



EDITORIAL / Editorial

HIPERCALCEMIA CAUSADA POR GRANULOMAS INDUCIDOS POR INYECCIÓN DE METACRILATO: UNA NUEVA ENTIDAD DE GRAVEDAD INSOSPECHADA

María Josefina Pozzo*

Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán, Buenos Aires

En agosto de 2011, en la XXVIII Reunión Anual de AAOMM, comunicamos el primer caso de hipercalcemia secundaria a granulomas productores de 1,25 dihidroxivitamina [1,25(OH)₂D] inducidos por inyección de polimetilmetacrilato (PMMA) con fines cosméticos, el que posteriormente fue publicado en la revista *Actualizaciones en Osteología*.¹

En una revisión previa de la literatura sobre casos raros de hipercalcemia relacionada con calcitriol no se hace referencia al PMMA.²

Tres años después, en la XXXI Reunión Anual de AAOMM, se comunicaron varios casos (Kitaigrodski AV, García ML).

Recientemente, Negri y cols. reportaron 4 casos (en los cuales está incluido el caso índice), lo que constituye la primera comunicación en la bibliografía internacional.³

La gran mayoría de los pacientes con calcio sérico elevado tienen hiperparatiroidismo primario o hipercalcemia tumoral. Existe una larga lista de otros diagnósticos diferenciales, algunos de ellos muy raros, que comprenden menos del 10% de todas las causas. La hipercalcemia es muchas veces la llave diagnóstica de enfermedades insospechadas.⁴

La hipercalcemia puede clasificarse para su estudio en:

1) asociada a hipersecreción de PTH (hiperparatiroidismo primario) y 2) independiente de la acción de ésta (hipercalcemia tumoral, enfermedades granulomatosas).

La hipercalcemia independiente de PTH más frecuente es la hipercalcemia tumoral, pero existen otras causas infecciosas y no infecciosas que se caracterizan por la formación de granulomas productores de 1,25(OH)₂D.

Entre las causas no infecciosas, la patología más habitual es la sarcoidosis, seguida, en orden de frecuencia mucho menor, por otras granulomatosis, entre las que se encuentran las de cuerpo extraño (silicona o parafina). Los primeros informes de granuloma asociados al uso de siliconas fueron realizados hace varias décadas.⁵⁻⁷ Sin embargo, la hipercalcemia causada por estos granulomas es extremadamente rara y existen muy pocos casos comunicados.^{8,9}

Una cantidad creciente de productos de relleno ha sido introducida en el mercado de la estética durante los últimos años. Constituyen una alternativa para la cirugía de rejuvenecimiento facial. Generalmente son sustancias inyectables utilizadas para rellenar la pérdida de volumen.

* Correo electrónico: mjpozzo@fibertel.com.ar

Dependiendo de la biodisponibilidad, composición química y degradación, estos materiales pueden ser clasificados como temporarios o permanentes, orgánicos o inorgánicos y autólogos o heterólogos. Se consideran no tóxicos, no inmunogénicos y relativamente inocuos.

Sin embargo, el relleno ideal no existe y cualquiera puede producir algún tipo de reacción adversa, más frecuente en los de tipo permanente.¹⁰ Las reacciones pueden aparecer hasta varios años después de su aplicación.

El PMMA (Metacril®, Artecoll®) y otras sustancias de relleno permanente (siliconas, parafina) han sido asociados a granulomas en un porcentaje muy bajo, pero no hay datos acerca de que produzcan hipercalcemia.¹¹⁻¹³

Los casos descriptos recientemente y que son motivo de esta editorial están relacionados con la inyección de grandes volúmenes de PMMA, con la formación de granulomas de gran tamaño y extensión entre las fibras musculares y muy difíciles de resecar.

Los pacientes reportados comparten las siguientes características:

1) hipercalcemia severa y de difícil manejo, 2) hipercalciuria, 3) PTH baja (en general menor de 20 pg/ml), 4) aumento de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, 5) litiasis renal/ nefrocalcinosis e 6) insuficiencia renal moderada a severa.

La anomalía primaria ha sido ampliamente estudiada en la sarcoidosis, en la cual se observa un aumento de la absorción intestinal de calcio inducida por la elevación del calcitriol producido en el tejido granulomatoso. Los macrófagos activados presentes en los granulomas sintetizan una $1-\alpha$ -hidroxilasa idéntica a la renal, pero resistente a los mecanismos habituales de regulación y sensible a la inhibición por corticoides. Contribuyen a la hipercalcemia el efecto resortivo directo del calcitriol sobre el hueso y el deterioro de la función renal y la consiguiente disminución de la calciuria.

El tratamiento curativo depende de la remoción de los granulomas, lo cual en general no es posible en la mayoría de los casos, lo que tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

Los corticoides sistémicos siguen siendo la principal opción terapéutica en la enfermedad granulomatosa más frecuente, que es la sarcoidosis.¹⁴ También son eficaces en los granulomas de cuerpo extraño, pero los efectos estéticos negativos que conlleva su uso a largo plazo para mantener la normocalcemia son en general inaceptables para estos pacientes, lo que conduce a prescindir de ellos.

Se han utilizado otros fármacos como el ketoconazol, la cloroquina, la hidroxicloroquina y la minociclina, así como también la inyección intralesional de corticoides y 5-fluoracilo.

Debido a la gravedad del cuadro en general y el caso de una paciente que tomó estado público, la Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora (SACPER) ha enviado a sus socios un comunicado aclaratorio respecto del metacrilato y su uso en general y en estética en particular, cuyo texto me fue cedido gentilmente por uno de sus miembros.

“El PMMA que se utiliza para relleno de tejidos debe tener forma de esferas microscópicas y homogéneas de aproximadamente 50 micras de diámetro dispersas en una solución coloide que permite su inyección. Teniendo en cuenta que se trata de un material sólido, es indispensable contar con un fluido que lo transporte y permita ubicarlo en el sitio deseado (colágeno bovino en su versión original). Por tratarse de un material sólido, que queda incluido íntimamente con el tejido, se trata de un relleno permanente y definitivo.

Su uso se encuentra limitado a correcciones de defectos menores, en pequeñas cantidades y en sitios profundos. De todas formas, queda absolutamente claro que es un material no



degradable. Los pacientes portadores de PMMA no deben alarmarse ya que una vez incorporado raramente sufre alteraciones.

El uso de PMMA en grandes volúmenes no tiene actualmente respaldo científico. Las entidades gubernamentales que autorizan el uso de este tipo de sustancias, deben recibir pruebas en animales, ensayos clínicos y en grupos de pacientes que demuestren un razonable bajo índice de efectos colaterales y complicaciones. Estas últimas condiciones no se cumplen con el PMMA en grandes cantidades”.

Como se trata de métodos no avalados y de cuyas complicaciones pueden surgir cuestiones médico-legales, los pacientes no siempre reciben la correcta información sobre la naturaleza de la sustancia inyectada.

Debe alertarse a la comunidad médica de la existencia de esta nueva entidad que, si bien hasta el momento es de baja frecuencia, parece estar en aumento. Debido a su baja sospecha, es probable que esté sub-diagnosticada. La presencia de hipercalcemia con PTH suprimida en ausencia de enfermedad neoplásica debe hacer sospechar enfermedad granulomatosa. El PMMA debe agregarse a las causas.

Las consecuencias que produce en la salud y calidad de vida de los pacientes son graves e insospechadas hasta hace poco tiempo. La remoción quirúrgica de los granulomas, que sería la opción terapéutica curativa, no es posible en la mayoría de los casos.

Debe concientizarse a la población de los riesgos que corren los individuos que se someten a estos métodos cosméticos que utilizan materiales no reabsorbibles, como el PMMA en grandes volúmenes.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: octubre 2014.
Aceptado: noviembre 2014)

Referencias

1. Rey M, Lozano Bullrich MP, Martínez MP. Hipercalcemia asociada a granuloma por cuerpo extraño en paciente con HIV. *Actual Osteol* 2013; 9:96-101.
2. Kallas M, Green F, Hewison M, White C, Kline G. Rare causes of calcitriol-mediated hypercalcemia: A case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3111-7.
3. Negri al, et al. Hypercalcemia secondary to granulomatous disease caused by the injection of methacrylate: a case series. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11:44-8.
4. Jacobs T, Bilezikian J. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6316-22.
5. Winer LH, Stenberg TH, Lehman R, Ashley FL. Tissue reactions to injected silicone liquids. *Arch Dermatol* 1964; 90:588-92.
6. Wilkie TF. Late development of granuloma after liquid silicone injections. *Plast Reconst Surg* 1977; 60:179-88.

7. Pearl RM, Laub DR, Kaplan EN. Complications following silicone injections for augmentation of the contours of the face. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61:888-91
8. Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, Vertuno LL, Hano JE. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med* 1984; 311:1103-05.
9. Schanz J, Flux K, Kircher C, et al. Mirror, mirror on the wall: hypercalcemia as a consequence of modern cosmetic treatment with liquid silicone. *Med Sci Monit* 2012; 18:CS5-7.
10. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:1-34.
11. Alcalay J, Alcalay R, Gat A, Yorav S. Late-onset granulomatous reaction to Artecoll. *Dermatol Surg* 2003; 29:859-62.
12. Kim KJ, Lee HW, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Artecoll granuloma: a rare adverse reaction induced by microimplant in the treatment of neck wrinkles. *Dermatol Surg* 2004; 30:545-7.
13. Salles AG, Lotierzo PH, Gemperli R, et al. Complications after polymethylmethacrylate injections: report of 32 cases. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121:1811-20.
14. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006; 28:627-36.

FE DE ERRATAS Actual Osteol 9(2), 2014.

1. Donde dice "AUTOREGULADO" (páginas 114, 210 y 212) debió decir "AUTORREGULADO".
 2. Donde dice "enfermedad de paget" (página 114) debió decir "enfermedad de Paget".
-