

Calcifilaxis, reporte de un caso

Calciphylaxis, a case report

FRANCHEZCA ZAPATA-GONZÁLEZ¹, DELSY YURLEDY DEL RÍO-COBALEDA², ANA CRISTINA RUIZ³
Forma de citar: Zapata-González F, Del Río-Cobaleda DY Ruiz AC. Calcifilaxis, reporte de un caso.
Rev CES Med 2013; 27(2):235-241

RESUMEN

La calcifilaxis o arteriopatía calcificante urémica en una entidad poco frecuente que se presenta principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica en estado terminal. Se caracteriza por la formación de placas y nódulos eritemato-violáceos que posteriormente se ulceran, secundariamente a la calcificación de arteriolas dérmicas y subcutáneas. Tiene una mortalidad que alcanza entre 60 y 80 % y el tratamiento pocas veces es exitoso ya que no existe alguno específico y completamente efectivo.

Se presenta el caso de una paciente de 57 años con enfermedad renal terminal y en manejo con hemodiálisis, con presencia de úlceras y nódulos muy dolorosos de un mes de evolución, en abdomen y miembros inferiores, en los que se confirmó el diagnóstico de calcifilaxis por medio de una biopsia de piel.

PALABRAS CLAVE

Calcifilaxis

Enfermedad renal crónica

1 Dermatóloga Universidad CES franchezca@gmail.com. Grupo de investigación dermatología CES

2 Dermatóloga Hospital Pablo Tobón Uribe

3 Dermatopatóloga Hospital Pablo Tobón Uribe, docente Universidad CES

Recibido: abril 24 de 2013. **Revisado:** septiembre 23 de 2013. **Aceptado:** octubre 1 de 2013



Hemodiálisis

Hiperparatiroidismo

ABSTRACT

Calciphylaxis or calcific uremic arteriopathy is a rare entity that occurs primarily in patients with end-stage kidney disease. It is characterized by the formation of erythematous and violaceous plaques and nodules that ulcerate secondarily to calcification of dermal and subcutaneous arterioles. Calciphylaxis has a mortality of 60-80 % and treatment is rarely successful since there is no specific and completely effective treatment option. We report the case of a 57-year old with end stage renal disease on hemodialysis with the presence of very painful ulcers and nodules of 1 month evolution on abdomen and lower limbs. The diagnosis of calciphylaxis was confirmed through skin biopsy.

KEY WORDS

Calciphylaxis

Chronic renal failure

Hemodialyses

Hyperparathyroidism

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis o arteriopatía calcificante urémica es una vasculopatía de pequeños y medianos vasos, descrita por Seyle en 1962 (1). Esta enfermedad ocurre casi exclusivamente en pacientes con enfermedad renal crónica en estado terminal, la mayoría de ellos en hemodiálisis. La enfermedad tiene una prevalencia de 1 % entre estos pacientes y 4,1 % en los pacientes en tratamiento con diálisis (2). Generalmente afecta a pacientes caucásicos de género femenino de con una edad media de 48 años (3).

Entre los factores de riesgo se incluyen hiperparatiroidismo, enfermedad renal crónica en estado terminal, diabetes mellitus, hipertensión arterial mal controlada, síndrome metabólico, elevación del producto calcio- fósforo mayor de 70, ingesta de vitamina D, obesidad, enfermedades hepáticas, malnutrición (por bajo niveles de albúmina) y la elevación del aluminio sérico por encima de 25 ng/ml (4-8).

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 57 años, residente en Medellín (Colombia), ama de casa, con antecedentes de obesidad mórbida, diabetes mellitus insulino dependiente, hipertensión arterial, enfermedad arterial oclusiva crónica y enfermedad renal crónica en estado terminal y en tratamiento con hemodiálisis hace varios años (en la historia clínica no se especificaban cuántos). Recibía, en forma ambulatoria, pregabalina, omeprazol, ácido fólico, insulinas glargina y glulisina, levotiroxina, lovastina, calcitriol y carbonato de calcio.

Consultó por un cuadro de un mes de evolución de úlceras y nódulos dolorosos en hemiabdomen inferior y cara interna de ambos muslos. Al examen físico se encuentra una paciente en regulares condiciones generales y somnolienta, con una úlcera profunda en muslo derecho de aproximadamente ocho cm de diámetro, con fondo necrótico, escasa secreción fibrinopurulenta y borde sin eritema (fotografía 1). Presenta otra úlcera de características similares de dos cm de diámetro en cara externa de muslo derecho (fotografía 2); adicionalmente máculas y placas violáceas de aspecto reticulado en cara interna de muslo izquierdo.

Dentro de los exámenes paraclínicos realizados se destacan: Hb de 8,4 gr/dl, potasio 5,8 mEq/l, fósforo 4,6 mg/dl, calcio 9,6 mg/dl, parathormona de 366 pg/ml, albúmina de 2,6 g/dl. Se realizó biopsia en la lesión de la cara externa del

muslo derecho donde se observó necrosis epidérmica, vasos dérmicos dilatados con trombos de fibrina y en el tejido celular subcutáneo, necrosis grasa, y depósito de calcio en la pared de algunos vasos sanguíneos y a nivel intersticial, con lo que se hace el diagnóstico de calcifilaxis (fotografía 3).

Se inició entonces manejo local de las lesiones mediante el debridamiento de las zonas necróticas

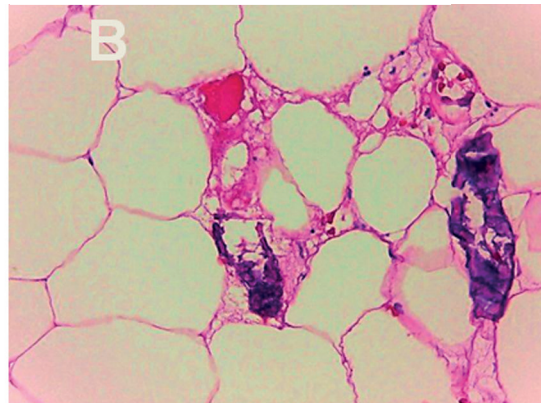
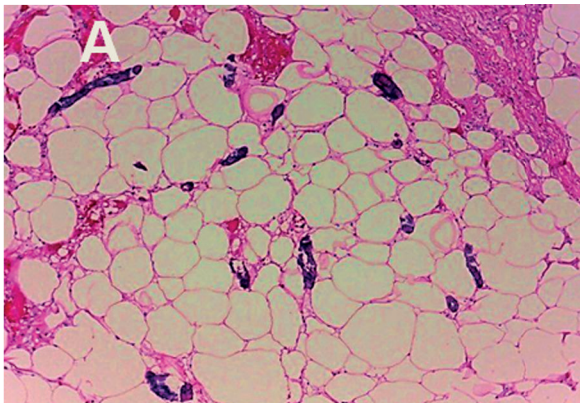
y empleo de apósitos hidrocoloides; se inició también, por parte de nefrología, medicina interna y nutrición, control estricto de factores de riesgo como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y la enfermedad renal crónica; se optimizó la hemodiálisis mediante la adición de quelantes cálcicos, se controló la ingesta de calcio, fósforo y vitamina D y se inició tiosulfato sódico. Con ello se observó ligera mejoría de las lesiones en un curso de 15 días.



Fotografía 1.
Úlcera necrótica muslo derecho



Fotografía 2. Úlcera bien definida en muslo derecho, asociada a máculas de aspecto reticulado



Fotografía 3. Histopatología de la lesión de muslo derecho (coloración de hematoxilina - eosina).
A. Calcificación de pequeños vasos y capilares en la grasa subcutánea (100X)
B. Depósito de calcio en la pared vascular y a nivel intersticial asociada a trombosis (400X)

DISCUSIÓN

La calcifilaxis es una condición poco frecuente, causada por estrechamiento de las arteriolas cutáneas secundario a la calcificación de la capa media y fibrosis subintima, lo cual predispone a oclusión trombótica, que finalmente lleva a isquemia y necrosis cutánea (9). Tiene una mortalidad que alcanza 60 a 80 % entre los pacientes que tienen afectación de áreas proximales y 20 a 30 % en los que presentan una distribución acral y generalmente es debida a complicaciones infecciosas que terminan en choque séptico (10).

La patogenia de la calcifilaxis es controversial y son varias las teorías propuestas. La elevación del calcio, el fósforo, la paratohormona y del producto calcio-fósforo son factores implicados en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, recientes estudios sugieren que es la hiperfosfatemia y no la hipercalcemia o el hiperparatiroidismo, la que implica un factor de riesgo para el desarrollo de una calcifilaxis (13).

Otra teoría ha sido la desregulación del depósito de calcio a nivel de los vasos cutáneos, la cual puede ser desencadenada por una disminución en los factores inhibidores endógenos de calcificación tales como la osteoprotegerina, la proteína de matriz Gla y la fetuina A. La proteína de matriz Gla es un inhibidor mayor de la calcificación y requiere activación vía gama carboxilación dependiente de vitamina K, por lo que la warfarina ha sido implicada como un factor desencadenante por inhibición de esta última (9,13).

Algunos marcadores osteogénicos (osteopontina, proteína ósea morfogénica 4) también se encuentran a menudo elevados en pacientes con calcifilaxis, permitiendo un aumento del músculo liso vascular y la calcificación celular dérmica (7).

Las citoquinas proinflamatorias son una causa importante de disfunción endotelial, calcificación vascular y aterosclerosis. En la uremia se encuentran elevadas la interleuquina 6 (IL6) y

factor de necrosis tumoral alfa (TNF α); así mismo, la hemodiálisis, por sí misma, favorece el aumento de IL6 y TNF α (13).

Otra teoría propuesta es la regulación de las vías de mineralización que incluyen el factor NF-KB y la osteoprotegerina, ya que la calcificación se incrementa por desórdenes que activan el primero y disminuyen el segundo (10).

Se ha sugerido que para el desarrollo de calcifilaxis es necesario un factor secundario, por lo que la hipoalbuminemia, el trauma, la hipotensión sistémica, la sepsis, la administración de hierro intravenoso, los esteroides, la insulina subcutánea, los productos sanguíneos, los inmunosupresores, la heparina y la warfarina han sido implicados como factores desencadenantes (13).

La preferencia de la calcifilaxis por el género femenino puede ser debida a una mayor proporción de tejido celular subcutáneo en el cual la irrigación sanguínea es menor que en otros tejidos; esto también podría explicar el mayor compromiso de zonas ricas en tejido adiposo (9,14).

Clínicamente, los pacientes con calcifilaxis pueden presentar nódulos subcutáneos que corresponden a áreas de isquemia focal que se extienden en los bordes para formar lesiones más evidentes. Cuando la isquemia es más extensa, produce máculas o placas eritemato-violáceas en patrón moteado o livedoide que cuando progresa lleva a infarto tisular con áreas necróticas y hemorrágicas intensamente dolorosas. Usualmente, las lesiones se localizan en zonas con abundante tejido graso tales como el abdomen, muslos y glúteos y suelen ser simétricas dando la apariencia de "beso" en los muslos y piernas (10).

Se han descrito casos de calcifilaxis extracutánea con afectación del músculo estriado con rabdomiólisis secundaria, calcificación aguda del corazón y de los pulmones, lo que se ha denominado como el síndrome del corazón o pulmones "leñosos" (5). Otras localizaciones reportadas incluyen páncreas, lengua, ojos, intestino y pene (11).

El diagnóstico de la calcifilaxis puede ser clínico; sin embargo, a menudo se requiere de biopsia para demostrarlo. En la histopatología se observa calcificación de la túnica media de las arterias con diámetro entre 40 a 100 μm e hiperplasia de la íntima. Raramente se encuentra una oclusión vascular completa, pero pueden observarse pequeños trombos de fibrina en los vasos cutáneos, necrosis isquémica del tejido celular subcutáneo, dermis o epidermis y depósito extravascular de calcio (3,9).

Los rayos X también pueden ser útiles para demostrar la calcificación de pequeños vasos en forma de "tallo madre"; sin embargo el procedimiento radiográfico más sensible para detectar la calcifilaxis es una radiografía usando la técnica de la mamografía (5,12).

Los estudios de laboratorio pueden encontrarse dentro de rangos normales y esto no excluye el diagnóstico. Cabe resaltar que el producto calcio- fósforo mayor de 70 tiene especificidad del 21 % y sensibilidad del 95 % para el diagnóstico de calcifilaxis. Sin embargo, el 51 % de los casos de calcifilaxis tienen un producto calcio - fosfato menor de 50, la mayoría de éstos teniendo una distribución proximal de la enfermedad (6,8). Dentro de los diagnósticos diferenciales se incluyen los síndromes vasculíticos, crioglobulinemia, embolismo por colesterol, necrosis inducida por warfarina, coagulación intravascular diseminada, pioderma gangrenoso, síndrome antifosfolípido, celulitis, fascitis necrotizante y, en general, las paniculitis (8).

El tratamiento de la calcifilaxis generalmente es infructuoso y mayormente de soporte. El cuidado local es muy importante para prevenir el desarrollo de infecciones secundarias, así como el uso de analgésicos potentes para el control del dolor.

El debridamiento de la necrosis cutánea utilizando métodos quirúrgicos (14,15), químicos (14) o biológicos (larvas) (16), y el empleo de apósitos hidrocoloides parecen mejorar la supervivencia

de los pacientes; sin embargo, la vasculopatía subyacente puede evitar la granulación del tejido (14,15). El oxígeno hiperbárico también ha mostrado alguna utilidad en los pacientes con calcifilaxis cuando se usa en combinación con otras terapias (8,17).

Para la normalización del calcio y el fósforo se han empleado dietas restrictivas de estos: agentes quelantes de fósforo, reducción o suspensión de terapias con vitamina D, diálisis baja en calcio y paratiroidectomía, que puede ser utilizada como tratamiento de emergencia. Sin embargo, la paratiroidectomía no ha demostrado utilidad en pacientes con niveles de parathormona normales o bajos (18). Se deben evitar las inyecciones locales y biopsias innecesarias en áreas ricas en tejido adiposo por el riesgo de desarrollar nuevas lesiones (10).

Los bifosfonatos han demostrado utilidad en el manejo de la calcifilaxis, esto debido a un potente efecto sobre la destrucción selectiva de macrófagos e inhibición de citoquinas proinflamatorias, además reducen el recambio de calcio disminuyendo así su depósito en los tejidos (14).

El tiosulfato sódico, un antioxidante capaz de unirse a la enzima óxido nítrico sintetasa y que además actúa como quelante del calcio, ha demostrado ser un tratamiento útil en el manejo de la calcifilaxis, con alivio del dolor en días a semanas y curación de las lesiones en ocho semanas o más (18).

El cinacalcet es un agente calcimimético aprobado para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Su mecanismo de acción consiste en aumentar la sensibilidad de las células paratiroides por el calcio resultando en una disminución de la secreción de parathormona. Ha demostrado utilidad en el manejo de los pacientes con calcifilaxis; sin embargo, el alivio del dolor puede tardar de semanas a meses y la resolución de las lesiones entre 2 -14 meses (18).

La paciente descrita presenta un caso típico de calcifilaxis con compromiso proximal (abdomen y muslos), el cual es más frecuente en el sexo femenino. Tenía como factores de riesgo para el desarrollo de la calcifilaxis: la enfermedad renal en tratamiento con hemodiálisis, obesidad mórbida, enfermedad arterial oclusiva, hipoalbuminemia, hipertensión y diabetes mellitus mal controladas. Presentaba, además, un ligero hiperparatiroidismo, el cual es más frecuentemente observado en la calcifilaxis proximal, diferente de la presentación distal en donde suele haber un hiperparatiroidismo marcado.

En ella se requirió un tratamiento multidisciplinario que incluyó el manejo local de las úlceras, la optimización de las hemodiálisis y el inicio de tiosulfato sódico; en caso de no haber mejoría, o de tornarse infructuosa se podrían considerar el uso de oxígeno hiperbárico, inicio de bifosfonatos o la realización de una paratiroidectomía quirúrgica para el manejo del hiperparatiroidismo y lesiones en piel.

CONCLUSIÓN

La calcifilaxis es una enfermedad que afecta principalmente a pacientes con enfermedad renal en estado terminal. Debido a la poca efectividad de los tratamientos actuales y a su alta letalidad, se deben aumentar los esfuerzos en la prevención de los factores de riesgo modificables y en el reconocimiento temprano de la enfermedad con un manejo multidisciplinario adecuado.

Conflicto de intereses y aspectos éticos

Se obtuvo autorización escrita por parte de la paciente para la publicación del caso y de las fotografías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selye H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology*. 1962; 71:554-8.
2. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery*. 1997; 122(6):1083-1090.
3. Beus KS, Stack BC Jr. Calciphylaxis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004; 37(4):941-948.
4. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin («calciphylaxis») in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35:588-97.
5. Arseculeratne G, Evans AT, Morley SM. Calciphylaxis-a topical overview. *J Eur Acad Dermatol*. 2006; 20:493-502.
6. Verdalles Guzmán U, De la Cueva P, Verde E, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Mosse A, *et al*. Calciphylaxis: fatal complication of cardiometabolic syndrome in patients with end stage kidney disease. *Nefrología*. 2008; 28:32-6.
7. Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L. Diagnosis of common dermatopathies in dialysis patients: a review and update. *Seminars in Dialysis*. 2012; 25:408-18.
8. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:569-79.
9. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:458-71.

10. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol.* 2011; 34(5):460-7.
11. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berg-hold A, Aberer E. Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65:1-14.
12. Polaina Rusillo M, Sánchez Martos MD, Biechy Baldan M del M, Liebana Cañada A. Calciphylaxis. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología.* 2009; 10:124-7.
13. Yalin AS, Altiparmak MR, Trabulus S, Yalin SF, Yalin GY, Melikoglu M. Calciphylaxis: A report of six cases and review of literature. *Renal Failure.* 2013; 35:163-9.
14. Brewster UC. Dermatological disease in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51:331-44.
15. Tittelbach J, Graefe T, Wollina U. Painful ulcers in calciphylaxis - combined treatment with maggot therapy and oral pentoxifyllin. *J Dermatolog Treat.* 2001; 12:211-4.
16. Meissner M, Gille J, Kaufmann R. Calciphylaxis: no therapeutic concepts for a poorly understood syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4:1037-44.
17. Baldwin C, Farah M, Leung M, Taylor P, Werb R, Kiaii M, et al. Multi-intervention management of calciphylaxis: A Report of 7 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58:988-91.
18. Vedvyas C, Winterfield LS, Vleugels RA. Calciphylaxis: a systematic review of existing and emerging therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:253-260.



