

Sección: Caso de interés

Calcinosis tumoral. Revisión de un caso y de la literatura

Jaime Rubiano, M.D.¹ y
María Victoria Pérez, M.D.²

RESUMEN

Se presenta el primer caso de calcinosis tumoral, descrito en la literatura colombiana y latinoamericana y se revisa la literatura actual. Se trata de una entidad tumoral calcificante de los tejidos blandos, posiblemente producida por una anomalía congénita en el efecto fosfatúrico de la parathormona. Bioquímicamente se caracteriza por niveles normales de calcio y parathormona y tendencia elevada del fósforo. Tiene cuadro radiológico e histológico característicos. Su tratamiento sería con quelantes del fósforo como el hidróxido de aluminio. La cirugía tiene un papel paliativo al resecar masas incapacitantes y dolorosas. Es una entidad con una frecuencia muy baja; sólo se han descrito 150 casos en la literatura.

Es parte de la oncología el estudio de los tumores y las entidades tumorales benignas que en la práctica médica son afortunadamente más frecuentes que las malignas. Sin embargo, en algunos pocos casos como en el presente, su comportamiento clínico es muy agresivo.

En entidades tan infrecuentes, la etiología, la historia natural, el diagnóstico y el tratamiento se conocen muy poco y sólo, cuando el número de casos aumenta, la tecnología diagnóstica mejora y se van perfilando algunas características clínicas y paraclínicas comunes a todos ellos, que permiten su agrupamiento en determinados síndromes que al final terminarán en entidades clínicas definidas e inde-

pendientes. Tal parece ser el caso de la calcinosis tumoral (CT), descrita por primera vez en 1899 por Duret citado por Barton & Reeves¹ e informada posteriormente con diferentes nombres como lipocalcinogranulomatosis², collagenolisis calcificante³, calcinosis granulomatosa⁴ y últimamente Prince *et al*⁵, suponiendo ya su etiología, la llaman CT hiperfosfatémica. Fue Inclán⁶ quien en 1943 la describió en 3 pacientes negros africanos y la llamó CT, siendo éste el nombre más aceptado y con el cual se la conoce actualmente.

No se han descrito más de 150 casos en la literatura universal⁷ y este es el primer artículo en la literatura colombiana e hispanoamericana. Lafferty *et al*⁸ y Mitnick *et al*⁹, la describieron en pacientes suramericanos: el primero un brasileño de 38 años y el segundo un venezolano de 31 años.

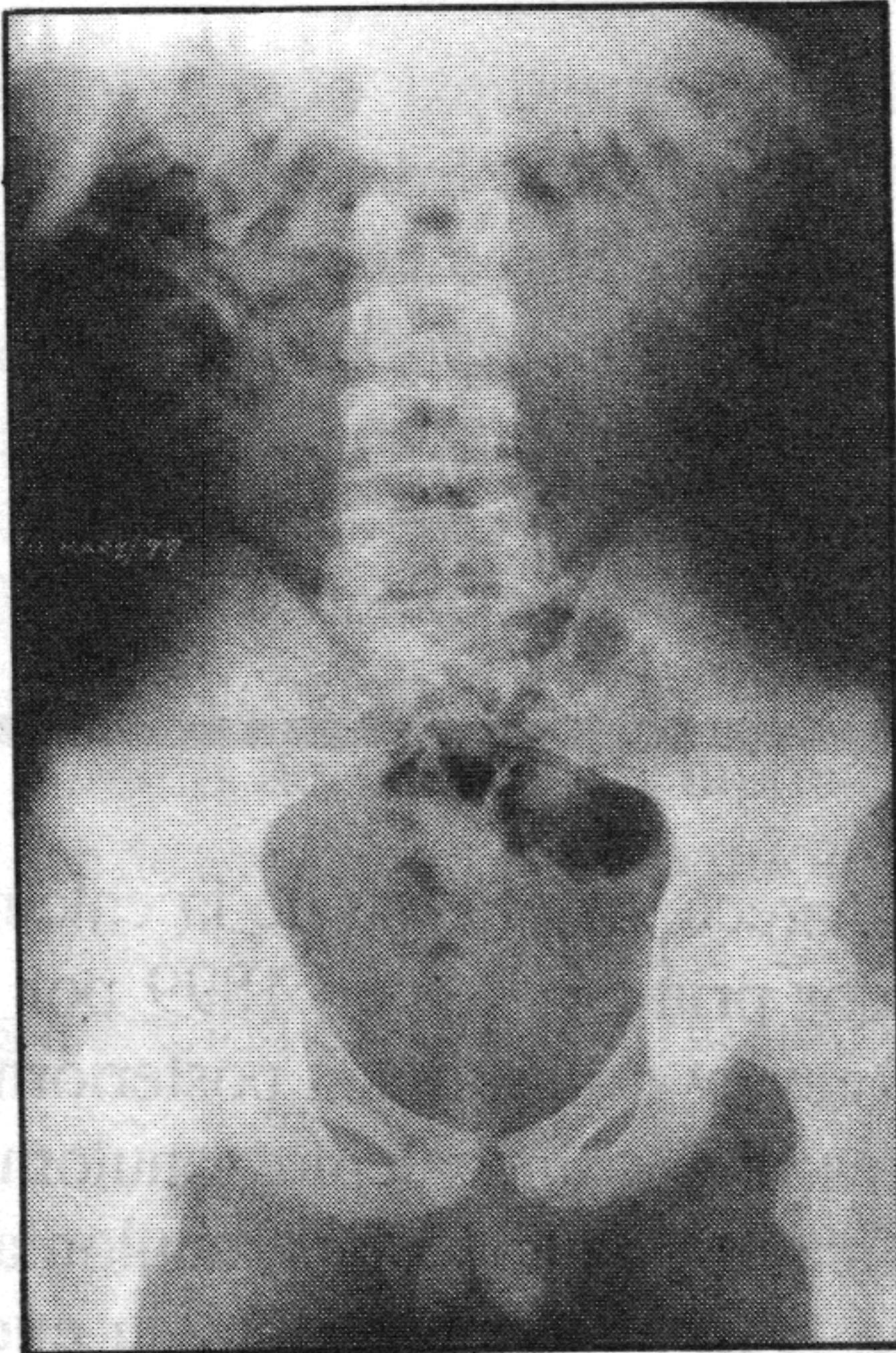
PRESENTACION DEL CASO

Hombre actualmente de 28 años y a quien en 1975 se le practicó desarticulación humeral por masa dolorosa de 4 meses de evolución que radiológicamente era compatible con osteosarcoma. El informe patológico fue de osteosarcoma yuxtacortical de húmero derecho. Es remitido al Instituto Nacional de Cancerología (INC), un mes más tarde para su tratamiento complementario y seguimiento. No fue posible la revisión de las placas histológicas del hospital donde se realizó el procedimiento. Se anotó al ingreso en el INC que "de ser un sarcoma parostal, era de una presentación muy rara, por ser este un tumor generalmente de la tercera década".

En marzo de 1977 presenta de nuevo una gran masa en la parte superior del fémur derecho, que se interpretó clínicamente como sarcoma parostal o posible metástasis (Radiografía 1). Se llevó a cirugía encontrándose absceso a ni-

1. Especialista en entrenamiento en Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.
2. Jefe, Servicio Médico Institucional y Cirujana, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

vel de cuello derecho de fémur. Había salida de material blanquecino, cálcico y sin olor; el hueso era aparentemente normal y se veía gran compromiso y necrosis de tejidos blandos con abundante salida de material caseoso sin observarse tumor.

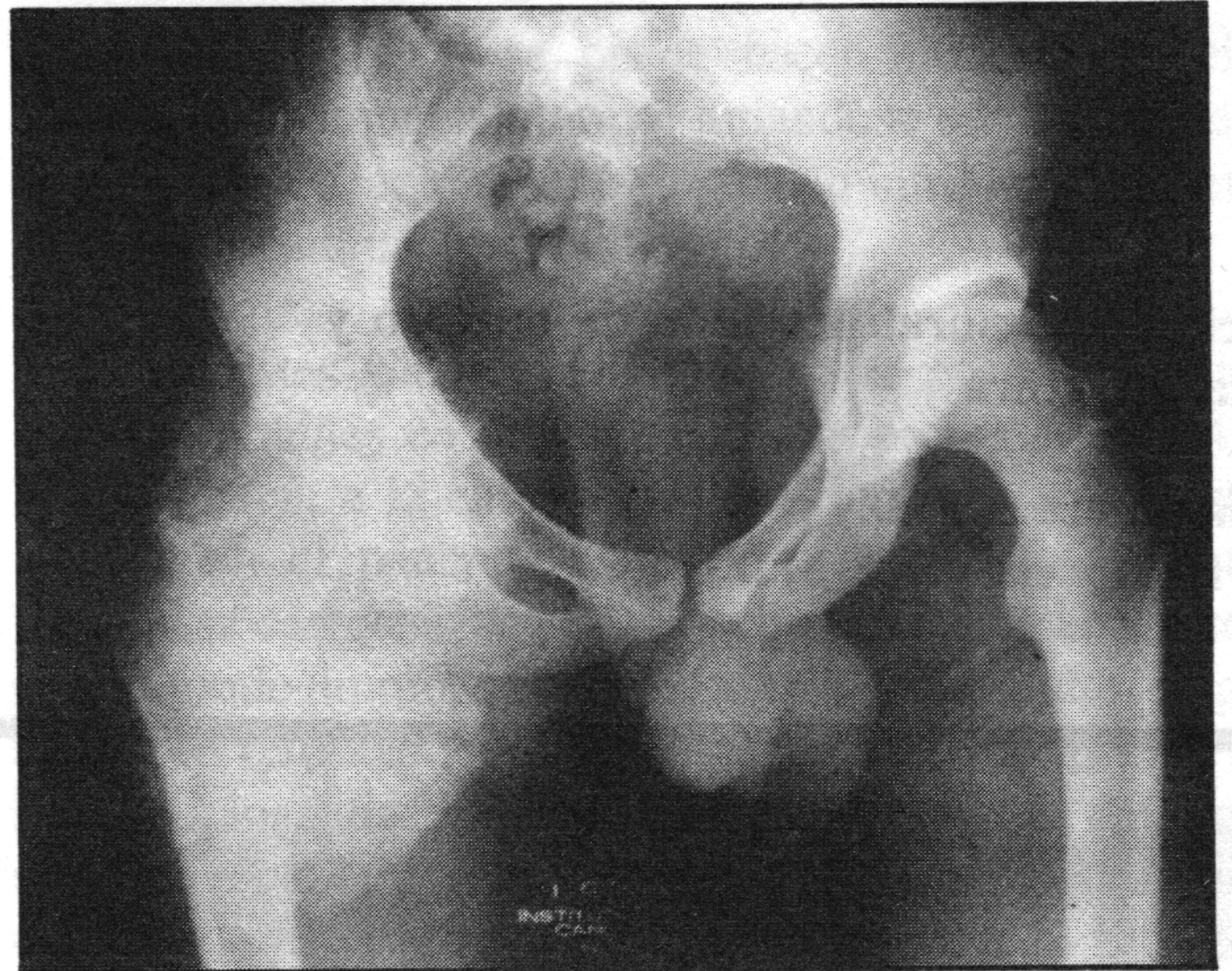


Radiografía 1

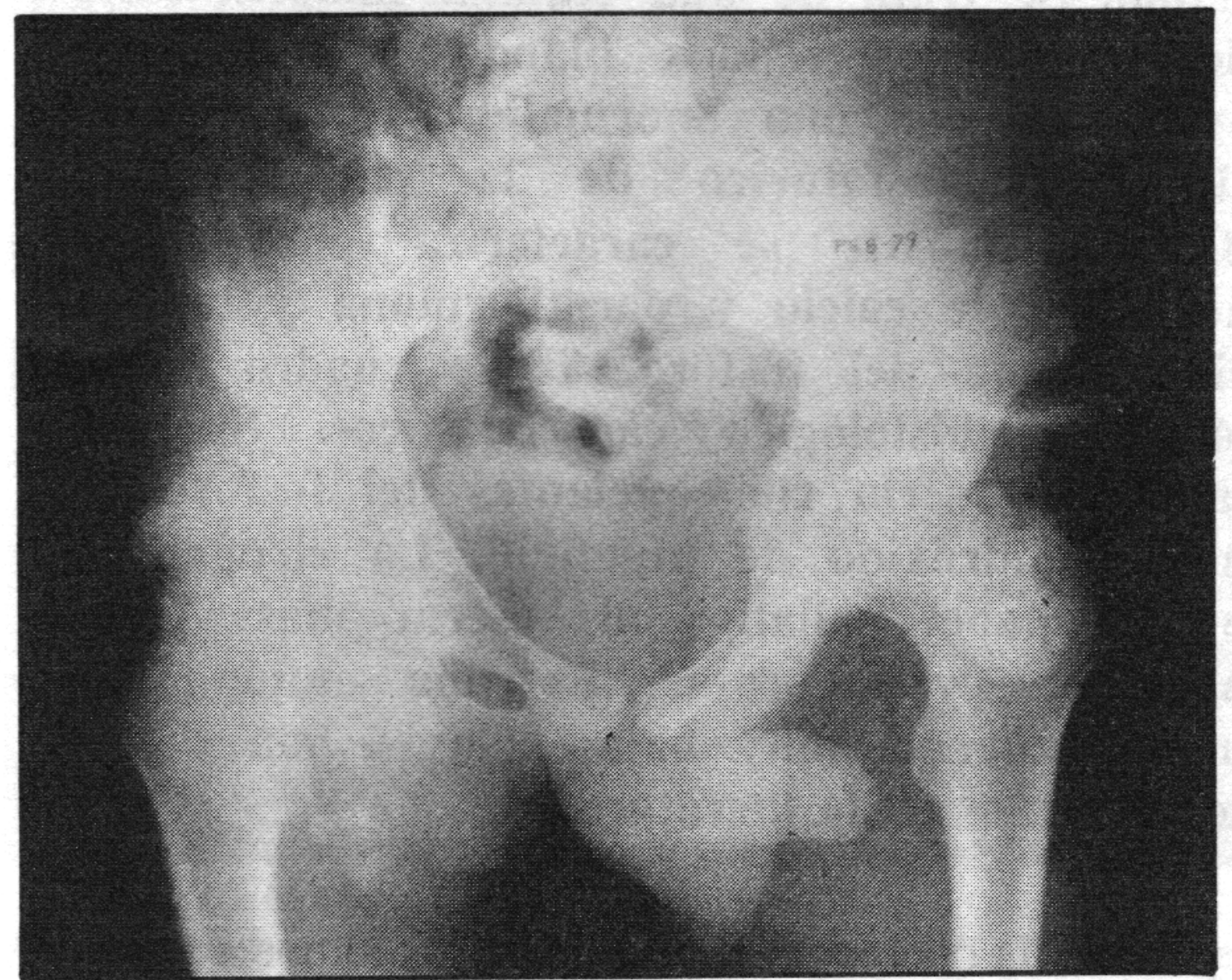
El informe de patología decía: "espacios de diferentes tamaños limitados por bandas de tejido conectivo y tapizados por histiocitos, la mayoría de tipo multinucleado de cuerpo extraño con presencia de vacuolas. Dentro de los espacios se observa un material amorfo eosinofilobasófilo; también hay bandas gruesas de colágeno y músculo estriado con focos de inflamación crónica no específica. Hay espículas óseas focalmente necrosadas. Otros cortes muestran tejido conectivo denso con áreas de hemorragia reciente y reacción granulomatosa de tipo cuerpo extraño. Diagnóstico: calcificación con reacción granulomatosa a cuerpo extraño de partes blandas de la cadera. Nota: se debe descartar una calcinosis tumoral".

Tenía en ese momento pruebas renales normales y cifras de calcio y fósforo de 8.6 y 7.4 respectivamente. Se hizo diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo y se inició manejo con vitamina D, la cual el paciente tomaba irregularmente.

En febrero, 1979 (Radiografía 2) apareció una masa glútea derecha que se resecó quirúrgicamente con un informe de patología de CT. En esta época tenía las cifras de calcio, 9 y fósforo, 5.5. En marzo, aparecieron unos trayectos fistulosos musculocutáneos en el sitio de la resección glútea, que se manejaron médicamente; calcio, 8 y fósforo, 6.8.. En agosto se observó calcificación sobre la escápula izquierda y en la pelvis (Radiografía 3) se vieron calcificaciones coxofemorales bilaterales pero mayores en el lado dere-



Radiografía 2

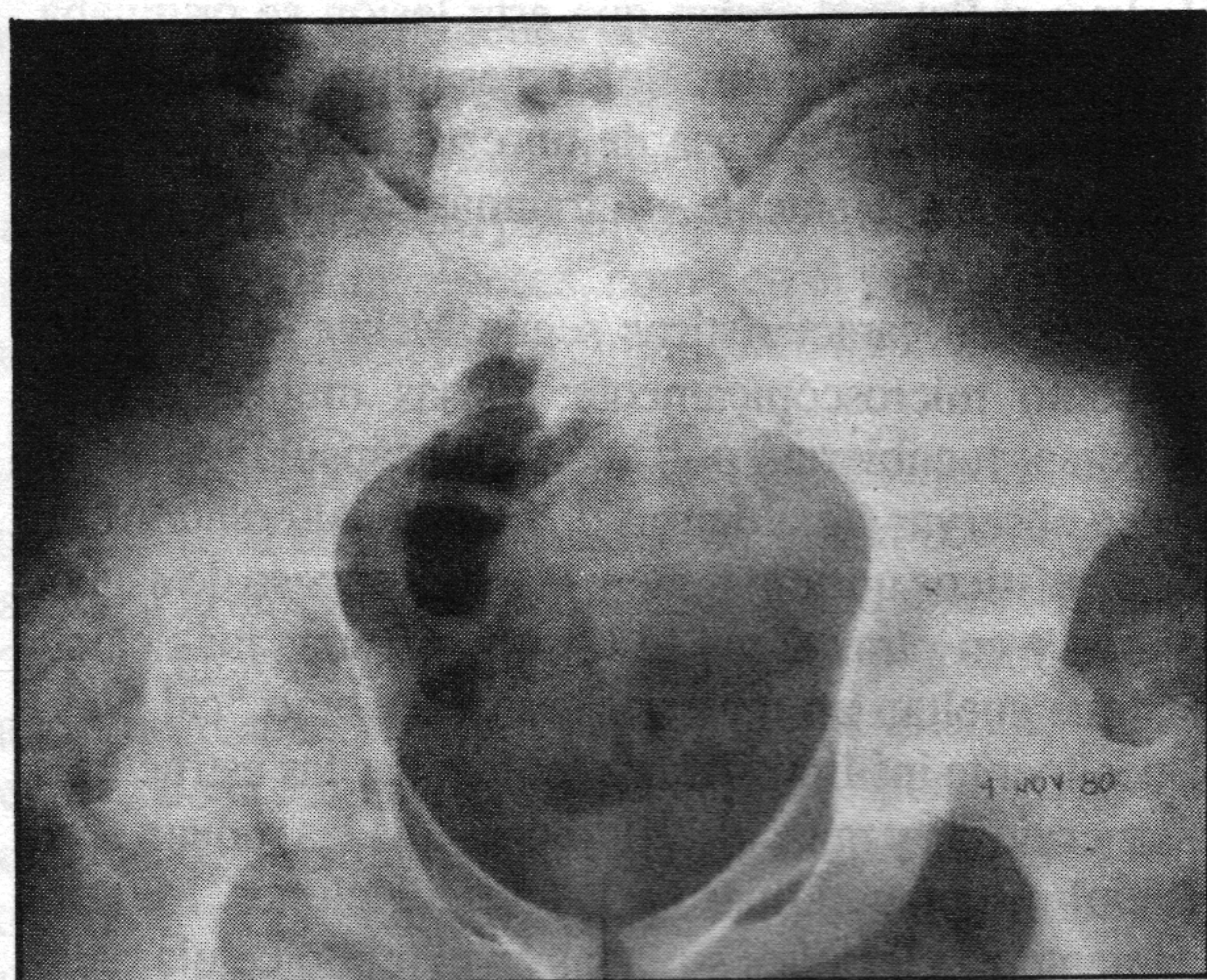


Radiografía 3

cho. Se practicó resección de las masas en el borde inferior de la escápula izquierda y en el glúteo izquierdo. Los hallazgos operatorios fueron iguales a los descritos en intervenciones anteriores y también el informe de patología fue de CT.

En diciembre, 1980, se practicó una nueva resección de masas subescapular y glútea izquierda por reproducción (Radiografía 4).

En agosto, 1981, se hizo una nueva resección de masa glútea izquierda por reproducción. En septiembre, se resecaron los trayectos fistulosos del glúteo derecho. Mientras

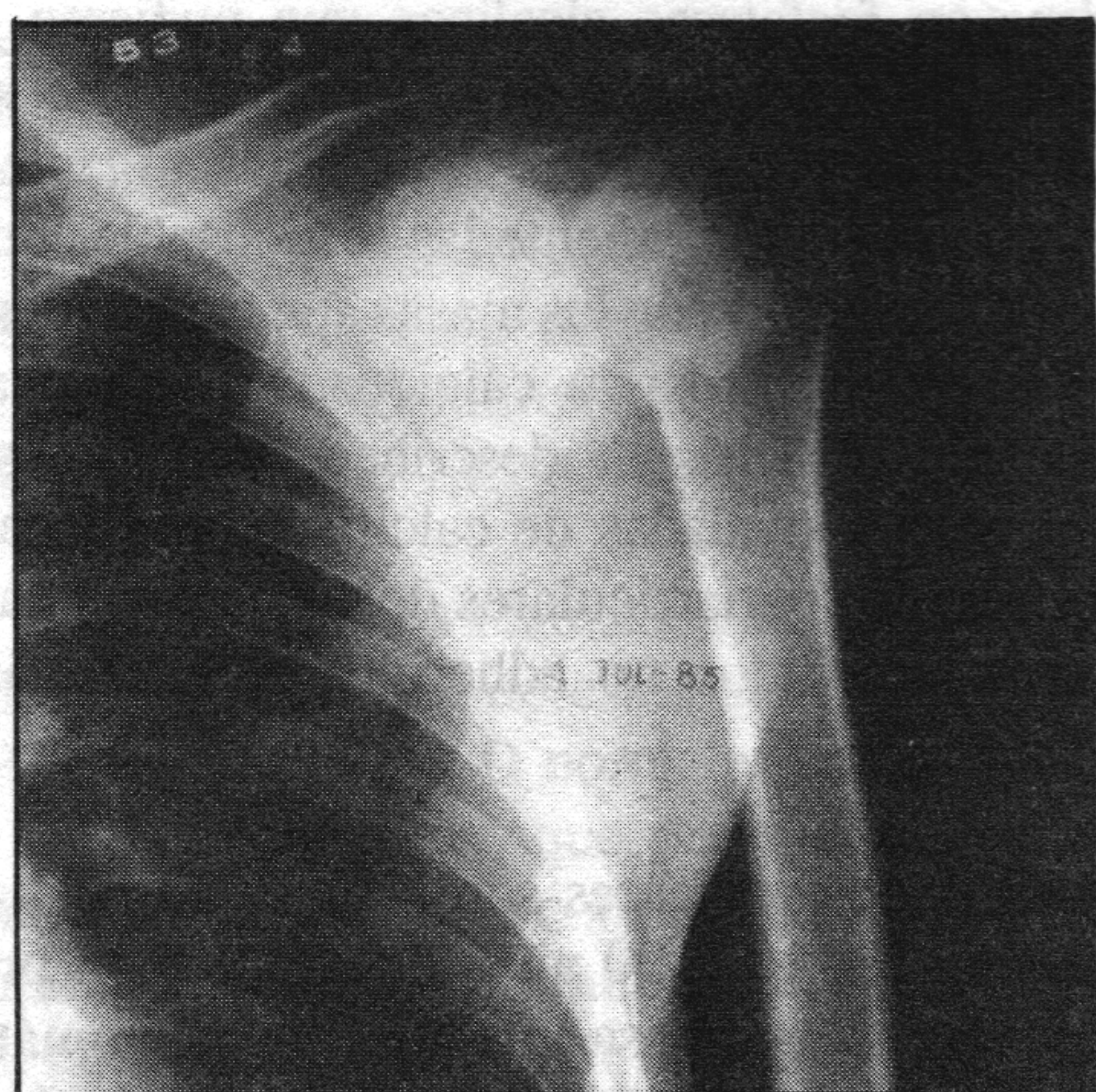


Radiografía 4

tanto el paciente continuaba en manejo con vitamina D, 50.000 U/día que las tomaba muy irregularmente. Sus cifras de calcio, fósforo, nitrógeno uréico y creatinina eran normales.

En febrero, 1984, se practicó una nueva resección de calcinosis coxofemoral izquierda. Se mide parathormona (PTH) cuyo resultado fue normal: 0.39 mg/ml (N=0-0.9); en diciembre continúan el manejo médico de las fístulas del glúteo derecho. Se realizó gammagrafía ósea que informó "lesión calcificada gigante en cadera derecha sin otras lesiones".

En febrero, 1985, aparece una masa en la axila izquierda con escaso dolor y sin limitaciones en su movilidad (Radiografía 5).



Radiografía 5

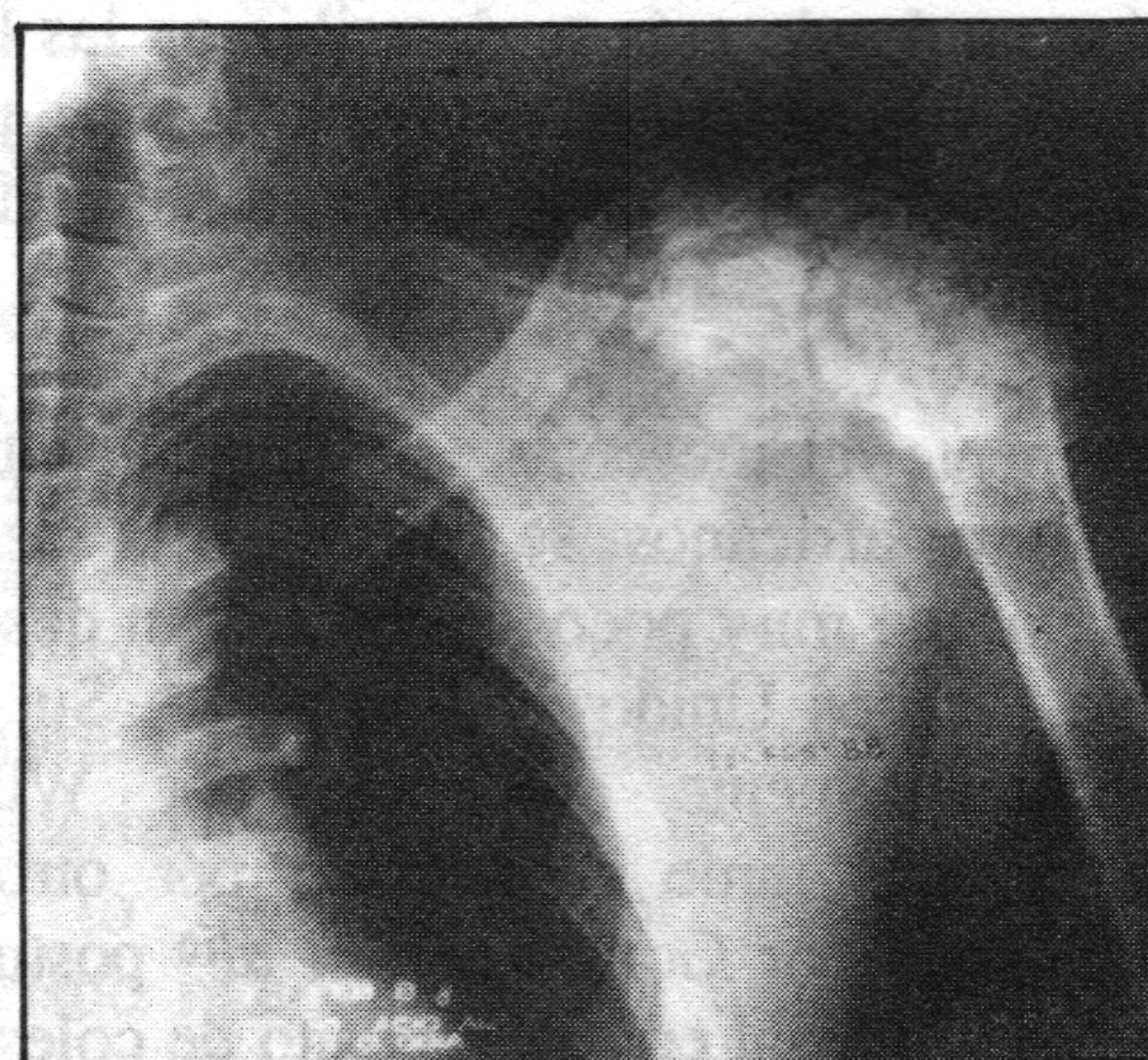
En marzo, 1986, una nueva gammagrafía mostró "captación del radiotrazador a nivel del hombro izquierdo y cadera derecha". Continúa en manejo con vitamina D sin mejoría.

En septiembre, 1987, la masa axilar izquierda había crecido lentamente y la sintomatología aumentaba produciéndole ya dolor moderado (Radiografía 6).



Radiografía 6

En febrero, 1988, por sintomatología aguda de mucho dolor, aumento de la masa e imposibilidad para los movimientos del brazo izquierdo, se decidió practicar resección y se encontró gran masa de más o menos 20 cm que ocupaba todo el espacio subescapular llegando a la base axilar y comprometía el paquete vásculonervioso. Infiltraba todas las estructuras musculares vecinas sin compromiso óseo ni articular. Su aspecto y consistencia era de "leche condensada" con microcalcificaciones, todo esto recubierto por una pseudocápsula lobulada. Se resecó en 90% preservando el paquete vasculonervioso (Radiografía 7).



Radiografía 7

El paciente mejoró considerablemente de su sintomatología dolorosa que le impedía cualquier movimiento del miembro superior. Se inició tratamiento con hidróxido de aluminio 60 cc cada 6 horas y dieta baja en fósforo y calcio.

COMENTARIO

Durante todo el seguimiento en el INC, su cuadro clínico siempre fue de una masa que al principio era asintomática pero al aumentar de tamaño le producía mucho dolor y limitaba sus movimientos. Era en ese momento cuando se procedía a la resección de esas masas. Siempre se manejó con vitamina D sin ninguna mejoría aparente. Sus cifras de calcio y fósforo mostraban una tendencia más o menos constante: calcios normales con ligeras variaciones hacia la elevación o disminución, mientras que el fósforo siempre mantenía una tendencia a la elevación aunque algunas veces era normal.

DISCUSION

Actualmente se ha avanzado mucho en el conocimiento de esta lesión tumoral, descrita inicialmente por Duret en 1899 citado por Barton & Reeves¹ y ya claramente definidas como CT. Todo esto se debe al mejor conocimiento del metabolismo calcio-fósforo-parathormona y a los métodos de estudio cuantitativo de estas sustancias, especialmente el radioinmunoanálisis (RIA).

Aunque para algunos autores sigue siendo una entidad de etiología desconocida¹⁰⁻¹⁴, para otros la enfermedad tiene un cuadro clínico y una etiología definidos^{5,9,15,16}, con un patrón histológico característico¹⁷ y un tratamieto específico¹⁸.

Inicialmente se pensó que era el resultado de factores locales como trauma o degeneración de las bursas articulares, pues los sitios en donde más se describieron las lesiones eran la escápula y la cadera en negros africanos, posiblemente por la presión constante de camas duras al dormir o por trauma repetido al cargar^{14,19}.

Concomitantemente, al presentarse la mayor cantidad de casos entre negros africanos, se pensó en la raza como factor causal ya que muy pocos casos se han descrito en caucásicos de Estados Unidos y Europa^{17,19}. Su carácter familiar fue inicialmente observado por Wilber & Slatopolsky¹⁵ y más tarde confirmado por otros autores^{13,16}. Apak citado por Gong-Kang *et al*¹⁰ postulaba en 1958 que la lesión inicial era un depósito de colesterol en los tendones, músculos, bursas y periostio, seguida de

una calcificación, necrosis y reacción granulomatosa tisular. Harkess y Peters²⁰ creían que esta lesión se originaba debido a la proliferación de células mesenquimales primitivas pluripotenciales, a causa de un estímulo no determinado pero que posiblemente era traumático.

Las lesiones son características según McKee *et al*¹⁷ tanto macro como microscópicamente: masas multilobuladas, amarillentas, recubiertas por una pseudocápsula. Al corte se pueden observar áreas densas de fibrosis, alternando con espacios quísticos que contienen material espeso de aspecto lechoso y en otras áreas se observan zonas más calcificadas que sueltan un material granular como "cal blanca". Localmente infiltran difusamente todas las estructuras vasculonerviosas y musculotendinosas que las rodean pero en general respetan el hueso y las articulaciones. Microscópicamente son lesiones situadas en el tejido celular subcutáneo, compuestas de múltiples quistes de contornos irregulares tapizados por una mezcla de células gigantes y epitelioides, ambas de reacción a cuerpo extraño tipo Langhans.

La luz de los quistes contienen detritus eosinófilos que han sufrido transformación cálcica dando una apariencia de punteado granular. La pared quística está constituida de tejido fibroso densamente hialinizado que en general contiene linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. No hay polimorfonucleares. Algunas veces las paredes quísticas están exageradamente vascularizadas con focos recientes de hemorragia y depósitos de hemosiderina. No hay evidencia de necrosis grasa. También se han observado partículas cálcicas tapizando el epitelio de las paredes quísticas en especial cuando están compuestos de tejido fibroso; es rara la metaplasia ósea.

Lafferty *et al*⁸ describen células mononucleares aparentemente ricas en fosfatasa alcalina que pudieran ser las responsables de la acumulación de fosfatos cálcicos en las masas tumorales y dicen que las células gigantes polinucleares son presumiblemente las responsables de su reabsorción. El contenido de las masas son cantidades variables de carbonato y fosfato cálcicos. Radiológicamente Hacıhanefioglu & Turkey¹⁶ describen las lesiones como masas redondas y ovaladas de calcificaciones localizadas en tejidos blandos periarticulares de aspecto lobulado que forman conglomerados no adheridos al hueso ni a las articulaciones.

La mayoría de los pacientes son jóvenes en buenas condiciones entre los 10 y 30 años de edad, cuya principal sintomatología es una masa inicialmente asintomática, de crecimiento lento, que se torna dolorosa cuando al aumentar de tamaño compromete paquetes vasculonerviosos, im-

pidiendo luego los movimientos articulares; en este momento el único tratamiento posible es el quirúrgico, tratando de resecar la mayor cantidad de masa, liberar la compresión y permitir de nuevo los movimientos articulares. La reproducción es alta por la imposibilidad quirúrgica de resección completa; a veces, como en el presente caso, las masas se fistulizan a piel, complicando su manejo.

Wilber & Slatopolsky¹⁵ hicieron aportes fundamentales para aclarar la etiología de esta entidad. En dos negros que padecían la enfermedad demostraron: 1) que los niveles de PTH y calcio eran normales y que el metabolismo del calcio en respuesta a la PTH no estaba alterado; 2) que después de la administración de PTH exógena aparecía un aumento de fósforo en la excreción urinaria; la misma fosfaturia se presentaba con la administración de acetazolamida (inhibidor tubuloproximal de la reabsorción de fósforo). Esto los llevó a postular en 1968 lo que hoy se acepta como el trastorno bioquímico responsable de la enfermedad: alteración hereditaria, sólo en el efecto fosfático de la PTH (endógena), que lleva a una elevación crónica de los niveles de fósforo que a su vez conlleva a la formación de calcificaciones extraesqueléticas.

Al demostrar que el metabolismo del calcio y la concentración de PTH son normales, se descartó indirectamente el pseudohipoparatiroidismo, entidad que se consideraba antes, la causa de la enfermedad (como en el presente caso), en la que el riñón no responde a la PTH. Los niveles de PTH son normales porque es el calcio y no el fósforo el que regula el mecanismo de retroalimentación de esta hormona.

Lufkin *et al*²¹, estudiando dos pacientes, confirmaron los hallazgos de Wilber y Slatopolsky¹⁵, pero además encontraron una inexplicable alteración en los metabolitos de la vitamina D, especialmente elevación del 1,25 (OH)₂ D (1,25 dihidroxivitamina D). Sugirieron que la síntesis de este metabolito en los pacientes con CT, no estaba bajo el control normal del calcio sérico, fósforo y PTH. Normalmente la hiperfosfatemia debería suprimir la actividad renal de la 25 (OH) D-hidroxilasa y consecuentemente disminuir los niveles de 1,25 (OH)₂ D.

Mitnick *et al*⁹ en estudios realizados en un paciente venezolano define el problema de estos pacientes; con niveles de Ca, PTH y 1,25 (OH)₂ D normales como "defecto intrínseco del tubuloproximal que permite una reabsorción aumentada de fosfatos". Las concentraciones normales de este último metabolito que garantizan la absorción gastrointestinal normal de calcio y por otro lado la excreción renal de calcio, disminuida posiblemente por la hiperfosfatemia, explicarían los niveles de calcio normales de estos

pacientes.

Prince *et al*⁵ en estudios hechos a una familia de 15 miembros donde 7 hermanos padecían la enfermedad, encontró hiperfosfatemia y normocalcemia en todos y niveles aumentados de 1,25 (OH)₂ D, lo cual sugería una "anormalidad del metabolismo de la vitamina D", pero termina diciendo que, en vista de los contradictorios resultados obtenidos en diferentes estudios con respecto a la vitamina D, no es muy clara su relación con la patogénesis de la enfermedad.

Haber demostrado la hiperfosfatemia como el factor más importante y constante en la patogénesis de la enfermedad, les permitió a Mozaffarian *et al*¹⁸ en 1972 proponer como tratamiento médico la deprivación de fósforo con quelantes, como el hidróxido de aluminio. Después de 18 meses de iniciado el tratamiento en un paciente a quien se le administraba 60 cc de hidróxido de aluminio 4 veces al día y dieta baja en calcio y fósforo, las masas mostraron notable reducción radiológica y algunas desaparecieron clínicamente con total mejoría sintomática y niveles normales de calcio y fósforo. Este ha sido el tratamiento utilizado por diferentes autores desde entonces, cuyos efectos se han medido por gammagrafías óseas y por niveles de fósforo en sangre^{7,13}.

Es claro que esta entidad se debe diagnosticar después de excluir otras patologías como síndrome leche-alcali, pseudohipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo primario, falla renal crónica, intoxicación por vitamina D e hipersecreción de hormona de crecimiento¹¹.

El presente caso tiene requisitos que son suficientes (historia clínica, edad, cuadro radiológico e histológico y niveles normales de calcio y PTH y tendencia elevada del fósforo) para ser llamado CT y sólo le faltarían la tendencia familiar (que no se investigó) y la racial, que no son necesarios para el diagnóstico.

SUMMARY

We've come across the first case of tumor calcinosis, described in the Colombian and Latin American literature and the current literature is reviewed. We're dealing with a tumor-like entity that calcifies soft tissues and whose cause is likely to be a congenital abnormality in the phosphaturic effect of the parathormone. Biochemically it is characterized by normal levels of calcium and a tendency to high levels of phosphorus. It has a characteristic radiological and histological picture. The etiological treatment would be based on phosphorus-binding antacids such as aluminum hydroxide. Surgery

plays a palliative role by drying up incapacitating and painful masses. Its frequency is very low. Only 150 cases have been described in the literature.

REFERENCIAS

1. Barton, D.L. & Reeves, R.J. Tumoral calcinosis. Report of three cases and review of the literature. *AJR*, 1961, 86: 351-358.
2. Teutschlander, D. Uber progressive lipogranulomatose der Muskulatur. *Klin Wochenschr*, 1935, 14: 451-453.
3. Thomson, J.G. Calcifying collagenolysis (tumoral calcinosis). *Br J Radiol*, 1976, 12: 321-325.
4. Reed, R.J. & Hunt, R.W. Granulomatous (tumoral) calcinosis. *Clin Orthop*, 1965, 43: 233-240.
5. Prince, M.J., Schaefer, P.C., Goldsmith, R.S. & Chausmer, A.B. Hyperphosphatemic tumoral calcinosis. *Ann Intern Med*, 1982, 96: 586-591.
6. Inclan, A. Tumoral calcinosis. *JAMA*, 1943, 121: 490.
7. Berkowitz, S., Green, O.C. & Young, L.W. Tumoral calcinosis. *Am J Dis Child*, 1986, 140: 1273-1275.
8. Lafferty, F.W., Reynolds, E.S. & Pearson, O.H. Tumoral calcinosis: a metabolic disease of obscure aetiology. *Am J Med*, 1965, 38: 105-118.
9. Mitnick, P.D., Goldfarb, S., Slatopolsky, E. et al. Calcium and phosphate metabolism in tumoral calcinosis. *Ann Intern Med*, 1980, 92: 482-487.
10. Gong-kang, H., Zong-zhao, L., Di-chen, L. & Chun-kang, D. Tumoral calcinosis. *Chin Med J*, 1982, 95: 895-898.
11. Clarke, E., Swischuk, L. & Hayden, C.K. Tumoral calcinosis, diaphysitis and hyperphosphatemia. *Radiology*, 1984, 151: 643-646.
12. Knowles, S.A.S., Declerck, G. & Anthony, P.P. Tumoral calcinosis. *Br J Surg*, 1983, 70: 105-107.
13. Balachandran, S., Abbud, Y., Prince, M.J. & Chausmer, A.B. Tumoral calcinosis: scintigraphic studies of an affected family. *Br J Radiol*, 1980, 53: 960-964.
14. Ghormley, R.K. & McCrary, W.E. Multiple calcified bursae and calcified cysts in soft tissues. *Trans Western Surg Assn*, 1942, 51: 292-309.
15. Wilber, J.F. & Slatopolsky, E. Hyperphosphaturia and tumoral calcinosis. *Ann Intern Med*, 1968, 68: 1044-1049.
16. Hacıhanefioglu, U. & Turkey, I. Tumoral calcinosis. *J Bone Joint Surg*, 1978, 60A: 1131-1135.
17. McKee, P.H., Liomba, N.G. & Hutt, M.S.R. Tumoral calcinosis: a pathological study of fifty-six cases. *Br J Dermatol*, 1982, 107: 669-674.
18. Mozaffarian, G., Lafferty, F.W. & Pearson, O. Treatment of tumoral calcinosis with phosphorus deprivation. *Ann Intern Med*, 1972, 77: 741-745.
19. Veres, B., Malik, M.O.Z. & Hassan, E. Tumoral lipocalcinosis: a clinicopathological study of 20 cases. *J Pathol*, 1976, 119: 113.
20. Harkess, J.W. & Peters, H.J.: Tumoral calcinosis. A report of six cases. *J Bone Joint Surg*, 1967, 49A: 721-731.
21. Lufkin, E.G., Jumar, R. & Heath, H. Hyperphosphatemic tumoral calcinosis: effects of phosphate depletion on vitamin D metabolism and of acute hypocalcemia on parathyroid hormone secretion and action. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 56: 1319-1322.