

HIPERCALCEMIA, REACCIÓN LEUCEMOIDE Y TROMBOCITOSIS COMO PRESENTACIÓN PARANEOPLÁSICA DEL CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS TRANSICIONALES

M. PASCUAL SAMANIEGO, J.R. TORRECILLA GARCÍA-RIPOLL,
J. CALLEJA ESCUDERO, J. EGEA CAMACHO, J. RIVERA FERRO,
E. FERNÁNDEZ DEL BUSTO

Servicio de Urología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

PALABRAS CLAVE:

Carcinoma de células transicionales. Hipercalcemia. Reacción leucemoide. Trombocitosis. Signos paraneoplásicos. Riñón.

KEY WORDS:

Transitional cell carcinoma. Hypercalcemia. Leukaemoid reaction. Thrombocytosis. Paraneoplastic signs. Kidney.

Actas Urol Esp. 25 (5): 400-405. 2001

RESUMEN

Las causas más comunes de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo y las neoplasias malignas con más frecuencia de pulmón, mama o del sistema hematológico, pero raramente ocurren en el carcinoma de células transicionales. La aparición de este desorden metabólico y de otros signos paraneoplásicos como la reacción leucemoide o la trombocitosis, es un marcador potencial de comportamiento maligno y mal pronóstico en tumores avanzados. La presentación simultánea de estos tres signos paraneoplásicos sólo ha sido descrita en dos pacientes con carcinoma vesical, en ambos previamente conocido. La mayoría de los síndromes paraneoplásicos aparecen sólo durante las etapas tardías del tumor maligno cuando el diagnóstico ha sido bien establecido, pero en algunos casos pueden ser un signo precoz de malignidad.

Describimos un caso no conocido previamente de carcinoma infiltrante de células transicionales de riñón con estudio negativo para metástasis óseas, que se presentó con hipercalcemia, hiperleucocitosis simulando una reacción leucemoide y trombocitosis. Pensamos que es importante el reconocimiento del síndrome paraneoplásico como señal de alarma de malignidad.

ABSTRACT

The most common etiologies of hypercalcemia are hyperparathyroidism or malignancy, most often of the lung, breast or hematological system, but rarely occur in transitional cell carcinoma. The appearance of this metabolic disorder and other paraneoplastic signs like leukaemoid reaction or thrombocytosis is a potential marker for malignant behaviour and poor prognosis in advanced tumours. Simultaneous presentation of that three paraneoplastic signs have only been described in two patients with wellknown bladder carcinoma. Most paraneoplastic syndromes appear only during the late stages of malignancy when the diagnosis has long been established, but sometimes may be an early sign of the malignancy.

We describe a case of a previously unknown infiltrating transitional cell carcinoma of the kidney without bony metastasis, that presented itself with hypercalcemia, hyperleucocytosis resembling a leukaemoid reaction and thrombocytosis.

We think recognizing the paraneoplastic syndrome is very important because it is an alarm sign of malignancy.

La hipercalcemia entre la población hospitalaria se asocia a cáncer entre el 53-60% de los casos¹⁻³. Las primeras descripciones de relación de hipercalcemia con la secreción de una sustancia PTH-like por una neoplasia, se produjeron en un paciente con carcinoma renal, tumor que presenta hipercalcemia en aproximadamente un 3% de los casos¹. La aparición de esta alteración metabólica sugiere enfermedad diseminada y mal pronóstico^{2,4-6}. Así en la gran mayoría de los pacientes el foco neoplásico es conocido previamente a la presentación del síndrome paraneoplásico, o se demuestra de forma inmediata^{3,6}.

Por otra parte, la reacción leucemoide, entendida como recuento de más de 20.000 leucocitos/mm³ como fenómeno reactivo, representa la segunda manifestación paraneoplásica en frecuencia tras la hipercalcemia^{7,8}, ambas con bajo porcentaje de asociación a carcinoma transicional^{6,7}.

La trombocitosis también se ha descrito como signo paraneoplásico, aunque con mayor frecuencia en cánceres hematológicos que en tumores sólidos⁹.

Revisando la literatura tan solo hemos encontrado diez casos de hipercalcemia¹⁰⁻¹⁵ y dos de reacción leucemoide^{7,16} (estos últimos a nivel nacional), asociados a carcinoma transicional, y únicamente dos casos publicados de presentación conjunta de hipercalcemia tumoral, reacción leucemoide y trombocitosis en cáncer transicional vesical¹⁰⁻¹⁵. A continuación, se expone un caso raro de presentación de estos tres signos paraneoplásicos previos al descubrimiento de un carcinoma de células transicionales de riñón.

CASO CLÍNICO

Mujer de 72 años con antecedentes de HTA, litiasis renal bilateral e infecciones urinarias de repetición, que ingresó por anorexia con pérdida de 5 kg de peso en los últimos dos meses y oliguria con orinas hemáticas de cinco días de evolución. A la exploración presentaba edema de ambas extremidades inferiores con dolor en flanco y fosa renal derecha a la puño-percusión. El análisis de sangre mostraba datos de insuficiencia renal aguda con creatinina: 5 mg/dl, urea: 177 mg/dl y potasio: 7,1 mEq/l, calcemia: 13,92 mg/dl, anemia con Hb.: 7,3 mg/dl, leucocitosis: 22.500 (89% neutrófilos) y 594.000 plaquetas.

Una UIV previa mostraba el riñón derecho no funcionante, con litiasis (Fig. 1). Se realizaron tres ecografías abdominales informadas como riñón derecho de pequeño tamaño, sin definición córtico-medular y alteraciones de su eco-estructura compatibles con cambios pielonefríticos y litiasis pseudocoraliforme. La gammagrafía ósea fue negativa y la serie ósea presentaba un aplastamiento vertebral L2 atribuido a osteoporosis. La determinación de PTH fue infranormal: 2 pgr/ml. La paciente presentó elevación de los siguientes marcadores tumorales: CEA: 8,36, Cal9-9: 50.56. la inmunoelectroforesis en sangre y orina, test de Coombs directo e indirecto y el proteinograma fueron normales, así como las hormonas tiroideas y el estudio contrastado de aparato digestivo.

Sólo el TAC abdominal demostró una masiva afectación del riñón derecho por una masa sólida infiltrante en psoas y segunda vértebra lumbar (Fig. 2). El resultado de la biopsia por punción de la masa fue de carcinoma de células transicionales de riñón con diferenciación escamosa y carácter infiltrante.

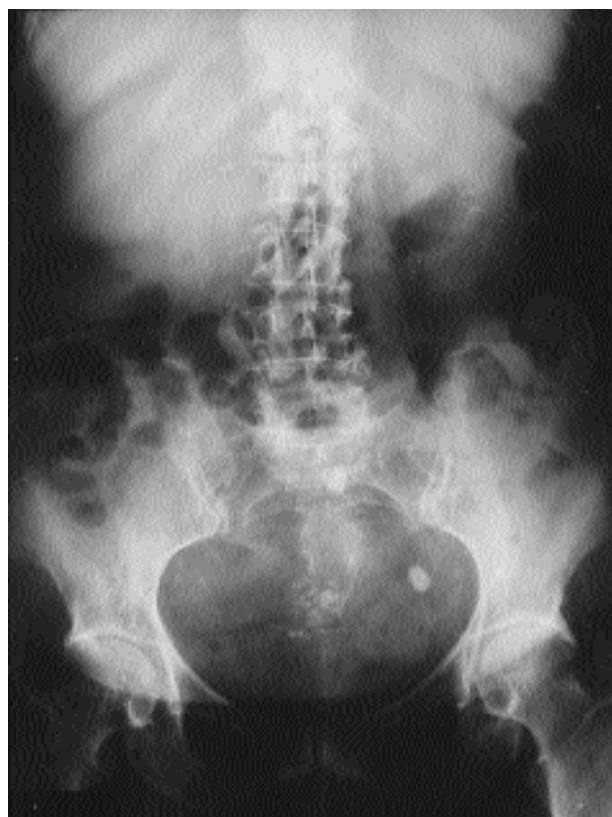


FIGURA 1. Radiografía simple de abdomen de la serie urográfica. Litiasis renales bilaterales. Calcificación de mioma uterino, trompa de Falopio derecha y ganglios linfáticos ilíacos.

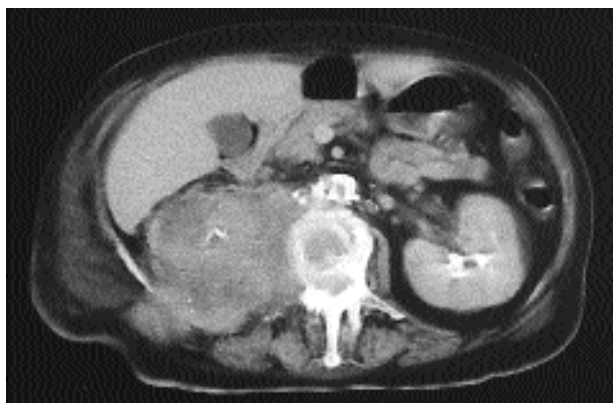


FIGURA 2. T.A.C. Masa de naturaleza sólida de unos 10 cm de diámetro mayor que engloba el riñón derecho e infiltra músculo psoas derecho y musculatura posterior de abdomen con afectación de segunda vértebra lumbar.

Presentó niveles de calcemia superiores a 11 mgr/dl a pesar de tratamiento con rehidratación, furosemda y clodronato, así como leucocitosis por encima de 20.000 con cultivos estériles y trombocitosis de carácter reactivo al proceso maligno renal.

La paciente falleció como consecuencia de un tromboembolismo pulmonar.

DISCUSIÓN

La hipercalcemia es una manifestación paraneoplásica frecuente en tumores malignos avanzados, hasta el punto de constituir la urgencia metabólica más frecuente en oncología¹⁷. Sin embargo es poco común su presentación en tumores sólidos sin metástasis óseas⁶. Las tres cuartas partes de los pacientes con hipercalcemia tumoral presentan enfermedad diseminada y su aparición es posterior al conocimiento de la neoplasia⁴, aunque puede constituir un signo precoz de malignidad antes de llegar a un diagnóstico⁹.

La paciente de nuestro caso debutó con el hallazgo analítico de hipercalcemia e hipofosfate-mia, sin demostración inicial de tumor a pesar de varios estudios de imagen.

El aumento de la calcemia es consecuencia de la elaboración de factores que aumentan la reabsorción ósea y en menor medida la reabsorción de calcio por el riñón⁴. Distintos autores han identificado el péptido PTH-rp en extractos tumorales y en medios de cultivo de líneas celulares obtenidas de pacientes con hipercalcemia humoral, y más concretamente a partir de carcinoma de células transicionales de riñón¹¹.

Nuestra paciente presentó hipercalcemia en ausencia de metástasis óseas, con bajos niveles de PTH. Asimismo manifestó leucocitosis de hasta 30.000 leucocitos/mm³ con cultivos negativos y marcada trombocitosis, siendo interpretadas ambas como reacción medular ante el carcinoma de células transicionales. Creemos que el interés de este caso se encuentra en la infrecuente presentación conjunta de esta triada de signos paraneoplásicos en un cáncer de células transicionales, representando el tercer caso descrito en nuestra revisión bibliográfica^{10,15}, y el primero relacionado con dicha variedad histológica de neoplasia renal, así como por la rara aparición del cuadro paraneoplásico como hallazgo previo al descubrimiento del proceso maligno. El reconocimiento del síndrome paraneoplásico puede ser muy importante como señal de alarma de neoplasia en estos excepcionales casos, en los que constituye su forma de presentación.

REFERENCIAS

1. FARRERAS P, ROZMAN C: Medicina Interna. Duodécima edición. Ediciones Doyma, S.A. 1992; **2**: 2.067-2.069. Barcelona.
2. MUNDY RG, MARTÍN TJ: The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 1982; **31**: 1.247-1.277.
3. FISKEN AR, HEALTH DA, SOMERS S: Hypercalcemia in hospital patients. Clinical and diagnosis aspects. *Lancet* 1981; **1**: 202-207.
4. GONZÁLEZ BARÓN M, DE LA GANDARA PORRES I, ZAMORA P, GARCÍA DE PAREDES M: Hipercalcemia tumoral. *Med Clin (Barc)* 1992; **98**: 631-634.
5. MYERS WPL: Hypercalcemia in neoplastic disease. *Arch Surgery* 1960; **80**: 308-318.
6. HAREL G, GAFTER U, ZEVI D, CHAGNAC A, KIM-CHE D: Hypercalcemia associated with transitional cell carcinoma without bone metastases: description of two cases. *Urol Int* 1985; **40**: 164-165.
7. CABALLERO ALCÁNTARA JE, CASTRO PITA MA, CARRERO LÓPEZ V, RODRÍGUEZ ANTOLIN A, PAMPLONA CASAMAYOR M, LEIVA GALVIS O: Reacción leucemoide como manifestación paraneoplásica del carcinoma vesical. *Actas Urol Esp* 1991; **15**: 496-499.
8. PÉREZ ARJEB J y cols.: Fiebre y reacción leucemoide en cáncer vesical: a propósito de un caso. *Arch Esp Urol* 1991; **44** (3): 309-312.
9. SANDOR J ECKHARDT: Paraneoplastic syndromes. *Cancer Surveys* 1994; **21**: 197-209.
10. BENNETT JK, WHEATLEY JK, WALTON KN, WATTS NB, McNAIR O, O'BRIEN DP: Nonmetastatic bladder cancer associated with hypercalcemia, thrombocytosis and leukemoid reaction. *J Urol* 1986 Jan; **135** (1): 47-48.

11. RICHARD BRINGHURST F, BIERER B, GODEAU F, NEYHARD N, VARNER V, SEGRE G: Humoral hypercalcemia of malignancy. *J Clin Invest* 1986 Feb; **77**: 456-464.
 12. DERBYSHIRE ND, ASSCHER AW, MATTHEWS PN: Hypercalcaemia as a manifestation of malignant urothelial change in analgesic nephropathy. *Nephron* 1989; **52** (1): 79-80.
 13. MATSUOKA S et al.: Humoral hypercalcemia of malignancy associated with parathyroid hormone-related protein producing transitional cell carcinoma of the ureter. *Intern Med* 1994 Feb; **33** (2): 107-109.
 14. YOSHIDA T et al.: Hypercalcemia caused by PTH-rP associated with lung metastasis from urinary bladder carcinoma: an autopsied case. *Intern Med* 1994 Nov; **33** (11): 673-676.
 15. BLOCK NL, WHITMORE WF Jr: Leukemoid reaction, thrombocytosis and hypercalcemia associated with bladder cancer. *J Urol* 1973; **110**: 660.
 16. CASTILLO JM, ILLARRAMENDI JJ, SANTIAGO A, SEBASTIÁN JL: Low dose epirubicin for hypercalcemia associated with renal pelvis carcinoma. *Arch Esp Urol* 1991; **44** (1): 97-99.
 17. EINZIG IA: Hypercalcemia in malignancy. En: Dutcher JP, Wiernik PH, Ed. Handbook of hematologic and oncologic emergencies. *Plenum Publishing Corporation* 1987: 17-27. Nueva York.
-
- Dr. M. Pascual Samaniego
C/ Eusebio González Suárez, 3 -8º D
47014 Valladolid
(Trabajo recibido el 2 marzo de 2001)