



CASUÍSTICAS / Case Reports

HIPERCALCEMIA ASOCIADA A GRANULOMA POR CUERPO EXTRAÑO EN PACIENTE CON HIV

Magdalena Rey,¹ María Pía Lozano,¹ María Paz Martínez,¹ María Josefina Bomarito,¹ María Josefina Pozzo,^{1*} Gabriel Casas,² Manuel Canalis.³

1. Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Alemán. 2. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Alemán. 3. Servicio de Nefrología, Hospital Alemán. Buenos Aires

Resumen

La hipercalcemia secundaria a la formación de granulomas es una entidad poco frecuente. Se describen causas infecciosas y no infecciosas relacionadas con la formación de granulomas productores de 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D). La enfermedad granulomatosa más frecuentemente asociada a hipercalcemia es la sarcoidosis. Las infecciones por micobacterias (tuberculosis, entre otras) también son causa conocida de hipercalcemia por granuloma. Ciertas entidades más raras, como los granulomas por cuerpo extraño, pueden dar lugar a hipercalcemia por el mismo mecanismo. En este artículo informamos acerca de una paciente HIV positiva de 38 años, con carga viral negativa, sin antecedentes de enfermedades oportunistas, que se presentó con hipercalcemia severa. Se descartó en primera instancia enfermedad infecciosa o tumoral. El hallazgo de 1,25(OH)₂D aumentada acompañada de parathormona (PTH) suprimida sugirió la presencia de hipercalcemia por granuloma. La utilización de tomografía computarizada

por emisión de positrones (PET-TC) permitió la localización de tejido hipermetabólico en glúteos. Posteriormente, la biopsia de dicha región confirmó el diagnóstico de granuloma por cuerpo extraño, secundario a inyección de polimetilmetacrilato.

Palabras clave: hipercalcemia, PTH, HIV.

Summary

HYPERCALCEMIA ASSOCIATED WITH FOREIGN BODY GRANULOMA IN A PATIENT WITH HIV

Granulomatous diseases, such as sarcoidosis, tuberculosis, have been associated with parathyroid-independent hypercalcemia. The unifying mechanism is attributed to elevated extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1 α hydroxylase (1 α -hydroxylase) activity in tissue macrophages, leading to increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D level. Foreign material introduced into human body may elicit a granulomatous reaction with hypercalcemia.

* Correo electrónico: mjpozzo@fibertel.com.ar

We report a 38-year-old HIV-infected woman who initially presented with severe hypercalcemia. She was under antiretroviral treatment with no opportunistic infections. Initial search for a malignant or infectious process yielded no diagnosis, but elevated 1,25-dihydroxyvitamin D level, in the setting of suppressed PTH, suggested the presence of excessive 1 α -hydroxylase activity. PET-TC localized hypermetabolic lesions in both buttocks and finally biopsy confirmed granulomatous foreign reaction due to injections of polymethylmethacrylate.

Key words: hypercalcemia, PTH, HIV.

Introducción

La hipercalcemia puede clasificarse para su estudio en: 1) asociada a hipersecreción de PTH (hiperparatiroidismo primario) y 2) independiente de la acción de esta (hipercalcemia tumoral, enfermedades granulomatosas). La sarcoidosis y otras granulomatosis producen hipercalcemia por aumento de la producción de 1,25(OH)₂D extrarrenal. Asimismo, la inyección de sustancias como la silicona con fines estéticos puede producir formación de granulomas que raramente causan hipercalcemia.

En este artículo se describe el caso de una paciente HIV con hipercalcemia mediada por 1,25(OH)₂D.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 38 años, con diagnóstico de HIV, en tratamiento con antirretrovirales y carga viral negativa. No presentaba antecedentes de enfermedad oportunista.

Al rotar el tratamiento a tenofovir, atazanavir y ritonavir, la paciente no concurre a los controles posteriores y presenta siete meses más tarde hipertensión arterial y deterioro de la función renal. Se asume toxicidad por tenofovir, razón por la cual se suspende dicha droga.

Dos meses más tarde se detecta hipercalcemia y se observa persistencia de la falla renal,

por lo que se decide su internación. Refiere consumo de diuréticos con fines estéticos, realización de actividad física diaria y alimentación ovolactovegetariana.

Cuadro clínico: se hallaba asintomática y al examen físico se observaba buen estado general, índice de masa corporal: 21, piel bronceada y atrofia de tejido celular subcutáneo en miembros inferiores con predominio de muslos.

Laboratorio basal: calcemia: 15,9 mg/dl (8,4-10,2), calciuria: 945 mg/24 (h 300), clearance de creatinina 19 ml/min (60-100), PTH 10,5 pg/ml (15-65), 25OHD: 34,5 ng/ml (20-40). Ausencia de parámetros de laboratorio sugestivos de infección.

Por detectarse hipercalcemia independiente de PTH se solicitó niveles séricos de 1,25(OH)₂D y se realizaron estudios complementarios (tomografía computarizada [TC] de tórax, abdomen y pelvis) en busca de procesos granulomatosos (infecciones, sarcoidosis) o tumorales, cuyos resultados fueron negativos.

Responde favorablemente al tratamiento (hidratación intravenosa y calcitonina) con descenso de la calcemia y la paciente no vuelve a la consulta. Dos meses más tarde presenta un nuevo episodio de hipercalcemia (Cas 15 mg/dl). Se indica pamidronato 30 mg por vía intravenosa con lo que se logra el descenso transitorio de la calcemia.

Se recibe el resultado bioquímico de 1,25(OH)₂D: 94 pg/ml (18-60). Se interpreta el cuadro como hipercalcemia mediada por calcitriol.

Habiéndose descartado las causas más frecuentes de este tipo de hipercalcemia ya mencionadas, se sospecha hipercalcemia por granulomas por cuerpo extraño debido a que la paciente refiere colocación de prótesis mamarias de siliconas. Se realiza prueba terapéutica con 40 mg de metilprednisona durante 5 días consecutivos que resulta po-



sitiva, lográndose normalización de la calcemia, por lo que inicia tratamiento crónico con corticoides.

Se indica tomografía por emisión de positrones [PET-TC] con el fin de localizar los granu-

lomas y se observan múltiples procesos ovoideos hipermetabólicos de densidad sólida en celular subcutáneo de glúteos con predominio izquierdo y ausencia de captación mamaria (Figura 1).



Figura 1. PET-TC. Se observan múltiples procesos hipermetabólicos en ambos glúteos que permitieron localizar los granulomas.

Se vuelve a interrogar a la paciente, quien refiere haber realizado tratamiento con inyecciones de metacrilato en glúteos; entonces se evidencian por palpación múltiples zonas induradas a nivel de ambos glúteos y región posterior de los muslos.

Se realiza biopsia de nódulo subcutáneo en glúteo que informa material macrovacuolar de origen exógeno, con algunas células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño compatible con granuloma gigantocelular por cuerpo extraño (Figura 2).

Mediante tratamiento corticoideo disminuyen los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a 61 pg/ml. Posteriormente, la paciente se reinterna por hipercalcemia en dos oportunidades con

buena respuesta a la hidratación y a los corticoides. Se sospecha falta de adherencia al tratamiento por los efectos estéticos indeseables. Durante la evolución desarrolla litiasis renal múltiple bilateral y sufre dos episodios de obstrucción que requieren instrumentación.

Se consulta con el Servicio de Cirugía Plástica para evaluar factibilidad de resección quirúrgica. Debido a la gran cantidad de lesiones se decide infiltración local con corticoides. Recibe inyecciones de triamcinolona (30 mg) y se verifica disminución del tamaño de los granulomas y normalización de los valores de calcemia y calciuria (Figura 3).

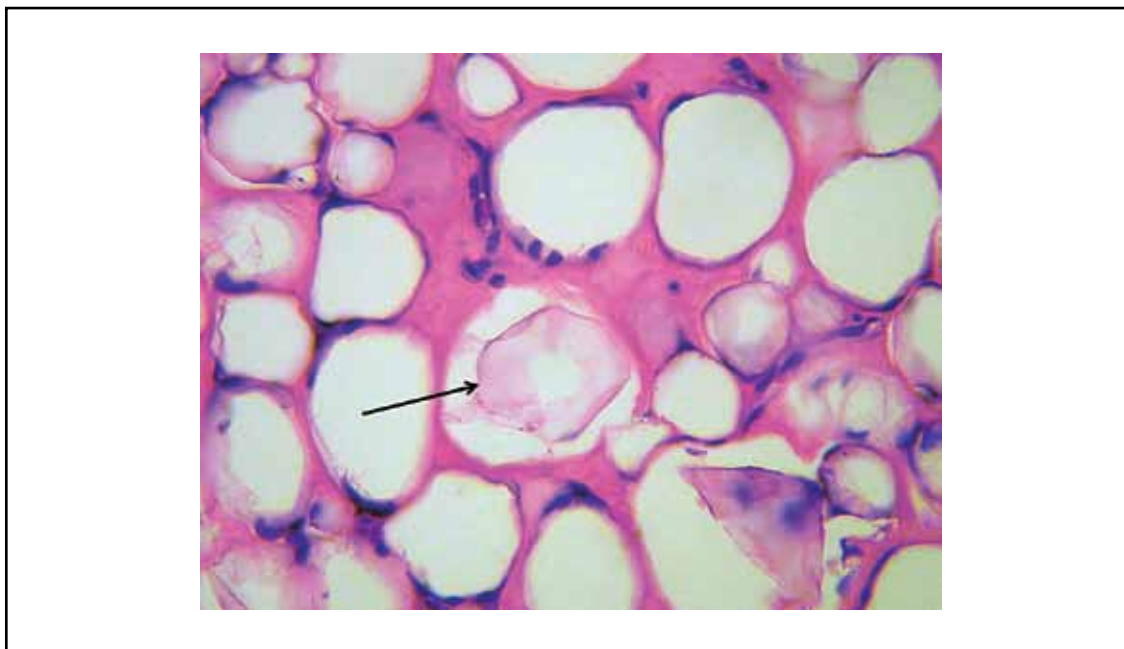


Figura 2. Biopsia de región glútea: granuloma gigantocelular de tipo cuerpo extraño que engloba vacuolas de tamaño homogéneo con material refringente vinculable a metacrilato (40x).

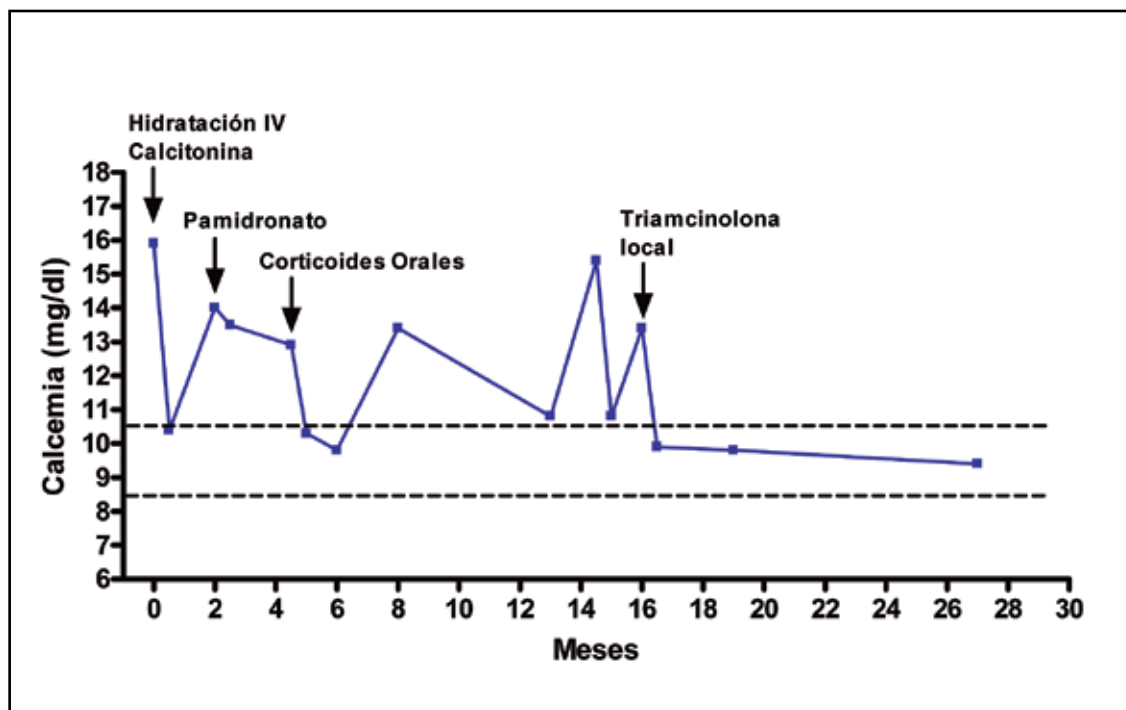


Figura 3. Valores de calcemia en relación con los diferentes tratamientos. Rango de referencia 8,4 a 10,2 mg/dl (franja entre líneas punteadas). El gráfico muestra buena respuesta inicial a los corticoides por vía oral, que no se mantiene, por la falta de adherencia al tratamiento.



Discusión

Las enfermedades granulomatosas tanto infecciosas como no infecciosas han sido asociadas a hipercalcemia.¹ Entre las causas no infecciosas, la patología más habitual es la sarcoidosis, seguida, en orden de frecuencia mucho menor, por granulomatosis de Wegener, beriliosis, granuloma eosinófilo, necrosis grasa subcutánea del recién nacido y granulomatosis por cuerpo extraño (silicona o parafina).² Los primeros informes de granuloma asociados al uso de siliconas datan del año 1977; sin embargo, la hipercalcemia causada por estos granulomas es extremadamente rara y existen muy pocos casos comunicados.³⁻⁵

La anomalía primaria ha sido ampliamente estudiada en la sarcoidosis, en la cual se observa un aumento de la absorción de calcio inducida por la elevación del calcitriol producido en el tejido granulomatoso.⁶ Los macrófagos activados presentes en los granulomas sintetizan una 1- α -hidroxilasa idéntica a la renal, pero resistente a los mecanismos habituales de regulación y sensible a la inhibición por corticoides. En nuestra paciente, al descartarse en primera instancia enfermedades infecciosas y tumorales, más frecuentes en individuos inmunosuprimidos, se sospechó la presencia de granuloma de cuerpo extraño por prótesis mamarias de silicona. Existen informes sobre F-18 FPG PET falsamente positivo en pacientes evaluadas en el seguimiento de cáncer de mama que presentaban granulomas secundarios a inyecciones de silicona.⁷⁻¹⁰ Sin embargo, en nuestro caso se evidenció hipercaptación en glúteos, donde la paciente posteriormente refirió haberse inyectado polimetilmetacrilato. Si bien se han descrito granulomas de cuerpo extraño por polimetilmetacrilato, solo existen informes aislados de hipercalcemia producida por esta sustancia.^{11,12,14}

El tratamiento más utilizado para los granulomas con manifestaciones clínicas son los corticoides sistémicos o locales. Otros tratamientos descritos en la literatura incluyen minociclina, tetraciclinas, inyección intralesional de 5-fluorouracilo con corticoides, hidroxiclороquina, alopurinol, imiquimod, retinoides, pentoxifilina, exéresis quirúrgica o liposucción.^{12,13}

La utilización de corticoides por vía oral no fue útil en nuestra paciente, probablemente debido a la baja adherencia al tratamiento, mientras que demostró una respuesta excelente con el uso de inyecciones de corticoides locales.

Conclusión

La hipercalcemia mediada por 1,25(OH)₂D producida por granulomas por cuerpo extraño es una entidad muy poco frecuente y la literatura al respecto, muy escasa. Debido a su baja sospecha, es probable que se la subdiagnostique.

Se remarca la utilidad de la PET-TC para localizar los granulomas. En el caso de nuestra paciente dicho estudio posibilitó la realización de la biopsia diagnóstica y el tratamiento de las lesiones.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección ya que permite la curación. Por su parte, la inyección local de corticoides es una alternativa válida cuando existe baja adherencia a los corticoides sistémicos o cuando la exéresis quirúrgica no es posible.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: enero de 2013.
Aceptado: marzo de 2013)

Referencias

1. Jacobs T, Bilezikian J. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11):6316-22.
2. Kallas M, Green F, Hewison M, White C, Kline G. Rare causes of calcitriol-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7):3111-17.
3. Wilkie TF. Late development of granuloma alters liquid silicone injections. *Plast Reconstr Surg* 1977; 60(2):179-88.
4. Pearl RM, Laub DR, Kaplan EN. Complications following silicone injections for augmentation of the contours of the face. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61(6):888-91.
5. Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, Vertuno LL, Hano JE. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med* 1984; 311(17):1103-05.
6. Mason RS, Frankel T, Chan YL, Lissner D, Posen S. Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate. *Ann Intern Med* 1984; 100(1):59-61.
7. Miyake KK, Nakamoto Y, Mikami Y, et al. F18-FDG PET of foreign body granuloma: pathologic correlation with imaging features in 3 cases. *Clin Nucl Med* 2010; 35(11):853-7.
8. Patel CN, Macpherson RE, Bradley KM. False-positive axillary lymphadenopathy due to silicone granuloma on FDG PET TC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(12):2405.
9. Adejolu M, Huo L, Rohren E, Santiago L, Yang WT. False positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/TC. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(3):W304-14.
10. Chen CJ, Lee BF, Yao WJ, et al. A false positive FDG PET/CT scan caused by breast silicone injection. *Korean J Radiol* 2009; 10(2):194-6.
11. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS* 2003; 17(17):2471-7.
12. Maas CS, Papel ID, Greene D, Stoker DA. Complications of injectable synthetic polymers in facial augmentation. *Dermatol Surg* 1997; 23(10):871-7.
13. Teuber SS, Reilly DA, Howell L, Oide C, Gershwin ME. Severe migratory granulomatous reactions to silicone gel in 3 patients. *J Rheumatol* 1999; 26(3):699-704.
14. Ocampo L, Heredia Martinez A, Serra D, et al. Hipercalcemia secundaria a enfermedad granulomatosa causada por inyección de metacrilato. VI Congreso Nacional de Residentes en Nefrología y IV Encuentro Nacional de Médicos en Formación en Nefrología (2012-09).