y EXPLORACION FUNCIONAL

Los datos bioquímicos y funcionales van a ser trascendentes a la hora de establecer un diagnóstico diferencial, que no obstante por otra parte se basará en otros hallazgos clínicos, que comentaremos posteriormente. La Hipercalcemia Humoral Neoplásica (HHM), y el Hiperparatiroidismo primario (HPT), tiene de común la hipercalcemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e hipofosfatemia y un aumento de la fosfatasa alcalina sérica. En cambio se diferencian en que las cifras de parathormona sérica (PTH), y de 1,25 dihidroxivitamina D, así como la excreción urinaria del AMP cíclico están elevadas en el Hiperparatiroidismo primario (HPT), a diferencia de la Hipercalcemia Humoral Neoplásica (HHM), en la cual solamente aparece aumentada la excreción urinaria del AMP cíclico. La Hipercalcemia local osteolítica se caracteriza por hipercalcemia, hipercalcemia y una disminución urinaria del AMP cíclico, estando normales las cifras de PTH y de 1,25 dihidroxivitamina D. Además de estos datos que consideramos como los más importantes, existen otras numerosas pruebas funcionales (Farreras-Rozman, 64), que investigan el metabolismo Ca-P como son: El test de hipercalcemia

de Howard, Hopkins y Conner, la prueba del Ca radiactivo, el test del estroncio intravenoso, el test de la cortisona, el estudio del ritmo circadiano de la excreción de fosfato, la prueba de la infusión de Ca... Solamente vamos a comentar los tres últimos por su fácil aplicación clínica. *El test de la cortisona* es de gran valor en las hipercalcemias dependientes de las enfermedades granulomatosas, ya que en estos casos la calcemia se normaliza después de 4 días de la administración de 200 a 400 mgs. de cortisona, lo que no sucede nunca en el hiperparatiroidismo. *El test del ritmo circadiano* de la excreción de fosfato suele ser inverso a la secreción de cortisona y sus valores más bajos se obtienen entre las 8 y las 12 h. de la mañana y los más elevados entre las 4 p.m. y las 4 a.m. En el hiperparatiroidismo la hipercalcemia se mantiene al mismo nivel durante todo el día. *La prueba de la infusión de Calcio* pretende desconectar la acción de la PTH aumentando el nivel de Ca en el suero. Para lo cual se administra una infusión de Ca (12.5 mg./Kg. peso) por vía intravenosa en un corto espacio de tiempo (4 horas), y se deberá observar una menor excreción urinaria de P con aumento de la fosfatemia en condiciones normales de funcionamiento de las paratiroides, pero en cambio si existiera un hiperparatiroidismo solamente aparecerá un ligero aumento del P en suero sin variación en la excreción urinaria.

*DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.* Es muy importante establecer en un paciente canceroso que además presenta una hipercalcemia, un diagnóstico diferencial con otras numerosas causas que pueden provocar dicha hipercalcemia, puesto que puede suceder que éstas surjan coetáneamente en el transcurso del proceso canceroso agravando la hipercalcemia; por ejemplo en el caso de que fuera necesario administrar la tiazida como diurético, se podría provocar una hipercalcemia por bloqueo de la excreción renal de este ión, igualmente el aumento del Ca podría estar motivado por la alimentación oral con grandes aportes de Ca (+ de 3 gr./día).

En el diagnóstico diferencial la evolución de la historia clínica es sumamente importante ya que la HHM se caracteriza por su rápida instauración que provoca la brusca aparición de la sintomatología que ya hemos mencionado previamente; en cambio la hipercalcemia del Hiperparatiroidismo es de evolución lenta y progresiva y entre otros datos clínicos la nefrolitiasis sugiere la presencia de una hipercalcemia crónica. Por otra parte, entre los antecedentes del paciente se deberá investigar sobre la posible existencia de una inmovilización prolongada, en el caso de una fractura, o en la ingestión de cantidades excesivas de Ca, leche, alcalinos, Vitaminas A-D, diuréticos, Litio, enfermedades granulomatosas, síndromes endocrinos no paratiroides, presencia de nefropatías...; es decir todos aquellos cuadros clínicos que hemos comentado precedentemente que podrían dar lugar a una hipercalcemia no neoplásica.

*Exploración Física* del paciente, en el que se sospeche la posibilidad de un cuadro de HHM, se debe de orientar con un particular énfasis en el examen de cabeza, cuello, mama, riñón, bazo, hígado, ovarios y resto del aparato genital femenino para determinar una neoplasia en cualquiera de estas zonas.

*Hallazgos radiológicos.* En el Hiperparatiroidismo primario el hallazgo básico son las imágenes de osteoporosis generalizada (enfermedad ósea de V. Recklinghausen) que a nivel del cráneo se expresan por una descalcificación difusa, tipo sal y pimienta, pudiendo aparecer a nivel del maxilar superior un tumor de células gigantes «epulis», e igualmente puede comprobarse la ausencia de lámina dura alrededor de los dientes en ambos maxilares. La desmineralización puede también afectar a la columna vertebral existiendo un aplastamiento central de los cuerpos vertebrales. En las extremidades suelen aparecer imágenes lacunares con quistes óseos y focos de reabsorción subperióstica en especial a nivel de las falanges de las manos que ofrecen una mayor flexibilidad, y pueden ser asiento de fracturas patológicas. Las imágenes radiológicas y gammagráficas de las metástasis

óseas de las diversas neoplasias de cabeza/cuello, renales, mamarias... pueden aparecer como lesiones osteolíticas más o menos extensas, o como zonas de mayor captación, pero sin ninguna otra característica radiológica, o gammagráfica precisa. Por otra parte puede ocurrir que un estudio radiológico o gammagráfico normal sea compatible con un cuadro de HHM o con un mieloma múltiple.

*Hallazgos Bioquímicos y Funcionales.* Son trascendentales en el diagnóstico diferencial y por tanto nos remitimos al apartado precedente, en el cual hemos tratado este aspecto con detenimiento, no obstante mencionaremos aquí otros datos como son la presencia de la proteína Bence/Jones en la orina, característica del mieloma múltiple o el aumento de las gammaglobulinas séricas que suele aparecer en la sarcoidosis.

## TRATAMIENTO

La pauta terapéutica a seguir en un cuadro de HHM requiere unas premisas que son las siguientes: 1. Eliminar o reducir el tumor primario. 2. Aumentar la excreción renal de Ca. 3. Reducir las pérdidas esqueléticas de Ca.

1. *La eliminación o reducción del tumor primario* se establecerá siguiendo unos protocolos en los cuales se evalúen las respuestas del tumor frente a la radioterapia, cirugía o quimioterapia aisladamente o mediante una terapéutica combinada de los agentes mencionados.

2. *Aumentar la excreción renal de Ca* mediante la administración de una infusión de suero salino fisiológico a una dosis de 200/300 c.c. por hora, la cual aumenta la filtración glomerular del Ca y favorece su excreción a nivel de la nefrona proximal.

Por otra parte la administración de furosemida inhibe la reabsorción de Ca en el asa ascendente de Henle y por tanto favorece su excreción. Dentro de este apartado mencionaremos la diálisis que también es muy efectiva para descender la hipercalcemia.

3. *Inhibición de la reabsorción ósea.* Para lo cual, en primer lugar trataremos de *movilizar* lo antes posible a los pacientes cancerosos que yacen encamados a consecuencia del dolor, la inanición o la terapia sedativa. *La terapia con Fósforo* es muy efectiva al reducir el Ca sanguíneo inhibiendo la osteoclasia y estimulando los osteoblastos. *Los inhibidores de las síntesis de prostaglandina* como la aspirina o la indometacina se administrarán en pacientes moderadamente hipercalcémicos y en los cuales otros tipos de terapia están contraindicados. Los *glucocorticoides* en estos casos actuarán favoreciendo la lisis tumoral, inhibiendo la síntesis del factor OAF y de la prostaglandina. *La calcitonina* provoca un descenso rápido de la calcemia, no obstante sus efectos son transitorios y poco duraderos. Se ha sugerido su asociación con glucocorticoides con objeto de potenciar su efecto. *La plicamicina o mitramicina* es un fármaco antineoplásico que inhibe la síntesis de RNA y frena la acción de los osteoclastos y además impide la absorción intestinal de Ca.

Para terminar, quiero decir que, con este discurso he pretendido realizar una puesta al día de este interesante problema clínico como es la Hipercalcemia Humoral Paraneoplásica, con objeto de tratar de avanzar en nuestros conocimientos acerca del terrible problema que es el Cáncer.

Muchas gracias por su atención.

He dicho.

## BIBLIOGRAFIA

1. Trotoux, J. Les syndromes paranéoplasiques en O.R.L. *En-cycl. Med. Chir. Paris O.R.L.* 20948 A-10, 4. 1981.
2. Merling. 1808. Citado por Martín, R. G. (5).
3. Langhans. 1867. Citado por Martín (5).
4. Oberndorfer, S. Carcinoid tumoren des Dunndarms. *Z. Path.* 1: 426-432. 1907.
5. Martín, R. G. Management of carcinoid tumors. *Cáncer.* 26: 547-551. 1970.
6. Ferlito, A. Diagnosis and treatment of small cell carcinoma of the larynx: a critical review. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 95: 590-600. 1986.
7. Ferlito, A.; Friedmann, I., and Goldman, N. C. Primary carcinoid tumor of the larynx. *O.R.L.* 50: 129-149. 1988.
8. Friedmann, I. *Systemic Pathology. Vol. 1, Nose, Throat, and Ears.* pp. 231-237 (ed. Churchill Livingstone. London). 1986.
9. Arnold, W. J.; Laissue, J. A.; Friedmann, I., and Naumann, H. H. *Diseases of the Head and neck.* pp. 1.11-1.13 (ed. Thieme Verlag. New York). 1987.
10. Kleinsasser, O. Neuroendokrine Tumoren. *En Tumoren des Larynx und des Hypopharynx.* pp. 296-308 (ed. G. Thieme Verlag. Stuttgart. New York). 1987.
11. Pearse, A. G. The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol. A.* 9: 27-42. 1974.
12. Ewen, S. W. B.; Bussolati, G.; Pearse, A. G. E. Uptake of L-dopa and L-5-hydroxytryptophan by endocrine-like cells in the rat larynx. *Histochem. J.* 4: 103-110. 1972.

13. Pesce, C.; Tobia-Gallelli, F.; Toncini, C. APUD cells of the larynx: *Acta Otolaryng (Stockh)*. 98: 158-162. 1984.
14. Bribiesca, L.; Ramos, M. M.; Horta, R. F.; Vivar, G. Células del sistema APUD en glándulas salivares. *Patología*. 16: 253-269. 1978.
15. Tateishi, R.; Tanigichi, H.; Wada, A.; Horai, T.; Tanigichi, K. Argrophil cells and melanocytes in esophageal mucosa. *Arch Pathol*. 88: 87-89. 1974.
16. Zakzouk, M. S.; Ramsay, A. D.; Buchanan, G. Merkel cell tumor of the skin. *J. Laryng*. 100: 561-572. 1986.
17. Sweeney, E. C.; McDonnell, L.; O'Brien, C. Medullary carcinoma of the thyroid presenting as tumors of the pharynx and larynx. *Histopathology*. 5: 263-275. 1981.
18. Paladugu, R. R.; Nathwani, B. N.; Goodstein, J.; Dardi, L. E.; Memoli, V. E.; Gould, V. E. Carcinoma of the larynx with mucosubstance production and neuroendocrine differentiation: An ultrastructural and immunohistochemical study. *Cáncer*. 49: 343-349. 1982.
19. Cefis, F.; Cattanei, M.; Carnevale-Ricci, P. M.; Frigerio, B.; Usellini, L.; Capella, C. Primary polypeptide hormones and mucin-producing malignant carcinoma of the larynx. *Ultrastruct. Pathol*. 5: 45-53. 1983.
20. Woodruff, J. M.; Huyos, A. G.; Erlandson, R. A.; Shah, J. P.; Gerold, F. P. Neuroendocrine carcinomas of the larynx. A study of two types, one of which mimics thyroid medullary carcinoma. *Am. J. Sur Pathol*. 9: 771-790. 1985.
21. Porto, D. P.; Wick, M. R.; Ewing, S. L.; Adams, G. L. Neuroendocrine carcinoma of the larynx. *Am. J. Otolaryng*. 9: 97-104. 1987.
22. Konowitz, P. M.; Lawson, W.; Som, P. M.; Urken, M. L.; Breakstone, B. A.; Biller, H. F. Laryngeal paraganglioma update on diagnosis and treatment. *Laryngoscope* 98: 40-49. 1988.

23. Feldman, J. M. Detección y tratamiento de los tumores carcinoides. *Hos. Prac. (ed. Español)*, vol. 3.8: pp. 67-79. 1988.
24. Warren, W. H.; Caldarelli, D. D.; Lee, I. Neuroendocrine markers in paragangliomas of the head and neck. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 94: 555-559. 1985.
25. Gould, V. E.; Banner, B. F.; Baerwaldt, M. Neuroendocrine neoplasm in unusual primary sites. *Diag. Histopathol*. 4: 263-277. 1981.
26. Gutman y cols. 1936. Citado por Stewart, A. F. 1985.
27. Albright, F. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 27401). *New Engl. J. Med*. 225: 789-791. 1941.
28. Lafferty, F. W. 1966. Citado por Stewart, A. F. 1985.
29. Omenn, G. S. y cols. 1969. Citado por Stewart 1985.
30. Rodman, J. S.; Sherwood, L. M. In Metabolic bone disease, vol. 2 (eds. L. V. Avioli & S. M. Krane) pp. 247. Academic Press. New York. 1978.
31. Stewart, A. F.; Horst, R.; Deftos, L. J.; Cadman, E. C.; Lang, R.; Broadus, A. E. Biochemical evaluation of patients with cancer associated hypercalcemia. Evidence for humoral and non humoral groups. *New Englan. J. Med*. 303: 1377-1381. 1980.
32. Stewart, A. F. Malignancy associated hypercalcemia. Mechanisms and management. En «Head and Neck Cancer» (ed. R. Wittes), pp. 81-92, J. Willey & Sons. New York-Brisbane. 1985.
33. Aryian, S. y cols. Citados por Stewart, A. F. 1985.
34. Gandarias, J. M. Fisiología de las glándulas Paratiroides. En «Fisiología especial aplicada», pp. 509-528 (VII ed. Ed. Científico Med. Barcelona). 1980.
35. Gandarias, J. M.; Hallet, D. Calcium homeostasis. En «Medical english for the health sciences, pp. 101-106 (Ed. MacGraw-Hill) New York. 1988.



36. Copp, 1961. Citado por Stewart, A. F. 1985 y Gandarias 1980.
37. Bokman, R. S. 1980. Citado por Stewart, A. F. 1985.
38. Eilon, G.; Mundy, G. R. 1978. Citado por Stewart, A. F. 1985.
39. Klein, D. C.; Raisz, L. G. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinol.* 86: 1436-1440. 1970.
40. Ali, N. N.; Auger, D. W.; Bennett, A.; Edwards, D. A.; Harris, M. Effect of prostacyclin and its breakdown product 6-oxo-PGF-1a on bone resorption in vitro. *En. Prostacyclin* (eds. Vane, J. R.; Bergstrom, S.), pp. 179-185, Raven Press. New York. 1979.
41. Meikle, M. C.; Gower, M.; Reynolds, J. J. Effects of streptococcal cell wall components on bone metabolism in vivo *Cal. Tissue Int.* 34: pp. 350-364. 1982.
42. Gowen, M.; Wood, D. D.; Ihrle, E. J.; McGuire, M. K. B.; Russell, R. G. G. An interleukin-1-like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature.* 306: 378-380. 1983.
43. Bertolini, D. R.; Nedwin, G. E.; Bringman, T. S.; Smith, D. D.; Murdy, G. R. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature.* 319: 516-518. 1986.
44. Meghji, S.; Scutt, A.; Harvey, W. Stimulation of bone resorption by lipoxigenase products in vitro *J. Dent Res.* 1987.
45. Lund, V. J.; Harvey, W.; Meghji, S.; Harris, M. Prostaglandin synthesis in the pathogenesis of fronto-ethmoidal mucoceles. *Acta otolaryngol (Stockh.).* 106: 145-151. 1988.
46. Berson, S. A.; Yalow, R. S. Parathyroid hormone in plasma adenomatous hyperparathyroidism, uremia and bronchogenic sarcoma. *Science.* 154: 907-909. 1966.
47. Sherwood, L. M.; O'Riordan, J. L. H.; Aurbach, G. D. Production of parathyroid hormone by non parathyroid tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27: 140-146. 1967.
48. Buckle, R. M.; McMillan, M.; Mallison, C. Ectopic secretion of parathyroid hormone by a renal adenocarcinoma in a patient with hypercalcemia. *Br. Med. J. IV:* 724-726. 1970.
49. Melick, R. A.; Martin, T. J.; Hicks, R. A. Parathyroid hormone production and malignancy. *Br. Med. J. I:* 204-206. 1972.
50. Riggs, B. L.; Arnaud, C. D.; Reynolds, J. C.; Smith, L. H. Immunological differentiation of primary hyperparathyroidism from hyperparathyroidism, due to non parathyroid cancer. *J. Clin. Invest.* 50: 2079-2083. 1971.
51. Roof, B. S.; Carpenter, B.; Fink, D. J.; Gordan, G. S. Some thoughts on the nature of ectopic parathyroid hormones. *Am. J. Med.* 50: 686-691. 1971.
52. Benson, R. C.; Riggs, B. L.; Pickard, B. M.; Arnaud, C. D. Immunoreactive forms of circulating parathyroid hormone in primary and ectopic hyperparathyroidism, *J. Clin. Invest.* 54: 175-181. 1974.
53. Powell, D.; Singer, F. R.; Murray, T. M.; Minkin, C.; Potts, J. T. Non parathyroid humoral hypercalcemia in patients with neoplastic disease. *New Engl. J. Med.* 289: 176-181. 1973.
54. Atkins, D.; Ibbotson, K. J.; Hillier, K.; Hunt, N. H.; Hammonds, J. C.; Martin, T. J. Secretion of prostaglandins as bone resorbing agents by renal cortical carcinoma in culture. *Br. J. Cancer.* 36: 601-607. 1977.
55. Kukreja, S. C.; Shermerdiak, W. P.; Lad, T. E., Johnson, P. A. Elevated nephrogenous cyclic AMP with normal serum parathyroid hormone levels in patients with lung cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 167-169. 1980.
56. Rude, R. K.; Sharp, C. F.; Fredericks, R. S. Urinary and nephrogenous adenosine 3,5 monophosphate in the hypercalcemia of malignancy. *J. Clin. Invest.* 52: 765-771. 1981.

57. Stewart, A. F.; Insogna, K. L.; Goltzman, D.; Broadus, A. E. Identification of adenylate cyclase stimulating activity in extracts of tumors from patients with humoral hypercalcemia of malignancy. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 80: 1454-1458. 1983.
58. Rodan, S. B.; Insogna, K. L.; Vignery, A.-M. C. Factors associated with humoral hypercalcemia of malignancy stimulate adenylate cyclase in osteoblastic cells. *J. Clin. Invest.* 72: 1511-1515. 1983.
59. Merendino, T. J.; Insogna, K. L.; Milstone, L. M. A. Parathyroid hormone-like protein from cultured human keratinocytes. *Science.* 231: 388-390. 1986.
60. Martín, T. J.; Ng, K. W.; Partridge, N. C.; Livesey, S. A. Hormonal influences on bone cells. *Methods Enzymol.* 145: 324-335. 1987.
61. Martín, T. J. Humoral hypercalcemia of malignancy. *Bone & Mineral.* 4: 83-89. 1988.
62. Levine, M. M.; Kleeman, Ch. R. Hipercalcemia: fisiopatología y tratamiento. *Hosp. Prac.* (ed. español) 3, n.º 2: pp. 7-23. 1988.
63. De Castro, S. Fisiopatología de las paratiroides, del calcio, del fósforo y del magnesio. En «Manual de Patología general», pp. 415-424 (ed. L. Cervantes). Salamanca. 1987.
64. Farreras, P.; Rozman, C. Enfermedades de las glándulas paratiroides y de las células ultimobranquiales. En «Medicina Interna», tomo II, pp. 707-721 (8.ª ed. E. Marín). Barcelona. 1975.

Bilbao, diciembre 1988.

Discurso inauguración Curso Académico 1989, leído el día 23 de enero de 1989, por el Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. José María Sánchez Fernández.