

Caso Clínico

CALCIFILAXIA: REPORTE DE UN CASO MUJER JOVEN CON LESIONES NECRÓTI-CAS EN MIEMBROS INFERIORES

Patricia Melgarejo¹, Sandra Carolina Acosta Servín²,
Julio Mazzoleni¹

¹Servicio de Reumatología, Hospital Central de Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

²Departamento de Medicina Interna, Hospital Central de Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

01/10/2015

Fecha de aprobación

10/11/2015

Palabras claves

Calcifilaxia, Úlceras
Necróticas, Enfermedad
Renal, Vasculitis

La calcifilaxia es una entidad poco frecuente que se caracteriza por una arteriopatía con proliferación de la íntima, calcificación medial y fibrosis asociada a depósito de calcio que llevan a isquemia cutánea y formación de úlceras. Se observa con mayor frecuencia en pacientes hemodializados, aunque también se han registrado casos en pacientes sin patología renal en los que se la conoce como calcifilaxia no urémica cuyas causas más frecuentes son el hiperparatiroidismo primario, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad hepática alcohólica, y neoplasias. Es importante resaltar que esta entidad puede ser fácilmente diagnosticada como una vasculitis, aún en pacientes sin antecedentes de enfermedad reumatólica, por lo que se la debe tener en consideración ante un paciente con úlceras dolorosas en miembros inferiores de difícil cicatrización.

CALCIPHYLAXIS: CASE REPORT OF A YOUNG WOMEN WITH NECROTIC LOWER EXTREMITY LESIONS

ABSTRACT

Keywords

Calciophylaxis, Necrotic
Ulcers, Renal Disease,
Vasculitis

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
patri41286@hotmail.com
(P. Melgarejo)

Calciophylaxis is a rare disease characterized by arteriolar medial calcification, vascular thrombosis, intimal hyperplasia, ulceration and areas of necrosis. It most commonly affects patients on hemodialysis, but although patients without renal disease can be affected too. In these it is named as not uremic calciophylaxis and the most frequent causes are primary hyperparathyroidism, connective tissue diseases, alcoholic liver disease, and neoplasms. It's important to keep in mind that calciophylaxis can be easily mistaken for vasculitis, even in those without a history of rheumatologic disease. So it should be taken into consideration before a patient with painful ulcers of lower limb difficult to heal.

INTRODUCCIÓN

La arteriopatía urémica calcificante o calcifilaxia, es una entidad poco frecuente caracterizada por la presencia de isquemia y necrosis cutánea que se produce por depósito de calcio, fibrodisplasia de la íntima y trombosis¹. A su vez, estos cambios ocasionan úlceras cutáneas de evolución tórpida, dolorosas y de difi-

cil cicatrización, por lo que no es infrecuente se diagnostique a esta entidad como una vasculitis. Debido a esto, se la debe considerar entre de los diagnósticos diferenciales de la citada entidad, sobre todo cuando la enfermedad parece ser refractaria a inmunosupresores².



Figura 1 y 2 Lesiones necróticas e induración cutánea del miembro inferior derecho

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 40 años de edad, que consultó por historia de aproximadamente un mes de evolución de lesiones eritemato-nodulares muy dolorosas en miembros inferiores. Posteriormente las lesiones adoptan una coloración negruzca, con zonas ulceradas y con escasa secreción amarillenta. Como antecedente de valor, la paciente estaba en hemodiálisis desde hacía cuatro años debido a una nefrectomía secundaria a litiasis renal e hidronefrosis. Ante las lesiones en miembros inferiores y el importante dolor, se decide su ingreso en sala de medicina interna.

En la exploración física durante su internación se observaban úlceras en ambas piernas, algunas con secreción amarillenta y otras secas con costras necróticas. A la palpación llamaba la atención una importante induración de la piel hasta la raíz de muslo además de la presencia de nódulos subcutáneos indurados (Figura 1 y 2).

A su ingreso se solicitaron pruebas complementarias, objetivándose los siguientes hallazgos urea: 310 mg/dl, creatinina: 15 mg/dl, fosfatasa alcalina: 1719 UI/L (≤ 300), paratohormona: 1832 pg/ml (≤ 65 pg/ml), ferritina: 1395 ng/ml (≤ 148 ng/ml), calcio: 9,6 y fósforo: 8,6.

En relación a los estudios de autoinmunidad, todas las determinaciones solicitadas fueron negativas (i.e. ANA, anti-DNA, perfil ENA, ANCA-C, ANCA-P y el panel de SAF).

Durante la internación se decidió realizar una biopsia que informó:

Epidermis: exulceración, cubierta por costras fibrinoleucocitarias. **Dermis:** extravasación de eritrocitos, neutrófilos que se extienden al tejido conectivo, capilares y vénulas con trombos en su luz sin leucocitoclasia. **Diagnóstico:** vasculitis trombosante en relación

con purpura fulminante de etiología infecciosa o tromboangieitis obliterante. No pudiéndose descartar totalmente el Síndrome de calcificación vascular-necrosis cutánea asociado a pacientes con Insuficiencia renal.

En la sala se inicia tratamiento antibiótico empírico cubriendo partes blandas, analgesia, además de prednisona 50mg/día y curaciones diarias. Debido al resultado de la anatomía patológica se solicitó la evaluación por el Servicio de Reumatología.

Analizando la clínica de la paciente, los antecedentes de la misma y los resultados de las pruebas complementarias, se determinó que la tromboangieitis obliterante se alejaba bastante en nuestro caso. Por otro lado, se consideró el diagnóstico de arteriopatía calcificante urémica como más probable debido al cuadro clínico característico, a los múltiples factores de riesgo que presentaba la paciente para desarrollar dicha entidad y el importante trastorno del metabolismo fosfocálcico objetivado en los resultados analíticos. Ante esto se sugirió retirar los corticoides, continuar con el tratamiento antibiótico y el desbridamiento quirúrgico de las lesiones necróticas sobreinfectadas. Además se sugirió valorar la realización de una paratiroidectomía según indicación de nefrología ya que la terapia conservadora con quelantes de fósforo, cinacalcet y optimización de la hemodiálisis había fracasado en el intento de normalizar los altos valores de calcio, fósforo y paratohormona.

Con las medidas terapéuticas tomadas, la paciente presentó una buena evolución de las lesiones con una importante mejoría del dolor, siendo dada de alta con planes de paratiroidectomía.

DISCUSIÓN

La calcifilaxia o arteriopatía urémica calcificante es una entidad poco frecuente, en la que se ha descrito

una incidencia del 1% anual, en el grupo de pacientes en hemodiálisis³. Se observa con mayor frecuencia en pacientes hemodializados, aunque también se han registrado casos en pacientes sin patología renal en los que se la conoce como *calcifilaxia no urémica* cuyas causas más frecuentes son el hiperparatiroidismo primario, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad hepática alcohólica, y neoplasias⁴. Se citan además como factores predisponentes el uso de tioridina, warfarina, el género femenino y la obesidad².

Su etiología es desconocida, pero se considera que las alteraciones en el metabolismo fosforocálcico tienen un rol importante en el desarrollo de esta entidad. En este sentido, se ha descrito que tanto la calcificación vascular como la extravascular se verían favorecidas en presencia de déficit de los inhibidores de la calcificación (i.e. *vascular fetuin-A*, *matrix Gla protein*), aumento de la expresión del RANK ligando y disminución de la expresión de osteoprotegerina⁵.

El cuadro clínico de la calcifilaxia se caracteriza por presentar lesiones dolorosas en miembros inferiores, similares al *livedo reticularis*. Posteriormente se observan nódulos y placas induradas dolorosas, necrosis cutánea y ulceraciones². La sobreinfección de estas úlceras es una complicación muy frecuentemente objetivada en estos pacientes y se la ha asociado al aumento de la morbilidad de esta entidad.

Para el diagnóstico, se necesita un alto nivel de sospecha, por lo que son indispensables una correcta anamnesis, revisión del historial clínico y una exploración física metódica. En casos de sospecha, la biopsia de piel permitirá el diagnóstico definitivo⁶. El diagnóstico diferencial es amplio debido a las múltiples entidades que pueden presentar úlceras en miembros inferiores de difícil cicatrización (i.e. vasculitis primarias y asociadas a enfermedades autoinmunes, celulitis, pioderma gangrenoso, fasciitis necrotizante...etc). Es importante resaltar que esta entidad puede ser fácilmente diagnosticada como una vasculitis, aún en pacientes sin antecedentes de enfermedad reumatológica, por lo que se la debe tener en consideración ante un paciente con úlceras dolorosas en miembros inferiores que no cicatrizan^{2,3}. En nuestro caso se planteó como diagnóstico diferencial por la anatomía patológica a la tromboangiitis obliterante (Enfermedad de Buerger's). Esta es una enfermedad inflamatoria no aterosclerótica segmentaria que afecta vasos de pequeño y mediano calibre de localización más distal en miembros inferiores y en ocasiones superiores. Se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes de género masculino y fumadores activos. Clínicamente se presenta con tromboflebitis superficiales, isquemias

digitales y en ocasiones fenómeno de Raynaud⁷. En la biopsia se observan trombos inflamatorios e hiper celulares, con preservación relativa de las paredes de los vasos. El diagnóstico se realiza por la clínica y por los hallazgos de la arteriografía. En relación al tratamiento, se ha descrito que la única estrategia eficaz es el abandono del tabaco, si bien en casos seleccionados la revascularización podría ser planteada.

Así como se ha citado en el párrafo previo, la biopsia cutánea es de gran ayuda para el diagnóstico de la calcifilaxia. En la anatomía patológica se puede observar paniculitis, calcificación circunferencial de las arteriolas cutáneas, acompañadas de lesión endotelial y oclusión de la luz vascular. La detección de microcalcificaciones requiere de tinciones especiales por lo que si no se refiere al patólogo la sospecha de calcifilaxia las mismas pueden pasar desapercibidas^{2,8}.

Al ser una entidad poco frecuente, actualmente no existen guías para su tratamiento, y las recomendaciones para el manejo de la misma provienen de opiniones de expertos y de trabajos retrospectivos². La terapia se basa principalmente en la normalización de los niveles de calcio y fósforo, además de medidas de sostén. Se ha descrito la importancia de un tratamiento agresivo y temprano de la infección con desbridamiento (químico o quirúrgico) y antibióticos^{2,9}. Además se debe realizar un correcto manejo del dolor, pudiendo utilizarse opiáceos si fuera necesario⁽¹⁰⁾. De forma asociada se recomienda la administración de tiosulfato sódico durante las sesiones de hemodiálisis, cinacalcet para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario¹¹ y en aquellos casos refractarios al tratamiento valorar la realización de una paratiroidectomía².

Se ha descrito que la calcifilaxia presenta un mal pronóstico con una mortalidad elevada que varía entre un 45 a un 80% según las diferentes series¹. En este sentido, se ha objetivado que la principal causa de muerte es la sepsis a punto de partida de piel y partes blandas, como consecuencia de la sobreinfección de las úlceras⁽¹²⁾. La elevada morbimortalidad de la calcifilaxia, resalta la importancia de conocerla para un temprano diagnóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):569-79.
2. Lee JL, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. Recognizing calcific uremic arteriopathy in autoimmune disease: an emerging mimicker of vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2008;7(8):638-43.

3. Naik BJ, Lynch DJ, Slavcheva EG, Beissner RS. Calciphylaxis: medical and surgical management of chronic extensive wounds in a renal dialysis population. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(1):304-12.
4. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1139-43.
5. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003;112(3):357-66.
6. Ng AT, Peng DH. Calciphylaxis. *Dermatol Ther.* 2011;24(2):256-62.
7. Buerger L. Landmark. Thrombo-angiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci.* 2009;337(4):274-84.
8. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous pseudovasculitis. *Am J Dermatopathol.* 2007;29(1):44-55.
9. Bechara FG, Altmeyer P, Kreuter A. Should we perform surgical debridement in calciphylaxis? *Dermatol Surg.* 2009;35(3):554-5.
10. Polizzotto MN, Bryan T, Ashby MA, Martin P. Symptomatic management of calciphylaxis: a case series and review of the literature. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32(2):186-90.
11. Perkovic V, Neal B. Trials in kidney disease--time to EVOLVE. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2541-2.
12. Brandenburg V, Adragao T, van Dam B, Evenepoel P, Frazao JM, Ketteler M, et al. Blueprint for a European calciphylaxis registry initiative: the European Calciphylaxis Network (EuCalNet). *Clin Kidney J.* 2015;8(5):567-71.