

## HIPERCALCEMIA INICIAL EN PACIENTES ONCOLOGICOS PEDIATRICOS

Dres. D. G. Pollono\*, R. Drut\*\*, M. L. Riva\*\*\*, A. Traverso\*\*\*, S. Gabbi\*\*\*

### INTRODUCCION

La hipercalcemia es una complicación infrecuente en los pacientes pediátricos con cáncer. Su frecuencia es sumamente baja (0,4%)<sup>1</sup> y muy inferior a la observada en adultos con cáncer de mama o pulmón (25%), riñón (5%)<sup>2-5</sup>, o linfomas (5-15%). Los síntomas iniciales son generalmente inespecíficos incluyendo debilidad, somnolencia, náuseas, vómitos, constipación, dolor abdominal y poliuria<sup>6,7</sup>. El compromiso funcional renal es frecuente y siendo de suma importancia su detección precoz. La hipercalcemia no tiene por sí misma significado pronóstico pero el retraso en su tratamiento tiene consecuencias deletéreas; su aparición no es patrimonio del paciente terminal pudiendo ser la manifestación inicial de la enfermedad oncológica.

El manejo de la hipercalcemia variará de acuerdo al grado de la misma y al mecanismo fisiopatológico. La hipercalcemia asociada a tumores puede estar determinada por factores:

- 1) **Humorales:** secreción elevada de parathormona endógena (PTH), parathormona related protein (PTHrp) de origen tumoral, prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>), ó 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>(calcitriol).
- 2) **Locales** (aumento de la reabsorción ósea por compromiso metastásico, donde además pueden intervenir factores humorales locales como IL 1-2 y FCT).
- 3) **Ambos mecanismos combinados.**

En la edad pediátrica la hipercalcemia se pro-

duce frecuentemente con enfermedad ósea diseminada, aunque han sido descriptos otros mecanismos humorales acompañantes que la determinan<sup>8,9</sup>.

El objetivo de esta presentación es alertar sobre la posibilidad de su ocurrencia en niños con cáncer y mostrar nuestra experiencia con dos pacientes que se presentaron con hipercalcemia e insuficiencia renal aguda (IRA) por rhabdomiosarcoma alveolar estadio IV por compromiso óseo multicéntrico en ambos y de pulmón en uno. En el primer paciente el tumor primitivo se encontró ubicado en periné mientras que en el segundo el primario fue desconocido.

### CASOS CLINICOS

#### Caso 1

Niña de 11 años que ingresó por insuficiencia renal aguda. Su enfermedad actual se había iniciado 4 meses antes con vómitos y dolor abdominal, constipación pertinaz, somnolencia, apatía, pérdida del 8% del peso teórico para la edad y deshidratación con poliuria. Al ingreso presentaba dolor difuso en miembros inferiores, impotencia funcional para la flexión de cadera, dolor lumbar y cefalea. El estudio hematológico (EH) fue normal. Otros valores de laboratorio incluyeron: ácido úrico 13,8 mg%, Na 138 meq/l, K 4,1 meq/l, creatinina 1,64 mg%, Ca 17,3 mg/dl y PTH normal.

Se inició hidratación a 3000 ml /m<sup>2</sup> y furosemida a 3 mg/ kg/dosis. La paciente desmejoró presentando somnolencia profunda por lo que se realizó electroencefalograma que fue patológico, tomografía axial computada (TAC) de cerebro y estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) que no mostraron anor-

\* Jefe de Sala Oncología Pediátrica.

\*\* Jefe de Departamento de Anatomía Patológica.

\*\*\* Residentes de Clínica Pediátrica.

Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría "Superiora Sor María Ludovica" La Plata

malidades. Mantuvo valores de creatinina de 2 mg%, apareciendo plaquetopenia ( $9 \times 10^9/L$ ) y fiebre. Se realizó aspirado medular detectándose células neoplásicas (no leucémicas). Fue medicada con antibióticos y se realizó nuevo hemograma que mostró Hto 29%, Hb 12,1g%, GR  $4,3 \times 10^9/L$ , reticulocitos 0,2%, GB  $13 \times 10^9/L$ , neutrófilos 80%, ERS 101mm en la 1<sup>er</sup> hora. Por desmejoramiento del cuadro general se indicó diálisis.

Evaluada por oncología se solicitó: Tomografía (TAC) de pulmón que fue normal y de pelvis que mostró lesión perineal de 2.9 cm de diámetro. Las radiografías mostraron múltiples lesiones osteolíticas en cadera, huesos largos, costillas y calota. La centellografía ósea por gammacámara con TC fue positiva en dichos sitios. Se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF) del tumor perineal bajo TAC diagnosticándose rhabdomyosarcoma alveolar. La inmunomarcación de la misma como de la biopsia de médula ósea confirmaron el diagnóstico.

A los 9 días luego de diálisis mejoró clínicamente, con valores de urea 0,37mg%, creatinina 0,9 mg%, Ca 8,5mg/dl, Na 130 mEq/l y K 3,1 mEq/l.

Inició plan de quimioterapia con protocolo IRS II para estadio IV. Dada la mala tolerancia clínica y hematológica suspendió el mismo que fue reemplazado con ciclofosfamida (CFM) oral 150 mg/m<sup>2</sup>/d x 14 días con intervalos de 2 semanas de acuerdo a tolerancia hematológica. Recibió 6 ciclos (7 meses) de quimioterapia con mejoría clínica evidente y desaparición de los dolores en miembros. La evaluación mostró disminución de las lesiones óseas con esclerosis de las mismas y desaparición del tumor primitivo, con residuo mínimo en médula. Se programó reinicio de protocolo IRS no siendo autorizado por la familia. Falleció a los 8 meses con enfermedad progresiva.

## Caso 2

Niño de 12 años que ingresó derivado luego de 30 días de evolución con dolor torácico y vómitos. Por interrogatorio surgió una pérdida de peso de 4kg en 20 días. Al ingreso el paciente presentó mal estado general; el laboratorio mostró Na 137 mEq/l, K 3,1 mEq/l, Mg 0,43 mmol/l, Ca 17,2 mg/dl, ácido úrico 163,7 mg%, urea 0,80 mg/ml, creatinina 1,42 mg%, PTH (molécula intacta por quimioluminiscencia) 22 pg/ml (valor normal: 20-100 pg/ml) y molécula media 148,3 pg/ml (valor normal: 20-90 pg/ml). Con el diagnóstico probable de síndrome de lisis tumoral inició tratamiento con hidratación a 3000 ml/m<sup>2</sup>/día (CINa al 0,9%), allopurinol a 500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 hs y furosemida a 0,5mg/kg/día. La Rx de tórax mostró una imagen redonda en hemitórax derecho. Con diagnóstico de hipercalcemia se aumentó la dosis de furosemida a 4mg/kg/dosis e inició tratamiento con bifosfonato (Pamidronato) a 15mg/día EV en 4 horas. El paciente se mantuvo

en regular estado general, con tendencia al sueño pero hemodinámicamente compensado. A las 24hs se hallaba estable, con electrocardiograma normal y ecografía renal con hiperecogenicidad cortical. Los valores de Ca disminuyeron (12,5 mg/dl) como respuesta a la terapéutica. La diuresis fue de 3,5 ml/kg/hora con valores de creatinina altos (2,1mg%). En los estudios radiológicos no presentaba calcificaciones extraóseas. La TAC de tórax mostró 2 lesiones nodulares en pulmón derecho, realizándose punción-aspiración con aguja fina (PAAF), además de biopsia de médula ósea (MO). La TAC de abdomen mostró agrandamiento renal bilateral compatible con la complicación metabólica, y las de cerebro y pelvis fueron normales. El centellograma óseo corporal total con TC fue positivo en hombro derecho y difuso en caderas, sin traducción radiológica. Las muestras obtenidas por PAAF (nódulo pulmonar, MO) fueron positivas para rhabdomyosarcoma (antígeno específico de músculo esquelético HHF35 positivo) alveolar.

A los 6 días de ingreso presentó Ca 11,6 mg/dl, persistiendo cuadro de insuficiencia renal aguda con urea 1,68 g/l, creatinina 2,98 mg% y ácido úrico 55,7mg/L. A los 11 días con mejoría del estado general y normalización de los valores de Ca (9,5 mg/dl) se redujo la hidratación a 1500 ml/m<sup>2</sup>/día, manteniendo diuresis de 5,1ml/kg/hora. A los 20 días, con valores de función renal (urea 0,46 g/l, creatinina 0,92 mg%), Ca 8,4mg/dl, Na 135 mEq/l, K 3,8 mEq/l, Mg 0,4 mmol/l, P 3,46 mmol/l y ácido úrico 46 mg% inició el plan de quimioterapia de inducción con protocolo MMT98 para estadio IV.

Al alta, en mejor estado general y buena actitud alimentaria, presentó Ca 7,8 mg/dl, urea 0,35 g/l, creatinina 0,78 mg% y P 4,4 mEq/l. Luego del 2<sup>do</sup> ciclo la Rx de tórax fue normal. Habiendo finalizado la fase de inducción presentó remisión clínica completa, sin reaparición de la hipercalcemia, con valores de PTH (molécula media) de 110 pg/ml post-quimioterapia. La radiología no mostró persistencia tumoral. Dos biopsias de médula ósea fueron negativas, programándose auto-transplante de médula ósea rechazado por la familia, dada la mejoría clínica. Fallece a los 4 meses por enfermedad progresiva.

## DISCUSION

La homeostasis del calcio sérico depende de una regulación integrada del ingreso (intestino), almacenamiento (hueso) y excreción (riñón), bajo la acción reguladora de la parathormona (PTH) y el 1-25 (OH) D (calcitriol) que en forma conjunta manejan los niveles séricos del Ca. Los valores normales de calcio sérico se mantienen entre 8,9 y 10,3 mg/dl (4,4-5,2mEq/L ó 2,22 a 2,57 mmol/L). La disregulación de los mecanismos básicos mencionados determina la aparición de hipo o hipercalcemia.

Las causas de hipercalcemia en niños pueden deberse a:

- 1) Exceso de PTH o su producción ectópica (PTHrp).
- 2) Acción de péptidos afines a la PTH.
- 3) Exceso de vitamina D.
- 4) Hipersensibilidad a la misma (hipercalcemia idiopática del lactante) ó
- 5) Patologías que determinan aumento de la resorción ósea como inmovilización prolongada ó hipervitaminosis A, entre otras<sup>6-8</sup>.

La detección clínica temprana es de suma importancia para tratar el compromiso general (renal en particular) del paciente. Las manifestaciones clínicas dependerán de la velocidad de instauración de la hipercalcemia y su intensidad. La tolerancia a la elevación tiene características individuales. El cuadro clínico puede ser proteiforme ya que incluye síntomas neurológicos periféricos como debilidad, disminución de los reflejos osteotendinosos y la fuerza muscular, pudiendo afectar la capacidad respiratoria, y centrales, como cambios en la personalidad, desorientación, incoherencia al hablar, trastornos cognocitivos, delirio, estupor y coma

Los signos focales no son frecuentes. Se asocian signos de irritabilidad miocárdica (cambios en ECG) como bradiarritmias y bloqueo completo con concentraciones de Ca en suero que superen los 18 mg/dl. Los síntomas gastrointestinales son los que muchas veces llevan a la consulta ya que la hipercalcemia determina hipotonía del músculo liso por la acción depresiva del sistema nervioso autónomo. La anorexia, náuseas y vómitos (muy comunes) y la poliuria, generando un balance negativo de líquidos, determinan que muchos de los pacientes ingresen con grados diversos de deshidratación. La hipercalcemia causa un defecto reversible en el riñón que da lugar a la pérdida de la capacidad de concentración urinaria con la consiguiente poliuria con deshidratación. La reducción de la reabsorción proximal de Na, Mg y K determina la clínica de la deshidratación. Las concentraciones elevadas de Ca en suero y en orina inhiben aún mas la reabsorción de Na y agua. Como consecuencia de la poliuria y la pérdida de fluido circulante disminuyen el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular con incremento de la reabsorción de Ca y su consiguiente aumento sérico.

La disminución del filtrado glomerular puede provocar insuficiencia renal aguda y la hipercalcemia genera nefrolitiasis y nefrocalcinosis<sup>7,8</sup>.

El cuadro de la hipercalcemia sintomática puede ser desencadenado por una enfermedad tumoral. En los pacientes oncológicos la sintomatología es más florida pues se agregan las manifestaciones de la enfermedad de base.

La hipercalcemia tumoral se clasifica en dos grandes grupos: osteolítica (primaria) y humoral. La primera se atribuye directamente a la destrucción

del tejido óseo por las células malignas, lo que significa que requiere una enfermedad diseminada para ello, y la posibilidad de factores locales (activadores de osteoclastos como prostaglandinas, linfoquinas, interleukina 1 y factor de necrosis tumoral 1 y 2). También en estos pacientes es posible encontrar un factor humoral por secreción tumoral de PTHrp. La segunda se debería a la resultante de la actividad de la PTH o de la activación del calcitriol, no requiriendo la presencia de lesión ósea y pudiendo ser secretada en forma ectópica por el tejido tumoral (PTHrp).

La hipercalcemia se ha asociado habitualmente a enfermedad terminal, confundiendo su sintomatología con la propia de la diseminación tumoral. Pero en no pocos pacientes la hipercalcemia es reconocida en el comienzo mismo de la enfermedad<sup>9</sup>.

La hipercalcemia ha sido mencionada como complicación en el 5 a 20% de los adultos con enfermedad maligna, habitualmente en períodos terminales de la misma, siendo común de encontrar en pacientes con carcinoma de pulmón, cáncer de mama, síndrome leucemia/linfoma T, cáncer de riñón y colon<sup>6,7</sup>. Raramente se halla asociada a tumores pediátricos<sup>1</sup> alcanzando el 0,7% en la serie de Leblanc<sup>9</sup>. En la comunicación de Mac Kayc (1) 7/25 (28%) pacientes presentaron compromiso óseo diseminado. La hormona paratiroidea endógena (PTH) fue encontrada normal en el 89% de los pacientes en que se midió. Trece pacientes presentaban una enfermedad hematológica de base. Cuatro pacientes presentaron rhabdomioma (RMS) y 2 tumor rabdoide de riñón (TRR).

En la serie de Leblanc<sup>9</sup> 8 pacientes presentaron compromiso óseo múltiple (4 linfoma linfoblástico y 4 RMS) y 3 tenían TRR. En 2 de estos últimos se encontraron niveles elevados preoperatorios de PTHrp que desaparecieron con la exéresis completa del tumor.

Papadakis<sup>10</sup> demostró una actividad similar a la PTH endógena de la PTHrp sérica en un paciente portador de TRR midiendo la adenil ciclase (ACSA) tumoral. Mostró que la hormona tumoral aumentaba la excreción renal de calcio a diferencia de la reducción de la misma por la PTH endógena. En este tipo tumoral y en el nefroma mesoblástico congénito (NMC) variedad celular<sup>11-16</sup> la alteración metabólica se definió como secundaria a la secreción ectópica de PTHrp y/o PGE, presentándose habitualmente sin compromiso<sup>2</sup> óseo metastásico. El mismo mecanismo fué descrito también en pacientes con adenoma renal<sup>17</sup>, sarcoma renal (TRMH)<sup>18</sup>, carcinoma de células pequeñas de ovario<sup>19,20</sup>, disgerminomas<sup>21</sup>, meduloblastoma con metástasis óseas<sup>22,23</sup>, neuroblastoma<sup>24</sup> y LLA<sup>25</sup>. Vassilopoulou<sup>26</sup> comunicó que de 99 pacientes con hipercalcemia, 80 (79%) presentaron valores elevados de PTHrp

de origen tumoral. En niños encontró esta elevación en el 4% de los pacientes con TRR.

Harguindey<sup>27</sup> relató 7 pacientes (5 con LLA y 2 con Histiocitosis Maligna) que presentaron hipercalcemia, conjuntamente con lesiones líticas diseminadas en 5 de los casos y valores de PTH elevadas en 2/5 pacientes evaluados.

El nivel de PGE<sub>2</sub> se halló elevado en paciente con histiocitosis de células de Langerhans multifocal ósea<sup>28</sup>.

Los rhabdomiomas representan 4-6% de los tumores malignos pediátricos. De acuerdo al informe del IRS<sup>29</sup> el 29% pueden presentar compromiso metastásico al ingreso, el 50% de ellos es de estirpe alveolar y sólo el 20% presentan tumor primitivo en periné como nuestro primer paciente. El 25% de los casos asoció hipercalcemia, todos con metástasis óseas múltiples.

Habitualmente los RMS alveolares y menos frecuentemente los RMS embrionarios son los que se asocian a enfermedad diseminada inicial con compromiso de médula ósea, huesos múltiples y, más raramente, pulmón, simulando una leucemia<sup>30-39</sup>. La hipercalcemia de estos casos se vincula al compromiso óseo universal, aunque ha sido descrita la presencia de PTHrp probablemente secretada por el tumor<sup>37-40</sup>, como en los tumores previamente mencionados. En algunos casos el tumor primitivo no ha sido encontrado como ocurrió en el segundo caso de nuestra presentación.

El carcinoma de paratiroides, raro en niños, también ha sido descrito como causa de hipercalcemia<sup>41</sup>.

Estos hechos y la baja frecuencia de hipercalcemia en tumores que habitualmente se presentan con metástasis óseas múltiples, como ocurre con los sarcomas o los neuroblastomas en niños mayores de 1 año y tumor primitivo adrenal, sustentan la idea de que por sí solas las metástasis no producen hipercalcemia, requiriendo la acción de factores locales u otros factores humorales para su desarrollo.

Por lo expuesto, la hipercalcemia pareciera ser producto de la acción de múltiples factores que desequilibran su homeostasis. El tratamiento depende de esos factores. Con cuadros leves (Ca <12mg/dl ó <6mEq/L ó 3mmol/L) y asintomáticos se debe iniciar la hidratación; si el paciente se torna sintomático se agrega tratamiento específico al igual que en las hipercalcemias moderadas o graves (Ca > 12-14 mg/dl ó >7 mEq/L ó > 3,5mmol/L).

La hidratación se realiza con solución de Cl Na al 0.9% a 3000cc/m<sup>2</sup> en 24hs y furosemida a 1-3mg/Kg cada 6 horas, que inhibe la reabsorción de Ca, estando contraindicadas las tiazidas por su acción estimuladora de la reabsorción tubular del mismo. Las dosis altas de furosemida requieren controles diarios de medio interno por la depleción salina que

provocan. Con la intención de disminuir la resorción ósea recientemente se ha introducido la administración de bifosfonatos en forma endovenosa<sup>42-45</sup>. Los mismos se unen a las sales de hidroxapatita tornándola resistente a la hidrólisis por las fosfatasas, inhibiendo así la resorción ósea normal y anormal. El pamidronato a 1-2mg/kg ha mostrado ser el más eficaz de todos los compuestos estudiados<sup>42-45</sup>, siendo los efectos máximos entre los 7-10 días. La calcitonina (antagonista de la PTH) utilizada a una dosis inicial de 4 UI/Kg, por vía subcutánea o IM cada 12hs, tiene un efecto transitorio y se reserva habitualmente para los casos severos como complemento de los bisfosfonatos. La plicamicina (mitramicina) y la indometacina son otras variantes válidas.

Los glucocorticoides han mostrado ser efectivos como agentes hipocalcémiantes en pacientes con tumores respondedores a los corticoides (linfoma) y en aquellos en que se asocian a incremento de la síntesis de vitamina D. Los glucocorticoides inhiben la absorción intestinal e incrementan la excreción urinaria de Ca.

En los pacientes con tumores el tratamiento quimioterápico por su efecto sobre las células tumorales, colabora en la normalización de la hipercalcemia como se observa principalmente en el tratamiento del rhabdomioma. No tiene igual efecto en los casos de TRR. En los tumores renales benignos como el nefroma mesoblástico congénito y el adenoma renal, la exéresis del tumor primario suele controlar la hipercalcemia que es debida habitualmente a la secreción de PTHrp.

En conclusión para un manejo adecuado y eficaz es imprescindible conocer las posibles etiologías de la hipercalcemia, sus caminos fisiopatogénicos y las consecuencias de su efecto. Un diagnóstico precoz, una evaluación completa desde el punto de vista de los estudios de laboratorio y una rápida determinación de las posibilidades diagnósticas servirán para la realización de un tratamiento completo que incluya hidratación, diuréticos y agentes que establezcan la resorción ósea, sin olvidar el enfoque terapéutico de la enfermedad primaria que variará de acuerdo a la estirpe histológica y el grado de diseminación de la misma.

## REFERENCIAS

1. Mc Kayc, Furman WL. Hypercalcemia complicating childhood malignancies. *Cancer* 1993;72: 256-260.
2. Bender RA, Hansen H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma: A prospective study of 200 patients. *Ann Intern Med* 1974; 80: 205-208.
3. Myers WPL. Hypercalcemia in neoplastic disease. *Arch Surg* 1960; 80:308-318.
4. Kernion JB, Lowitz BB, Casciato DA. Cap 12 Urinary Tract Cancer, pp 198-219 in *Manual of Clinical oncology*. 2nd Edition. Little Brown, Toronto 1992.
5. Rieke JW, Donaldson SS, Horning SJ. Hypercalcemia and vitamin D metabolism in Hodgkin disease. Is there an underlying immunoregulatory relationship? *Cancer* 1989; 63:1700.
6. Bajorunas DR. Clinical manifestations of cancer related hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990 Apr; 17(2 suppl 5):16-25.

7. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol. The mayor humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and Non Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993; 82(5):1383-1394.
8. Mahon SM. Signs and Symptoms associated with malignancy-induced hypercalcemia. *Cancer Nursing* 1989; 12(3): 153-160.
9. Leblanc A, Caillaud JM, Hartmann O, Kalifa C, Flamant F, Patte C, Tournade MF, Lemerle J. Hypercalcemia Preferentially Occurs in Unusual Forms of Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma, Rhabdomyosarcoma and Wilm's tumor. A Study of 11 cases. *Cancer* 1984;54: 2132-2136.
10. Papadakis V, Vlachopapadopoulou EA. Rhabdoid Tumor of the Kidney With Humoral Hypercalcemia and Parathyroid Hormone-Related Protein Production. *Med and Pediatr Oncol* 1995;24:133-136.
11. Vido L, Carli M, Rizzoni G, Calo I, Dalla Palma P et al. Congenital mesoblastic nephroma with hypercalcemia. Pathogenic role of prostaglandins. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8(2):149-52.
12. Rousseau-Merck MF, Kreyzer Y, Bourdeau A et al. PTH mRNA transcription analysis in infantile tumors associated with hypercalcemia. *Cancer* 1988 Jul 15;62(2):303-308.
13. Shanbhogue LK, Gray E, Miller SS. Congenital mesoblastic nephroma of infancy associated with hypercalcemia. *J Urol* 1986 Apr; 135(4): 771-772.
14. Jayabose S, Iqbal K, Newman I et al. Hypercalcemia in childhood renal tumors. *Cancer* 1988;61:788-791.
15. Ferraro EM, Klein SA, Weingartem MJ. Hypercalcemia in association with mesoblastic nephroma: report of a case and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1986; 16(6): 516-517.
16. Mayes LC, Kasselberg AG, Roloff JS, Lukens JN. Hypercalcemia associated with immunoreactive parathyroid hormone in a malignant rhabdoid tumor of the kidney (rhabdoid Wilm's tumor). *Cancer* 1984; 54(5):882-884.
17. Mahoney CP, Cassidy C, Weinberg E et al. Humoral hypercalcemia due to an occult renal adenoma. *Pediatr Nephrol* 1977;11:339-342.
18. Calo L, Cantaro S, Bertazzo L et al. Synthesis and catabolism of PGE<sub>2</sub> by a nephroblastoma associated with hypercalcemia without bone metastases. *Cancer* 1984; 54:635-637.
19. Fiorell SR, Bruggers CS, Matlak M et al. Ovarian Small Cell carcinoma of the hypercalcemic type in a 14 months old: the youngest reported case. *Med and Pediatr Oncol* 1999; 32: 304-307.
20. Young RH, Oliva E Scully RE. Small Cell Carcinoma of the Ovary. Hypercalcemic Type. A Clinicopathological Analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(11):1102-1116.
21. Allbery SM, Swischuk LE, John SD. Hypercalcemia associated with dysgerminoma: case report and imaging findings. *Pediatr radiol* 1998 Mar;28 (3) :183-185.
22. Arisaka O, Obinata K, Yabuta K. Hypercalcemia in cerebellar medulloblastoma: pathogenesis of solid tumor-associated hypercalcemia. *Eur J Pediatr* 1987 Jul; 146(4): 434-436.
23. Akyuz C, Yalcin B, Kutluk T. Medulloblastoma with widespread skeletal metastases, presenting with hypercalcemia. *Med and Pediatr Oncol* 1999; 32:126-128
24. Al-rashid R, Cress C. Hypercalcemia associated with neuroblastoma. *Am J Dis Child* 1979 Aug; 133:838-842.
25. Hibi S, Funaki H, Ochiai-Kanai R. Hypercalcemia in children presenting with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 1997 Oct;66(3): 353-357.
26. Vassiloupou-Sellin, Newman BM, Taylor SH. Incidence of Hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer* 1993;71:1309-1312.
27. Harguindey S, DeCastro L, Barcos M, Getaz EP, Henderson AS, Freeman A. Hypercalcemia complicating childhood malignancies. *Cancer* 1979;44:2280-2290.
28. McLean T, Pritchard J. Langerhans Cell histiocytosis and Hypercalcemia: clinical response to indomethacin. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18(3): 318-320.
29. Ruymann FB, Newton WA, Ragab A et al. Bone Marrow metastases at diagnosis in children and adolescents with Rhabdomyosarcoma. A Report From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1984; 53: 368-373.
30. De la Serna FJ, Martinez MA, Valdes MD, Hornedo J, Mestre MJ. Rhabdomyosarcoma presenting with diffuse bone marrow involvement, hypercalcemia and renal failure. *Med and Pediatr Oncol* 1988; 16: 123-127.
31. Etcubanas E, Peiper S, Stass S, Green A. Rhabdomyosarcoma, presenting as disseminated malignancy from an unknown primary site: a retrospective study of ten pediatric cases. *Med and Pediatr Oncol* 1989; 17(1):39-44.
32. Y. Choi, RO Lundy. Rhabdomyosarcoma and Hypercalcemia. *Arch Intern Med* May 1989; vol 149: 1189.
33. Reid MM, Saunders PW, Bown N, Bradford CR, Maung ZT, Craft AW, Malcolm AJ. Alveolar rhabdomyosarcoma infiltrating bone marrow at presentation: the value to diagnosis of bone marrow trephine biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1992 Sept; 45 (9): 759-762.
34. Morandi S, Manna A, Sabattini E. Rhabdomyosarcoma presenting as acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996 Aug; 18(3): 305-307.
35. Reinecke P, Gerharz CD, Thiele KP et al. Alveolar Rhabdomyosarcoma presenting as acute leukemia. *Ver Dtsch Ges Pathol* 1998;82:336-339.
36. Fortea-gimeno E, Indiano arce JM, Rica Echeverria I. Disseminated rhabdomyosarcoma of the bone, lung and bone marrow with severe hypercalcemia. *An Esp Pediatr* 1990 Dec; 33(6): 576-578.
37. Hutchinsonson RJ, Shapiro SA, Raney RB et al. Elevated parathyroid hormone levels in association with rhabdomyosarcoma. *J Pediatr* 1978 May;92(5):780-782.
38. Kawasaki H, Takayama J, Nagasaki K et al. Hypercalcemia in children with rhabdomyosarcoma. *J Pediatr hematol Oncol* 1998 Jul-Aug;20(4):327-329.
39. Camargo B, Salateo R, Gutierrez y Lamelas R et al. Unusual Clinical evolution of a Paratesticular Alveolar Rhabdomyosarcoma in a Child. *Med and Pediatr Oncol* 1999; 33:422-424.
40. Elomas I, Lehto VP, Selander RK. Hypercalcemia and elevated serum parathyroid hormone level in association with in association with rhabdomyosarcoma. *Arch Pathol Lab med* 1984; 108: 701-702.
41. Meier DE, Snyder WH, Dickson BA et al. Parathyroid carcinoma in a child. *J Pediatr Surg* 1999 Apr;34(4):606-608.
42. Young G, Shende A. Use of Pamidronate in the Management of Acute Cancer-Related Hypercalcemia in Children. *Med and Pediatr Oncol* 1998; 30:117-121.
43. Kutluk MT, Hazar V, Akyuz C et al. Childhood cancer and hypercalcemia: Report of a case treated with Pamidronate. *J Pediatr* 1997 May; 130(5): 828-831.
44. Lteif AN, Zimmerman D. Bisphosphonates for treatment of childhood hypercalcemia. *Pediatrics* 1998 Oct; 102(4 Pt1) 990-993.
45. Garcia Vadillo JA. Bisfosfonatos y enfermedad de Paget. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25(1):1-4.