



Reporte de Caso

## Hipercalcemia severa: Debut inusual de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en la infancia

### *Severe hypercalcemia: Unusual debut of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in childhood*

Acceso abierto

-  Carmen Dick Zambrano <sup>a</sup>, [Carmen.dick@gmail.com](mailto:Carmen.dick@gmail.com)  
 Douglas Gómez Romero <sup>a</sup>, \* [douglasgr\\_1988@hotmail.com](mailto:douglasgr_1988@hotmail.com)

a. Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”.

\*Correspondencia: Douglas Gómez Romero; Email: [douglasgr\\_1988@hotmail.com](mailto:douglasgr_1988@hotmail.com)

**Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores:** Los autores declaran haber contribuido en idea original (CD), parte metodológica revisión sistemática (CD, DG), redacción del borrador (CD, DG) y redacción del artículo (CD, DG).

**Fecha de Ingreso:** 20/6/2023.

**Fecha de Aprobación:** 2/10/2023.

**Fecha de Publicación:** 3/10/2023.

Citación

Dick C., Gómez D. Hipercalcemia severa: Debut inusual de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en la infancia. Reporte de caso. *INSPIP*. 2023; Vol. 7, Núm. 23.

Revista científica *INSPIP*. Volumen 7, número 23, Septiembre - Diciembre de 2023.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello *INSPIP* no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el *INSPI* como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

### Resumen

La hipercalcemia severa es una manifestación clínica infrecuente como debut de Leucemia linfoblástica aguda (LLA) en la infancia en relación a la etapa adulta. Presentamos el caso de un varón de 14 años de edad con Leucemia linfoblástica aguda e hipercalcemia como presentación inicial de su enfermedad, en quien se obtuvo recuento leucocitario en su rango normal para la edad. Sin embargo, se evidenció bicitopenia con afectación de serie roja (anemia normocítica normocrómica) y plaquetaria (trombocitopenia), con presencia de células atípicas en extendido de sangre periférica. Además, se realizó mielograma en el aspirado de médula ósea observándose presencia de blastos en serie linfóide en un 32 %. No se hallaron imágenes infiltrativas ni líticas en serie ósea. La hipercalcemia fue tratada con bifosfonatos, obteniéndose buena respuesta terapéutica con mejoría clínica evidente.

**Palabras clave:** Leucemia linfoblástica aguda, Hipercalcemia.

Patricio Vega Luzuriaga  
EDITOR EN JEFE

## Abstract

*Severe hypercalcemia is an infrequent clinical manifestation in the form of a debut of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in childhood as compared to the adult stage. We present the case of a 14-year-old male with acute lymphoblastic leukemia and hypercalcemia as the initial presentation of his disease, in whom a white blood cell count within the normal range for his age was obtained. However, bicytopenia with involvement of the red series (anemia normochromic normocytic) and platelet (thrombocytopenia) with presence of atypical cells in peripheral blood smear was observed. In addition, aspirate bone marrow myelogram was performed, in which 32 % lymphoid serial blasts were evidenced. No infiltrative or lithic images were found in bone series. Hypercalcemia was treated with bisphosphonates, obtaining a good therapeutic response with evident clinical improvement.*

**Keywords:** *Acute lymphoblastic leukemia, Hypercalcemia.*

## Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye la neoplasia más común en la infancia (1), con una ligera predominancia en varones en etapa puberal (3). La LLA representa un grupo de entidades onco – hematológicas de rápida evolución clínica y biológicamente heterogéneas, caracterizadas por una proliferación descontrolada de glóbulos blancos inmaduros en la médula ósea y en sangre, con infiltración a otros tejidos (2-4).

Su presentación clínica se basa en sintomatología inespecífica (fiebre, anemia, fatiga, dolor óseo, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, hemorragias, petequias y equimosis) (4).

La hipercalcemia es considerada una urgencia metabólica potencialmente fatal, en relación a su difícil diagnóstico por sus síntomas inespecíficos tales como letargo, confusión, anorexia, náuseas, estreñimiento, poliuria y polidipsia, lo cual retrasa la instauración del tratamiento (5). Sus principales mecanismos son dos, la producción a nivel tumoral y la hipercalcemia humoral mediada por la PTHrP (proteína relacionada con la parathormona) (6).

Los pacientes con LLA e hipercalcemia constituyen un subgrupo particular, en el que se ha reportado un perfil clínico y biológico característico, al igual que una respuesta pobre al tratamiento. Su presentación aumenta con la edad, (segunda década de la vida), con recuento de glóbulos blancos normal o bajo y blastos en sangre periférica escasos o ausente (7). Sin tratamiento, los síntomas de hipercalcemia

ponen en peligro la vida del paciente por lo que se debe de realizar una intervención inmediata (5).

Se reporta el caso de un paciente de 14 años de edad, con diagnóstico de LLA e hipercalcemia severa asociado a falla renal aguda como debut de su enfermedad.

## Caso Clínico

Paciente varón de 14 años de edad sin antecedentes patológicos personales relevantes, con historial familiar de segundo grado de consanguinidad de leucemia, fallecido a los 22 años de edad.

Llega al servicio de urgencias del Hospital de Niños “Roberto Gilbert Elizalde” de la ciudad de Guayaquil, tras presentar cuadro clínico de 2 meses de evolución caracterizado por fiebre, pérdida de peso, dolor en extremidad inferior derecha con claudicación. Previo a su ingreso su sintomatología se exacerba asociándose a dolor abdominal, náuseas y vómitos, por lo cual se decide su internación para diagnóstico y tratamiento. En su impresión inicial lucía pálido, polipneico, sin alteración del sensorio. A la exploración física no se encontraron adenopatías palpables, ni visceromegalias. Los estudios paraclínicos evidenciaron: biometría con reporte de serie blanca normal, anemia normocítica normocrómica y trombocitopenia (7570/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 55.1 %, recuento de glóbulos rojos 2.190.000 células/mcl con volumen corpuscular medio 86.8 fl, hematocrito 19 %, hemoglobina 6.4 gr/dl y plaquetas 135.000/mm<sup>3</sup>).

Se interpretaron datos de síndrome anémico por lo cual requirió oxigenoterapia de bajo flujo con cánula nasal hasta 4 litros y transfusión de glóbulos rojos concentrados a 10cc/kg. Tras hallazgos descritos se realizó frotis de sangre periférico con presencia de células atípicas, por lo que se realiza aspirado de médula ósea encontrándose en el mielograma presencia de células de aspecto inmaduro en 32 %, planteándose un segundo aspirado de médula ósea con toma de muestra para citometría de flujo, la cual reportó fenotipo compatible con linfoblastos B del 92.41 % en estadio PRE B. Se solicitó además estudio para síndrome de lisis tumoral con el siguiente reporte: potasio normal (3.44 meq/dl), ácido úrico elevado (9mg/dl), fósforo normal (4.1mg/dl), calcio elevado (15.7 mg/dl); función renal alterada con creatinina de 1.1 mg/dl (creatinina estimada para la edad 0.66 mg/dl),

urea 28mg/dl, hiperuricemia, con tasa de filtración glomerular normal (75.9 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Por hallazgos de hipercalcemia severa con asociación de presiones arteriales por arriba de su percentil 95 para la talla asociado a fallo renal agudo, sin evidencia de lesiones osteolíticas en serie ósea, fue valorado por el servicio de nefrología quien indica manejo de la hipertensión con ARA II, hidralazina y diuréticos de asa. Se realizó electrocardiograma con evidencia de ritmo sinusal y QTc corto de 0.29 segundos. Recibió hiperhidratación para mejorar hiperuricemia e hipercalcemia, asociado a uso de alopurinol con disminución del ácido úrico a rangos normales; sin embargo por persistir hipercalcemia refractaria al tratamiento inicial con furosemina e hiperhidratación se indicó manejo de bifosfonato intravenoso, el cual no se logró instaurar en primera instancia por limitación en el acceso a la medicación en el medio, por lo cual recibió tratamiento oral con alendronato 70mg (por tener 58 kg peso se instauro dosis standard) cada semana por 2 semanas sin respuesta continuando con síntomas gastrointestinales y manteniendo niveles séricos elevado de calcio arriba de 15mg/dl, con un incremento hasta 18.4mg/dl, indicándose uso de ácido zolendróico 3.3 mg que corresponde a la dosis de 0,05mg por kilo (dosis única) con lo cual se evidencia mejoría clínica con reversión de su fallo renal agudo secundario a su hipercalcemia, con lo que se logra el objetivo terapéutico.

## Discusión

La hipercalcemia se presenta en 0,5-1,3 % de los cánceres pediátricos, generalmente en leucemia linfoblástica aguda, es un trastorno metabólico grave pero poco común en la edad pediátrica, siendo considerada una urgencia médica. Se define hipercalcemia con valores de calcio sérico mayores a 10.5mg/dl (9). Este trastorno se produce por la movilización del calcio a nivel óseo que supera la capacidad de excreción renal. Su incremento plasmático puede ser por la producción tumoral de sustancias que generan actividad osteoclástica (10).

En relación a la hipercalcemia observada en leucemias, en algunos casos el mecanismo es la producción anómala de la proteína relacionada a la hormona paratiroidea (PTHrP) y en otros la producción aberrante de citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  (8). Se han descrito casos de LLA

pre- B, con translocación (17; 19), en las que se produce una proteína quimérica (E2A-HLF) que estimularía la sobreproducción de anexina II e IL-1, esta última asociada a hipercalcemia tumoral (8). Estos pacientes frecuentemente presentan refractariedad a la quimioterapia (7).

En nuestro paciente se determinó un inmunofenotipo pre-B del 92.41 %, asociado a hipercalcemia severa (mayor de 14.5 mg/dl) con cambios electrocardiográficos, injuria renal aguda e hipertensión arterial. Estas manifestaciones son las frecuentes en pacientes con hipercalcemia severa, junto con alteraciones del sistema nervioso central (11).

En relación a la hipercalcemia, al no evidenciarse lesiones líticas, se realizaron estudios de la hormona paratiroidea la cual se reportó sin alteración, pudiendo en este caso estar relacionado a la producción de citoquinas hipercalcemiantes.

Nuestro paciente presentó una pobre respuesta a la terapéutica inicial con hiperhidratación y diuréticos de asa por lo cual fue necesario el uso de bifosfonatos.

Se evidenció descenso del calcio sérico tras la administración de ácido zolendróico 0.05mg/kg dosis (dosis total 3.3mg) lo cual permitió el restablecimiento de la función renal y disminución de los valores de calcio sérico a niveles normales, vigilándose las posibles complicaciones como osteonecrosis de la mandíbula y del conducto auditivo externo, dolor muscular y óseo, fracturas de fémur considerados como atípicas, alteraciones oculares, que en este caso no se presentaron (12). Pudiendo ser trasladado a unidad oncológica para el inicio de su tratamiento quimioterapéutico.

## Conclusión

La sospecha de una urgencia metabólica como lo es la hipercalcemia severa debe ser temprana, puesto que el retraso diagnóstico y su repercusión en el manejo tardío tienen consecuencias devastadoras para el paciente como las descritas en la literatura médica siendo las principales las alteraciones del sistema nervioso central caracterizado por hiporeflexia, somnolencia, psicosis, coma, convulsiones y/o a nivel cardiológico bloqueos, arritmias, asistolia, aumentando la morbimortalidad de estos pacientes.

Su reconocimiento en un paciente con LLA es relevante para el tratamiento final, debido a que el retraso en la estabilización de estos pacientes se relaciona a un inicio tardío del tratamiento quimioterapéutico convencional, pudiendo tener un desenlace fatal.

## Referencias Bibliográficas

1. Fuentes, L., Flores, M., Iglesias, A., Luzuriaga, A., Rendón, N., Ordoñez, R., & Añez, R. (2018). Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35, 272-278.
2. Toquica, C. D. P. V., Silva, P. A. M., & Acero, H. (2016). Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. *Pediatría*, 49(1), 17-22
3. Atienza, A. L. (2016). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*, 20(6), 380-389.
4. Jiménez-Morales, S., Hidalgo-Miranda, A., & Ramírez-Bello, J. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 74(1), 13-26.
5. Ñamendys-Silva, S. A., Hemández-Garay, M., García-Guillén, F. J., Correa-García, P., Herrera Gómez, Á., & Meneses-García, A. (2013). Urgencias metabólicas en pacientes críticos con cáncer. *Nutrición Hospitalaria*, 28(6), 1851-1859.
6. Elejalde, J. L. (2004). Urgencias metabólicas en el paciente oncológico. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 27, pp. 53-62). Gobierno de Navarra.
7. Gil, M. G., & Gutiérrez, M. F. (2016). Hipercalcemia severa: presentación inusual de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños. Reporte de un caso. *HEMATOLOGÍA*, 20(2), 238-242.
8. KOPP, K., BRACHO, F., CONCHA, E., VALLEJOS, N., NICKLAS, C., & VILLARROEL, M. (2010). Hipercalcemia Tumoral: A Propósito de Tres Casos. *Revista chilena de pediatría*, 81(4), 347-352.
9. Fernández, M. H., Yllán, A. V., Villaverde, R. M., & Soto, M. Á. M. (2017). Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia en el enfermo oncológico. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(33), 2000-2004.
10. Jaime-Fagundo, J. C., Arencibia-Núñez, A., Gutiérrez-Díaz, A., Ramón-Rodríguez, L., & Díaz-Durán, C. (2012). Urgencias en Hematología: alteraciones metabólicas y leucocitarias. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 28(1), 3-21.
11. Nuevo-González, J. A. (2009). Hipercalcemia como urgencia médica. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 18(3), 51-55.
12. Teuber, C., Foncea, C., Rojas, F., Bischhoffshausen, K. V., Goñi, I., Vargas, Á., & Ramírez, H. (2020). Prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos: análisis epidemiológico en Centro del Cáncer-Red de Salud UC-CHRISTUS. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 80(4), 469-476..