



EDITORIAL

Hipercalcemia en las enfermedades granulomatosas

R. Peces

Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

La hipercalcemia se observa a menudo en diversas enfermedades granulomatosas, siendo las más frecuentes la sarcoidosis y la tuberculosis, aunque también se puede presentar en otros procesos como la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Crohn, el linfoma de Hodgkin y otros linfomas malignos, la granulomatosis hepática, la enfermedad por arañazo de gato y en un paciente con SIDA e infección por *pneumocistis carinii*¹⁻¹⁶.

Donde mejor se han estudiado los mecanismos de la alteración del metabolismo del calcio ha sido en la sarcoidosis. Aproximadamente 30 a 50% de los pacientes con esta enfermedad tienen hipercalcemia, y 10 a 20% desarrollan hipercalcemia³. La anomalía primaria resulta de un incremento en la absorción intestinal de calcio, inducido por la elevación de los niveles de calcitriol que se produce en el tejido granulomatoso. Un aumento en la reabsorción ósea producida por el calcitriol puede ser un factor contribuyente². Se ha comprobado que la anomalía del metabolismo del calcitriol se encuentra también en los sujetos que son normocalcémicos y normocalciúricos¹⁷. Este mismo mecanismo es el responsable de la hipercalcemia en la tuberculosis¹⁸⁻²⁰.

En los pacientes con enfermedad de Hodgkin y con otros linfomas, el incremento en la síntesis de calcitriol en los ganglios linfáticos, parece ser también el mecanismo responsable de la hipercalcemia^{9,10}. En estos casos, la producción anormal de calcitriol puede ser más frecuente de lo que sugiere la incidencia de hipercalcemia^{10,13}. Aproximadamente 5 a 15% de los pacientes con estos linfomas tienen hipercalcemia, hasta el 71% desarrollan hipercalcemia y el 18% presentan niveles elevados de calcitriol^{9,10}.

En los sujetos normales, la conversión de 25(OH)D₃ a calcitriol tiene lugar en el riñón mediante la acción de la 1 α -hidroxilasa, que está bajo el control fisiológico de la PTH y de la concentración de fosfato sérico. La hipercalcemia debe suprimir la liberación de PTH y por tanto la producción de calcitriol. La ausencia de supresión de la síntesis de calcitriol, en la sarcoidosis y en otros procesos granulomatosos, es debida a la producción extrarrenal de calcitriol, independiente de PTH, a partir de 25(OH)D₃ por las células mononucleares activadas (fundamentalmente macrófagos) en el pulmón y en los ganglios linfáticos^{2,18,19}.

La evidencia de síntesis extrarrenal de calcitriol es doble. Por un lado, la descripción de algunos casos aislados de hipercalcemia y niveles elevados de calcitriol en sujetos anéfricos con sarcoidosis o tuberculosis²¹⁻²⁶. En este sentido, el artículo de Peces y Díaz Corte que acompaña a este número de Nefrología, en el que se recogen tres casos de tuberculosis en diálisis, proporciona una evidencia adicional. Por otro lado, la comprobación de conversión de 25(OH)D₃ en calcitriol, *in vitro*, en los macrófagos alveolares y en los ganglios linfáticos obtenidos de pacientes hipercalcémicos con sarcoidosis y tuberculosis^{2,18,19}.

Normalmente, la síntesis de calcitriol en los monocitos/macrófagos es autorregulada por una retroalimentación negativa que previene el exceso de producción. En comparación, los monocitos de los pacientes con enfermedades granulomatosas producen más calcitriol, y son resistentes al normal control del mecanismo de retroalimentación que regula la producción de calcitriol. Estos efectos parecen estar mediados por el interferón gamma²⁷.

Se conoce que, además de su papel regulador del metabolismo del calcio, la vitamina D interviene también como una importante hormona inmunomoduladora²⁸. El 1,25(OH)₂D₃ activa los monocitos y suprime la proliferación de linfocitos, regula la producción de inmunoglobulinas y la síntesis de cito-

Correspondencia: Dr. R. Peces
Servicio de Nefrología
Hospital Central de Asturias
Celestino Villamil, s/n
33006 Oviedo

quinas. Los estudios *in vitro* han demostrado que los metabolitos de la vitamina D incrementan la capacidad de los monocitos humanos de inhibir el crecimiento intracelular del *Mycobacterium tuberculosis*, lo que indica la existencia de un mecanismo mediante el cual la vitamina D puede estimular la inmunidad frente a este patógeno²⁹⁻³³. Por otro lado, algunas evidencias epidemiológicas han puesto de manifiesto la presencia de factores ambientales y genéticos del huésped, que pueden influir de forma importante en el pronóstico de la infección^{34,35}. La vitamina D ejerce sus efectos por la vía del receptor de la vitamina D (RVD), que se encuentra presente en los linfocitos T y B activados. Los resultados de un reciente informe sugieren que la interacción de los factores ambientales y de los polimorfismos del gen del RVD influye en la susceptibilidad a la tuberculosis³⁶.

En resumen, el desarrollo de hipercalcemia secundaria al incremento en la síntesis extrarrenal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, puede depender de la actividad inmunológica de los macrófagos. La susceptibilidad a infecciones como la tuberculosis, depende de esta respuesta inmunitaria, pero también del estado de la vitamina D y de los polimorfismos genéticos del RVD.

El tratamiento de la hipercalcemia en estos casos debe estar dirigido a reducir la absorción intestinal de calcio y la síntesis de calcitriol. Esto puede conseguirse mediante una reducción de la ingesta de calcio (no más de 400 mg/día), eliminando los suplementos de vitamina D en la dieta, evitando la exposición al sol y administrando dosis bajas de esteroides. En la sarcoidosis pueden ser suficientes dosis de prednisona de 10 a 30 mg/día, aunque en algunos pacientes con linfomas es necesario utilizar, a veces, dosis mayores. Otros procesos como la granulomatosis hepática también pueden beneficiarse del tratamiento esteroideo¹⁴. El mecanismo de acción de los esteroides es por inhibición de la síntesis de calcitriol por las células mononucleares activadas (inhibición de la 1α -hidroxilasa), aunque también puede contribuir la inhibición de la absorción intestinal de calcio y de la actividad osteoclastica. Aquellos pacientes con sarcoidosis que no responden a la prednisona, pueden ser tratados eficazmente con un antipalúdico como la cloroquina o la hidroxiclороquina, que actúan disminuyendo la actividad inflamatoria de la enfermedad y, parece ser que también, disminuyen la conversión de $25(\text{OH})\text{D}_3$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ³⁷⁻³⁹.

Otra alternativa es el empleo de ketoconazol, que puede bajar las concentraciones de calcio disminuyendo la producción de calcitriol en la sarcoidosis, en la tuberculosis y probablemente también en otras enfermedades granulomatosas⁴⁰⁻⁴². El ketoconazol actúa inhibiendo varias enzimas del citocromo P-450,

una de las cuales es un componente de la 1α -hidroxilasa que convierte el $25(\text{OH})\text{D}_3$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Por lo tanto, disminuye la producción de calcitriol renal y extrarrenal. Por último, en los pacientes con tuberculosis el tratamiento específico de la infección debe corregir el exceso de producción de calcitriol y la hipercalcemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams JS: Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18: 765-778, 1989.
2. Insogna KL, Dreyer BE, Mitnick M, Ellison AF, Broadus AE: Enhanced production rate of 1,25-dihydroxyvitamin D in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 72-75, 1988.
3. Sharma OP: Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest* 109: 535-539, 1996.
4. Edelson GW, Talpos GB, Bone HG III: Hypercalcemia associated with Wegener's granulomatosis and hyperparathyroidism: etiology and management. *Am J Nephrol* 13: 275-277, 1993.
5. Shaker JL, Redlin KC, Warren GV, Findling JW: Case report: hypercalcemia with inappropriate 1,25-dihydroxyvitamin D in Wegener's granulomatosis. *Am J Med Sci* 308: 115-118, 1994.
6. Bosch X, López-Soto A, Morelló A, Olmo A, Urbano-Márquez A: Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia in Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 72: 440-444, 1997.
7. Bosch X: Hypercalcemia due to endogenous overproduction of 1,25-dihydroxyvitamin D in Crohn's disease. *Gastroenterology* 114: 1061-1065, 1998.
8. Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Frenkel EP, Pak CY: Hypercalcemia associated with increased serum calcitriol levels in three patients with lymphoma. *Ann Intern Med* 100: 1-6, 1984.
9. Seymour JF, Gagel RF: Calcitriol: The major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 82: 1383-1394, 1993.
10. Seymour JF, Gagel RF, Hagemester FB, Dimopoulos MA, Cabanillas F: Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Intern Med* 121: 633-640, 1994.
11. Rosenthal N, Insogna KL, Godsall JW, Smaldone L, Waldron JA, Stewart AF: Elevations in circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in three patients with lymphoma-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 29-33, 1985.
12. Devogelaer JP, Lambert M, Boland B, Goldfraind C, Noel H, Nagant de Deuchaisnes C: 1,25-dihydroxyvitamin D-related hypercalcemia in lymphoma: two cases reports. *Clin Rheumatol* 9: 404-410, 1990.
13. Davies M, Hayes ME, Yin JA, Berry JL, Mawer EB: Abnormal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with malignant lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1202-1207, 1994.
14. Hardy P, Moriniere PH, Tributou B y cols.: Liver granulomatosis is not an exceptional cause of hypercalcemia with hypoparathyroidism in dialysis patients. *J Nephrol* 12: 398-403, 1999.
15. Bosch X: Hypercalcemia due to endogenous overproduction of active vitamin D in identical twins with cat-scratch disease. *JAMA* 279: 532-534, 1998.
16. Ahmed B, Jaspan JB: Case report: Hypercalcemia in a patient with AIDS and pneumocystic carinii pneumonia. *Am J Med Sci* 306: 313-316, 1993.

17. Basili JN, Liel Y, Shary J, Bell NH: Increased calcium intake does not suppress circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in normocalcemic patients with sarcoidosis. *J Clin Invest* 91: 1396-1398, 1993.
18. Cadranel J, Hance AJ, Milleron B, Paillard F, Akoun GM, Garabedian M: Vitamin D metabolism in tuberculosis. Production of 1,25(OH)₂D₃ by cells recovered by bronchoalveolar lavage and the role of this metabolite in calcium homeostasis. *Am Rev Respir Dis* 138: 984-989, 1988.
19. Cadranel J, Garabedian M, Milleron B, Guillozo H, Akoun GM, Hance AJ: 1,25(OH)₂D₃ production by T lymphocytes and alveolar macrophages recovered by lavage from normocalcemic patients with tuberculosis. *J Clin Invest* 85: 1588-1593, 1990.
20. Martínez ME, González J, Sánchez-Cabezudo MJ y cols.: Evidence of absorptive hypercalciuria in tuberculosis patients. *Calcif Tissue Int* 53: 384-387, 1993.
21. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, Norman AW, Horst RL: Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 305: 440-443, 1981.
22. Maesaka JK, Batuman V, Pablo NC, Shakamuri S: Elevated 1,25-dihydroxyvitamin levels. Occurrence with sarcoidosis with end-stage renal disease. *Archs Intern Med* 142: 1206-1207, 1982.
23. Kalantar-Zadeh K, Neumayer HH, Wunsch PH, Luft FC: Hypercalcaemia and sarcoidosis in an anephric dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 9: 829-831, 1994.
24. Gkonos PJ, London R, Hendler ED: Hypercalcemia and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in a patient with end-stage renal disease and active tuberculosis. *N Engl J Med* 311: 1683-1685, 1984.
25. Bell NH, Shary J, Shaw S, Turner RT: Hypercalcemia associated with increased circulatory 1,25-dihydroxyvitamin D in a patient with pulmonary tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 37: 588-591, 1985.
26. Felsenfeld AJ, Drezner MK, Llach F: Hypercalcemia and elevated calcitriol in a maintenance dialysis patient with tuberculosis. *Arch Intern Med* 146: 1941-1945, 1986.
27. Dusso AS, Kamimura S, Gallieni M, Zhong M, Negrea L, Shapiro S: Gamma-interferon-induced resistance to 1,25(OH)₂D₃ in human monocytes and macrophages: A mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2222-2232, 1997.
28. Cippitelli M, Santoni A: Vitamin D₃: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol* 28: 3017-3030, 1998.
29. Rook GAW, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J: Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 57: 159-163, 1986.
30. Rook GAW, Taverne J, Leveton C, Steele J: The role of gamma-interferon, vitamin D₃ metabolites and tumor necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology* 62: 229-234, 1987.
31. Denis M: Killing of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes: activation by cytokines and calcitriol. *Clin Exp Immunol* 84: 200-206, 1991.
32. Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AV, Kwiatkowski D: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line. *Infect Immun* 66: 5314-5321, 1998.
33. Newport MJ, Huxley CM, Huston S y cols.: A mutation in the interferon- γ receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 335: 1941-1949, 1996.
34. Chan TY: Differences in vitamin D status and calcium intake: possible explanations for the regional variations in the prevalence of hypercalcemia in tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 60: 91-93, 1997.
35. Bellamy R: Evidence of gene-environment interaction in development of tuberculosis. *Lancet* 355: 588-589, 2000.
36. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toosi Z y cols.: Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 355: 618-621, 2000.
37. O'Leary TJ, Jones G, Yip A, Lohnes D, Cohanin M, Yendt ER: The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N Engl J Med* 315: 727-730, 1986.
38. Adams JS, Diz MM, Sharma OP: Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 111: 437-438, 1989.
39. Barrè PE, Gascón-Barrè M, Meakins JL, Goltzman D: Hydroxychloroquine treatment of hypercalcemia in a patient with sarcoidosis undergoing hemodialysis. *Am J Med* 82: 1259-1262, 1987.
40. Glass AR, Cerletty JM, Elliot W, Lemann J Jr, Gray RW, Eil C: Ketoconazole reduces elevated serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in hypercalcemic sarcoidosis. *J Endocrinol Invest* 13: 407-413, 1990.
41. Bia MJ, Insogna K: Treatment of sarcoidosis-associated hypercalcemia with ketoconazole. *Am J Kidney Dis* 18: 702-705, 1991.
42. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Di Nero G: Ketoconazole decreases the serum ionized calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in tuberculosis-associated hypercalcemia. *Am J Dis Child* 147: 270-273, 1993.