

Andreia Luís Martins¹, Marta Moniz¹, Pedro Sampaio Nunes¹, Clara Abadesso¹, Helena Cristina Loureiro¹, Ximo Duarte², Helena Isabel Almeida¹

Hipercalcemia grave como forma de apresentação de leucemia linfoblástica aguda em crianças

Severe hypercalcemia as a form of acute lymphoblastic leukemia presentation in children

1. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE - Amadora, Portugal.
2. Departamento de Oncologia da Criança e Adolescente, Instituto Português de Oncologia Lisboa, Francisco Gentil, EPE - Lisboa, Portugal.

RESUMO

A hipercalcemia é um distúrbio metabólico raro em pediatria, potencialmente fatal, apresentando um vasto diagnóstico diferencial, incluindo neoplasias. Relatamos aqui o caso de uma criança de 3 anos, previamente saudável, admitida no serviço de urgência por fadiga, hiporreatividade, febre e claudicação da marcha com 5 dias de evolução, de agravamento progressivo. À observação, apresentava-se inconsciente (escore de coma Glasgow: 8). Laboratorialmente, apresentava hipercalcemia grave (cálcio total 21,39mg/dL, ionizado 2,93mmol/L) e anemia microcítica. Iniciou hiper-hidratação e foi transferido para a unidade de cuidados intensivos pediátricos.

Instituiu-se hemodiafiltração venovenosa contínua com soluto livre de cálcio, ocorrendo a progressiva normalização da calcemia, com melhoria do estado de consciência. Administrou-se zolendronato. Excluíram-se causas metabólicas, infecciosas e intoxicação. O mielograma permitiu o diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. A hipercalcemia associada à malignidade em pediatria é rara, ocorrendo como forma de apresentação da neoplasia ou na recorrência desta. Em situações com risco de vida iminente, deve se considerar hemodiafiltração venovenosa contínua.

Descritores: Hipercalcemia; Leucemia-linfoma linfoblástico de células T precursoras; Hemodiafiltração; Relatos de casos

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 17 de setembro de 2015
Aceito em 19 de novembro de 2015

Autor correspondente:

Andreia Martins
Departamento de Pediatria do Hospital
Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE; IC 19,
2720-276 - Amadora, Portugal
E-mail: andreialuismartins@gmail.com

Editor responsável: Jefferson Piva

DOI: 10.5935/0103-507X.20150067

INTRODUÇÃO

A hipercalcemia na infância é um distúrbio metabólico infrequente. O diagnóstico diferencial é complexo e varia com a idade de apresentação, podendo estar implicadas causas metabólicas, nutricionais, induzidas por fármacos, genéticas, inflamatórias e neoplásicas.⁽¹⁾

Apesar de frequente no adulto, a hipercalcemia associada à malignidade (HAM) é uma complicação rara na idade pediátrica, ocorrendo em 0,4 a 1,3% das neoplasias, sendo a leucemia linfoblástica aguda a mais frequente neste grupo etário.^(2,3)

A terapêutica da HAM passa pelo tratamento da neoplasia subjacente. Na hipercalcemia grave e persistente, a abordagem inicial é a hiper-hidratação.⁽⁴⁾ A prednisolona, como parte do tratamento de base, é eficaz em situações de gravidade moderada.⁽⁴⁾ A calcitonina é frequentemente reportada como tratamento da HAM pediátrica, mas tem um efeito hipocalcemiante modesto e não está comercializada em Portugal. Os bifosfonatos têm sido extensamente estudados e são eficazes na HAM dos adultos. No entanto, devido à raridade da doença em pediatria e aos potenciais efeitos adversos em relação à osteogênese, os

estudos de eficácia e segurança nesta faixa etária são limitados.⁽⁴⁾ Ainda assim, pequenas séries têm confirmado sua eficácia.⁽⁵⁾ Na hipercalcemia grave sintomática, impõe-se a necessidade de correção emergente, sendo necessário recorrer a hemodiafiltração venovenosa contínua.

RELATO DE CASO

Criança de 3 anos, do gênero masculino, com 16kg, sem antecedentes pessoais relevantes, apresentava cansaço fácil com 1 semana de evolução. Cinco dias antes da admissão, iniciou febre, coxalgia esquerda e claudicação da marcha, em contexto de traumatismo recente. Por manutenção dos sintomas, foi reavaliado 3 dias antes da admissão. Os estudos imagiológico e laboratorial efetuados não sugeriram infecção osteoarticular, tendo sido medicado com terapêutica sintomática. Por persistência do quadro, acompanhando-se de prostração, hiporreatividade e recusa alimentar, regressou ao serviço de urgência.

À admissão, apresentava-se inconsciente (escore de coma de Glasgow: 8), reflexos osteotendinosos mantidos e hemodinamicamente estável. Não apresentava outras alterações, nomeadamente exantema, sinais de discrasia hemorrágica, adenopatias, hepatomegalia ou esplenomegalia.

A avaliação laboratorial mostrou alcalose metabólica compensada (pH de 7,41; pressão parcial de gás carbônico - PaCO₂ de 48,7mmHg, bicarbonato - HCO₃ de 32,5mmol/L e excesso de base de 9,6) e hipercalcemia grave (cálcio total de 21,8mg/dL, ionizado 2,93mmol/L). Outras avaliações encontram-se na tabela 1. A tomografia computadorizada cranioencefálica, e as ecografias renal, abdominal e das articulações coxofemorais não mostraram alterações relevantes.

Dada a gravidade clínica e laboratorial da hipercalcemia, iniciou-se hiper-hidratação endovenosa (2.500mL/m²/dia) e antibioticoterapia (flucloxacilina e gentamicina), por suspeita de infecção osteoarticular. Foi transferido para a unidade de cuidados intensivos pediátricos. Iniciou hemodiafiltração venovenosa contínua após colocação de cateter venoso central de hemodiálise 6,5F na veia femoral direita. Foi utilizado o filtro HF20 e feito *priming* com 5.000UI de heparina em 1L de cloreto de sódio 0,9%. Programou-se a hemodiafiltração venovenosa contínua de acordo com o protocolo pediátrico (25 - 40mL/kg/hora = 1/3 líquido diálise + 2/3 líquido reposição (2/3 pré-filtro + 1/3 pós-filtro)). O ultrafiltrado foi calculado de acordo com o balanço hídrico desejado.⁽⁶⁾ Utilizou-se uma solução de reposição e de diálise livre de cálcio (Prism0Cal[®], Gambro - Lund, Suécia). Foi realizada anticoagulação regional do sistema com heparina não fraccionada em perfusão na máquina, cuja

Tabela 1 - Avaliação efetuada à admissão

Análise	Resultado	Valor de referência
Hemoglobina (g/dL)	9,3	11,5 - 11,5
Hematócrito (%)	26,6	34 - 43
Volume globular médio (fL)	73,1	75 - 90
Leucócitos (/ μ L)	5.500	4.000 - 12.000
Neutrófilos (/ μ L)	2.300	
Linfócitos (/ μ L)	2.500	
Plaquetas (/ μ L)	186.000	150.000 - 350.000
Proteína C-reativa (mg/dL)	7,96	< 0,3
Ureia (mg/dL)	60	17 - 38,5
Creatinina (mg/dL)	0,83	0,5 - 1,1
Albumina (g/dL)	3,3	3,6-5,2
Aspartato aminotransferase (UI/L)	42	10 - 47
Alanina aminotransferase (UI/L)	48	24 - 49
Lactato desidrogenase (UI/L)	739	155 - 280
Fosfatase alcalina (UI/L)	121	191 - 450
Fósforo inorgânico sérico (mg/dL)	3,1	4,0 - 6,0
Magnésio sérico (mg/dL)	1,1	1,7 - 2,4
Potássio sérico (mmol/L)	2,52	3,5 - 5,0
Sódio sérico (mmol/L)	133	135 - 145

dose foi ajustada de acordo como o tempo de tromboplastina parcial ativado do doente. Manteve a técnica durante 72 horas, que decorreu sem intercorrências. Como complemento terapêutico, administrou-se zolendronato endovenoso (0,025mg/kg) no terceiro dia de internamento. Houve descida progressiva da calcemia total e ionizada, e melhoria do estado de consciência (Figura 1).

Da investigação realizada, identificou-se paratormônio (PTH) intacto sérico indoseável e excluíram-se causas metabólicas, infecciosas e intoxicação por vitaminas ou fármacos (Tabela 2). A radiografia do esqueleto excluiu lesões osteolíticas.

Durante o internamento, verificou-se progressiva pancitopenia (hemoglobina 7,7g/dL, leucócitos 2200/ μ L, plaquetas 67000/ μ L), sendo realizado mielograma, confirmando leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B.

Após o diagnóstico, a criança foi transferida para uma unidade de referência de oncologia pediátrica, onde, após avaliação complementar, foi iniciada terapêutica de indução de remissão (protocolo ALL-DFCI 2005 do Dana-Farber Cancer Institute). O estudo complementar por citometria de fluxo mostrou infiltração por 69% de linfoblastos B. Durante o internamento teve períodos de hipocalcemia assintomática (mínimo 5,9mg/dL em D10 pós-zolendronato) com necessidade de correção endovenosa. O mielograma realizado 4 semanas após início da

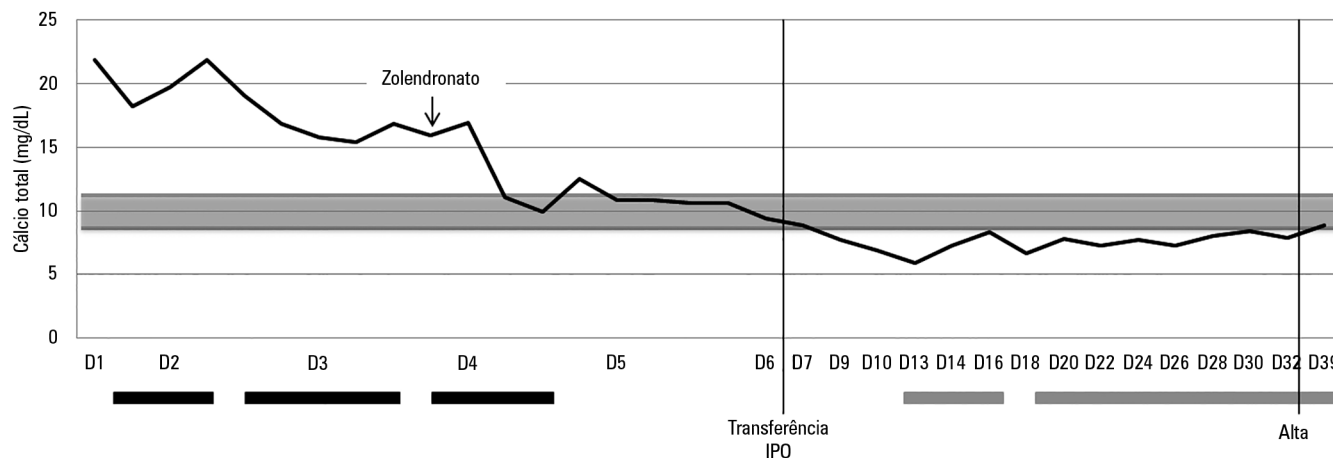


Figura 1 - Evolução da calcemia total ao longo do internamento na unidade de cuidados intensivos pediátricos. Zona cinzenta: limites do valor de referência do cálcio total; barras pretas: período sob hemodiafiltração venovenosa contínua; barras cinzentas: período sob suplementação com cálcio. IPO - Instituto Português de Oncologia.

Tabela 2 - Investigação laboratorial efetuada

Análise	Resultado	Valor de referência
PTH intacta	< 20	
PTHrp (pmol/L)	1,2	< 2,0
1,25 (OH) ₂ D (pmol/L)	2	39 - 193
25 (OH)D (ng/dL)	12,7	30 - 100
Retinol (ng/dL)	21	30 - 70
ECA (U/L)	20,10	12 - 68
EBV-VCA IgM/IgG	Negativo/positivo	
Parvovírus B19 IgM/IgG	Negativo/positivo	
CMV IgM/IgG	Negativo/positivo	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgM/IgG	Negativo/negativo	
VIH 1/2	Negativo	
FT3 (pg/mL)	2,31	4,0 - 7,10
FT4 (ng/dL)	0,56	0,9 - 1,70
TSH (mUI/L)	0,496	0,8 - 7,5
Proteínas totais (g/dL)	5,6	6 - 8
Albumina (g/dL)	2,53	3,75 - 5,01
Ácido úrico (mg/dL)	9,4	3,0 - 5,5

PTH - paratormônio; PTHrp - proteína relacionada ao paratormônio; 1,25 (OH)₂D - 1,25-dihidroxi-vitamina D; 25(OH)D - vitamina D na forma de 25 hidroxivitamina D; ECA - enzima conversora da angiotensina; EBV-VCA - antígeno da cápside viral do vírus de Epstein-Barr; CMV - citomegalovírus; VIH - vírus da imunodeficiência; T3L - hormônio T3 livre; T4L - hormônio T4 livre; TSH - hormônio estimulante da tireoide.

terapêutica de indução confirmou remissão completa morfológica e por biologia molecular.

Atualmente, cerca de 10 meses após início da terapêutica, mantém-se em remissão.

DISCUSSÃO

A hipercalcemia é um distúrbio potencialmente fatal, ao condicionar alterações neurológicas e cardíacas. A

terapêutica inclui hiper-hidratação, bifosfonatos e tratamento da doença de base.⁽¹⁾ Por vezes, torna-se imperativa a correção rápida do distúrbio, quando cursa com afundamento do estado de consciência ou perante hipercalcemia refratária às medidas convencionais. Nessas situações, está descrita a utilização da hemodiafiltração venovenosa contínua como terapêutica eficaz.^(7,8) Seu uso com sucesso na hipercalcemia grave tem sido reportado em adultos,⁽⁸⁻¹¹⁾ mas encontra-se raramente descrita na literatura a utilização da técnica em Pediatria.^(7,12) Neste caso clínico, em razão da hipercalcemia grave na admissão, optou-se pela utilização de solução de diálise e reposição sem cálcio em sua constituição. Controles analíticos da calcemia regulares foram realizados de forma a evitar uma descida abrupta e para valores abaixo do normal. Os parâmetros introduzidos na máquina tiveram como objetivo proporcionar uma descida do cálcio gradual, evitando intercorrências como a coagulação do circuito. Considerando que o doente não apresentava diurese espontânea, optou-se por programar perdas de forma a garantir balanço hídrico neutro. Após estabilização clínica e laboratorial, introduziu-se o zolendronato, com o intuito de manter a normocalcemia, devido ao efeito temporário da hemodiafiltração venovenosa contínua.⁽¹¹⁾ No entanto, salvaguarda-se a vigilância continuada dos níveis séricos de cálcio, pelo risco descrito de hipocalcemia observado neste caso.⁽¹³⁾

A investigação etiológica realizada sugeriu um mecanismo independente da PTH, sendo excluídas causas metabólicas, infecciosas e de intoxicação por vitaminas ou fármacos. A progressiva pancitopenia levantou a suspeita de HAM, orientando posteriormente o diagnóstico final.

Na patogênese da HAM, existe uma estimulação da reabsorção óssea, mediada por proteínas e citocinas

produzidas pelas células tumorais ou pelo microambiente tumoral. Assim, estão descritos dois mecanismos distintos, que incluem a hipercalcemia por lesão osteolítica local (metástases ósseas) e a hipercalcemia humoral pela ativação da via RANK-RANKL (receptor do ativador do factor nuclear κ B e seu ligando). A proteína relacionada com a paratormônio (PTHrP) é a mediadora mais frequentemente implicada, mas outros mediadores, como interleucina (IL)-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator transformador do crescimento beta (TGF- β), prostaglandinas e até o calcitriol e PTH de produção ectópica, podem estar implicados.⁽⁴⁾

Na leucemia linfoblástica aguda, uma associação de hipercalcemia nos doentes com t (17;19) tem sido reportada, sugerindo possível indução da PTHrP.^(3,14) Neste caso,

não se verificou a referida anomalia citogenética, e não se detectaram valores elevados de PTHrP, excluindo-se este mecanismo como *primum movens* da hipercalcemia.

CONCLUSÃO

O caso descrito evidencia uma complicação infrequente, não só na idade pediátrica, como na criança com doença oncológica, podendo surgir esta emergência metabólica como reveladora da doença de base. A hemodiafiltração venovenosa contínua com soluto livre de cálcio, como tratamento de primeira linha da hipercalcemia grave e sintomática, mostrou ser eficaz na indução rápida da normocalcemia e melhoria neurológica, dando tempo até que as terapêuticas de manutenção e dirigida à etiologia exerçam um efeito sustentado.

ABSTRACT

Hypercalcemia is a rare metabolic disorder in children and is potentially fatal. It has a wide differential diagnosis, including cancer. Here, we report the case of a previously healthy 3-year-old who was admitted to the emergency room with fatigue, hyporeactivity, fever and limping gait that had evolved over 5 days and that was progressively worsening. On examination the patient was unconscious (Glasgow coma score: 8). Laboratory tests indicated severe hypercalcemia (total calcium 21.39mg/dL, ionized calcium 2.93mmol/L) and microcytic anemia. Hyperhydration was initiated, and the child was transferred to the pediatric intensive care unit. Continuous

venovenous hemodiafiltration with calcium-free solution was instituted, which brought progressive normalization of serum calcium and an improved state of consciousness. Zoledronate was administered, and metabolic and infectious causes and poisoning were excluded. The bone marrow smear revealed a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. Hypercalcemia associated with malignancy in children is rare and occurs as a form of cancer presentation or recurrence. Continuous venovenous hemodiafiltration should be considered in situations where there is imminent risk to life.

Keywords: Hypercalcemia; Precursor T-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; Hemodiafiltration; Case reports

REFERÊNCIAS

- Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(4):508-15.
- McKay C, Furman WL. Hypercalcemia complicating childhood malignancies. *Cancer*. 1993;72(1):256-60.
- Inukai T, Hirose K, Inaba T, Kurosawa H, Hama A, Inada H, et al. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leucemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. *Leukemia*. 2007;21(2):288-96.
- Sargent JT, Smith OP. Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders. *Br J Haematol*. 2010;149(4):465-77.
- Kerdudo C, Aerts I, Fattet S, Chevret L, Pacquement H, Doz F, et al. Hypercalcemia and childhood cancer: a 7-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(1):23-7.
- Ruza F. Tratado de cuidados intensivos pediátricos. 3a ed. Madri: Norma-Capitel Ediciones; 2003.
- Pradhan M, Leonard MB. Calcium-free hemodialysis for hypercalcemia of malignancy in a newborn. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(5):474-6.
- Wang CC, Chen YC, Shiang JC, Lin SH, Chu P, Wu CC. Hypercalcemic crisis successfully treated with prompt calcium-free hemodialysis. *Am J Emerg Med*. 2009;27(9):1174.e1-3.
- Au S, Dunham M, Godinez T. Treatment of medically refractory hypercalcemic crisis. *Int J Artif Organs*. 2012;35(7):538-41.
- Kindgen-Milles D, Kram R, Kleinekofort W, Morgera S. Treatment of severe hypercalcemia using continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *ASAIO J*. 2008;54(4):442-4.
- Camus C, Charasse C, Jouannic-Montier I, Seguin P, Tulzo YL, Bouget J, et al. Calcium free hemodialysis: experience in the treatment of 33 patients with severe hypercalcemia. *Intensive Care Med*. 1996;22(2):116-21.
- Bahous G, Miri-Aliabad G. Severe hypercalcemia: a rare and unusual presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2014;8(2):38-40.
- Kreutle V, Blum C, Meier C, Past M, Müller B, Schütz P, et al. Bisphosphonate induced hypocalcemia - report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13979.
- Minson KA, Prasad P, Vear S, Borinstein S, Ho R, Domm J, et al. t(17;19) in children with acute lymphocytic leukemia: a report of 3 cases and a review of the literature. *Case Rep Hematol*. 2013;2013:563291.