



Localizador: 18017

Arteriolopatía urémica calcificante. Reporte de un caso

Calcific uremic arteriolopathy. A case report

María Emilia Zalazar,* DC Landau,* E Valente,† A Ruiz Lascano,‡ M Kurpis||

Palabras clave:

Arteriolopatía urémica calcificante, calcifilaxis, enfermedad renal en estadio terminal, insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo.

Keywords:

Calcifying uremic arteriolopathy, calcifilaxis, end-stage renal disease, chronic renal insufficiency, hyperparathyroidism.

RESUMEN

La arteriolopatía urémica calcificante o calcifilaxis es una afección poco frecuente que se manifiesta como isquemia y necrosis de la piel. Por lo general, afecta a pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal, principalmente aquéllos que realizan hemodiálisis. Tiene alta tasa de mortalidad asociada, la mayoría de las veces a sobreinfección de las lesiones cutáneas y sepsis. Se comunica el caso de un paciente de 66 años de edad con enfermedad renal crónica en estadio terminal cumpliendo hemodiálisis, que desarrolló lesiones ulcerosas en miembros inferiores con diagnóstico confirmado por histopatología de arteriolopatía urémica calcificante y se realiza una breve reseña de la bibliografía.

ABSTRACT

Calcific uremic arteriolopathy or calciphylaxis is a rare condition that manifests as ischemia and skin necrosis. In general, it affects patients with end-stage kidney disease, mainly those who undergo hemodialysis. It has a high mortality rate most of the time due to superinfection of skin lesions and sepsis. We report the case of a 66-year-old male patient with chronic renal disease in the terminal stage who completed the hemodialysis who had ulcerative lesions in the lower limbs with a diagnosis confirmed by histopathology of calcifilaxis and performed a brief review of the bibliography.

INTRODUCCIÓN

La arteriolopatía urémica calcificante o calcifilaxis es una afección poco común y potencialmente mortal, que se manifiesta clínicamente como isquemia y necrosis de la piel, por lo general, se observa en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, sobre todo aquéllos que realizan hemodiálisis.¹

Un sello distintivo de esta condición es la calcificación de la media arteriolar y el desarrollo de isquemia con necrosis tisular y ulceraciones.²

Esta patología tiene una alta tasa de mortalidad, secundaria a infección y sepsis.³

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se comenta el caso de un paciente de 66 años de edad con antecedentes personales patológicos de obesidad, diabetes tipo II, hipertensión arterial, cardiopatía hipertrófica severa, enfermedad renal crónica cumpliendo hemodiálisis triseanal, cáncer de próstata con metástasis óseas y pulmonares, y gota. Como hábitos tóxicos el paciente era exeno-

lista y extabaquista desde hace 35 años. Como medicación habitual recibía linagliptina y carvedilol. Acude a guardia externa presentando lesiones en miembros inferiores de dos meses de evolución.

Al examen físico se objetivaron lesiones ulcerosas extensas, localizadas en cara anterior y parte de la cara posterior de ambas piernas desde tobillo ascendiendo a rodillas, con bordes anfractuosos, áreas de necrosis y exposición de tejidos profundos como tendones y hueso (*Figura 1*).

Se decide su internación para estudio y se solicita interconsulta al servicio de dermatología.

En su laboratorio se evidenciaban leucocitos: 7.0 k/uL; Hb: 6 g/dL; plaquetas: 257 k/uL; Na: 142; K: 6; Cl: 88; P: 8.5 mg/dL; calcio: 7.1 mg/dL (producto PxCa: 60,35); Ca iónico: 0.94 mmol/L; creatinina 9.23 mg/dL; urea: 150 mg/dL; ácido úrico: 8.3 mg/dL; Hb glicosilada: 5.6%; PCR: 25.09 mg/dL; parathormona: 454 pg/mL; 25 hidroxi vitamina D: 21 ng/mL; alfa galactosidasa: 17.3 nmol/h/L; FR: 9 UI/mL; ANA, ANCA, crioglobulina, serología para HIV, hepatitis B y C: negativos; C3: 58; C4: 18 mg/dL; hemocultivos x2: negativos.

* Residente del Servicio de Dermatología. Alumna de la carrera de postgrado de la Universidad Católica de Córdoba.

† Médico de planta del Servicio de Dermatología.

‡ Jefe del Servicio de Dermatología. Director de la carrera de Postgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba.

|| Jefa del Servicio de Patología.

Hospital Privado de Córdoba.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
12/Marzo/2018.

Aceptado:
08/Abril/2019.



Se solicita ecografía Doppler arterial de miembros inferiores que no informa estenosis significativa y radiografía de ambas piernas, donde se observan calcificaciones vasculares ateromatosas.

Con sospecha clínica de vasculopatía, calcifilaxis y vasculitis de origen infeccioso, se le realiza biopsia de una de las úlceras con envío de material para estudio histopatológico, microbiológico y biología molecular.

Los cortes histopatológicos mostraron epidermis con leve hiperqueratosis y acantosis regular. Se reconoció además la presencia de escaso infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular en dermis papilar, la cual se observaba ligeramente atrófica. En tejido celular subcutáneo se objetivó marcada fibrosis septal y escaso infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular y difuso, destacándose además la presencia de algunas arteriolas de paredes hipertróficas con depósito de calcio en la pared vascular (*Figura 2*), los cuales se resaltan con la tinción de Von Kossa (*Figura 3*), hallazgos compatibles con arteriolopatía urémica calcificante.

El cultivo microbiológico reveló bacilos Gram negativos identificados como *Acinetobacter baumannii* sensibles, según antibiograma a colistina y amikacina, resistencia intermedia a minociclina, resistentes a ceftazidima, ciprofloxacina, ampicilina-sulbactam, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam y cefepime.

Se indica minociclina por alcanzar buenas concentraciones en piel y tejido óseo.

Los estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis* y Chagas fueron negativos.

El servicio de traumatología realizó *toilettes* quirúrgicas regulares de las úlceras con mejoría parcial.

El dolor se manejó principalmente con opiáceos, siendo por momentos muy difícil.

Al cumplir 20 días de internación, se le ingresa a unidad de cuidados intensivos por shock séptico con inestabilidad hemodinámica y requerimiento de drogas vasopresoras. Presenta una evolución tórpida con falla cardiorrespiratoria sin respuesta a maniobras de reanimación cardiopulmonar y fallece.

DISCUSIÓN

La calcifilaxis o arteriolopatía urémica calcificante es un síndrome poco común, caracterizado por calcificación vascular progresiva en diversos tejidos (arterias de pequeño y mediano calibre) con posterior proliferación, fibrosis y trombosis que ocasionan necrosis y formación de úlceras cutáneas. Afecta con mayor frecuencia la piel y los tejidos blandos.⁴

Fue reportada por primera vez en 1898 por Brian y Whites en pacientes con insuficiencia renal crónica, y descripta posteriormente por Selye en 1962 en un modelo experimental en ratas.⁵

Es una patología de alta mortalidad, ya que más del 50% muere al año del diagnóstico, siendo la sepsis la principal causa de óbito.⁶

Afecta en su mayoría a individuos con enfermedad renal en estadio terminal que se encuentran en hemodiálisis (de 1 a 4%), como fue el caso del nuestro.⁷ Sin embargo, no se limita sólo a este tipo de casos y también puede ocurrir en pacientes con función renal normal o estadios tempranos



Figuras 1. (A-C): Lesiones ulcerosas extensas en ambas piernas con áreas de necrosis y exposición de tejidos profundos.

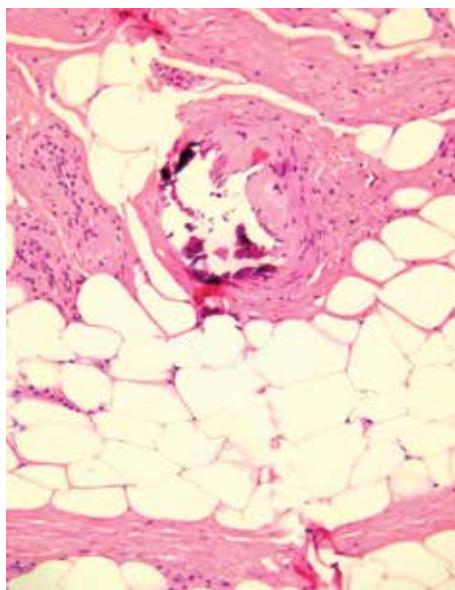


Figura 2: Fotografía histopatológica con coloración hematoxilina/eosina. Se destaca la presencia de calcio en la pared vascular.

de enfermedad renal crónica, lo cual es referido como calcifilaxis no urémica.⁸

Los factores de riesgo que se consideran asociados con la calcifilaxis, además de la insuficiencia renal terminal son: sexo femenino, obesidad, consumo de ciertos medicamentos (warfarina, quelantes de calcio, análogos de la vitamina D y glucocorticoides sistémicos), estados de hipercoagulabilidad (tales como déficit de proteína S o proteína C), hipoalbuminemia o diabetes,⁹ de los cuales nuestro paciente presentaba obesidad y diabetes tipo II.

En cuanto a la patogenia se cree que la uremia, los productos de calcio y las especies reactivas de oxígeno asociadas con la enfermedad renal en estadio terminal aumentan la deposición vascular de calcio y la fibrosis, lo que ocasiona calcifilaxis. Con el tiempo, este proceso probablemente precipite la remodelación arteriolar y la estenosis progresiva, causando isquemia e infartos de la piel.¹⁰

Según la distribución de las lesiones cutáneas existen dos variedades de manifestación clínica:

- 1) Calcifilaxis acral, también llamada distal: forma que presentaba el caso descripto, es el tipo más frecuente y afecta las piernas, los pies y los dedos.
- 2) Calcifilaxis proximal: tipo menos frecuente y de peor pronóstico. Afecta los muslos, las nalgas y el abdomen.⁴⁻¹¹

Los primeros signos incluyen dolor y una coloración purpúrea en forma de encaje en la piel (*livedo reticularis*). Esto a menudo es seguido por nódulos subcutáneos o placas purpúricas o equimóticas, que progresan a ulceraciones necróticas dolorosas. Las áreas con mayor tejido adiposo como abdomen, glúteos y cara interna de los muslos son las más comúnmente involucradas, aunque los órganos viscerales, el músculo esquelético y el músculo cardíaco también pueden verse afectados.¹⁰ En el caso comentado se objetivaron desde un principio lesiones ulceronecróticas, y no se pudo evidenciar las lesiones iniciales.

El diagnóstico diferencial incluye afecciones potencialmente fatales, tales como vasculitis sistémica, fibrosis sistémica nefrogénica, pioderma gangrenoso, gangrena por enfermedad arterial periférica, ateroembolia, necrosis inducida por warfarina, púrpura fulminante y vasculopatía por oxalato. En las etapas avanzadas, el diagnóstico de calcifilaxis es clínicamente más evidente, y los diagnósticos diferenciales, por lo general, se reducen. Se debe sospechar esta patología ante pacientes con lesiones bien demarcadas, necróticas, induradas, generalmente bilaterales en individuos con enfermedad renal en etapa terminal.⁷

Los hallazgos histopatológicos más característicos son calcificación de la media de las pequeñas arterias y arteriolas, proliferación de la íntima, trombosis de pequeñas venas y fibrosis endovascular, isquemia tisular, necrosis de la grasa subcutánea y paniculitis.¹¹

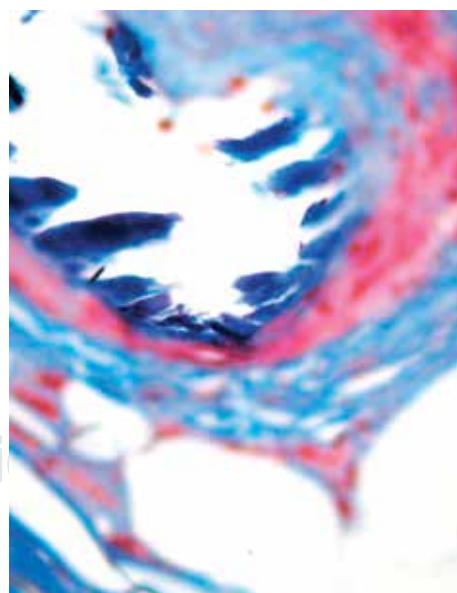


Figura 3: Fotografía histopatológica de tinción de Von Kossa que resalta los depósitos de calcio en la pared de los vasos.

Se puede realizar la tinción de Von Kossa para resaltar la deposición de calcio en la pared de los vasos; sin embargo, a menudo es innecesario, ya que los depósitos de calcio pueden identificarse con facilidad mediante tinción de hematoxilina y eosina.¹²

El diagnóstico de calcifilaxis es principalmente clínico. Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. Cabe resaltar que el producto calcio-fósforo mayor de 70 tiene especificidad de 21% y sensibilidad de 95% para el diagnóstico de calcifilaxis. Sin embargo, 51% de los casos de calcifilaxis tiene un producto calcio-fósforo menor de 50, y la mayoría de éstos tienen una distribución proximal de la enfermedad.¹³ El producto fosfocálcico calculado en nuestro paciente fue de 60.35, lo que provocó sospechar calcifilaxis.

En ciertas circunstancias es necesaria la biopsia de piel, aunque algunos estudios la consideran controvertida por el riesgo de exacerbar la ulceración, la dificultad en la curación de las heridas y el aumento del riesgo de sepsis.¹⁰

Los estudios de imagen no invasivos como la radiografía simple y la gammagrafía ósea pueden ayudar al diagnóstico mediante la detección de la calcificación vascular de los tejidos blandos de moderada a grave en estas áreas.⁷

La adición de SPECT-CT (gammagrafía ósea con tomografía computarizada por emisión de fotón único) al examen permite la localización precisa del tejido blando afectado y la extensión de las calcificaciones, la identificación del tejido potencialmente necrótico y la evaluación de la actividad de la enfermedad. En comparación con la radiografía simple, la TC y la mamografía, la gammagrafía ósea con SPECT-CT es única en su capacidad para evaluar tanto la ubicación anatómica exacta y el alcance de la enfermedad como la presencia de una enfermedad activa.¹⁴ Desafortunadamente, no hay un tratamiento establecido para la calcifilaxis.¹⁵ El abordaje debe ser multidisciplinario y multi-intervencional, que incluya nefrología, dermatología, dermatopatología, equipo de cuidado de heridas o quemaduras, nutrición y manejo del dolor.⁸ La primera línea de tratamiento consiste en el cuidado de las lesiones cutáneas. Debido a que la infección de las lesiones es la principal causa de muerte, se recomienda el desbridamiento de las mismas y la antibioticoterapia específica en caso de infección.¹¹ Aun así, algunos autores consideran controvertido el desbridamiento de la herida, ya que la mala perfusión vascular periférica concomitante podría retrasar la cicatrización.⁷

El manejo del dolor es uno de los aspectos más desafiantes de la calcifilaxis y muchos pacientes reportan dolor severo a pesar de la administración de analgésicos potentes. La causa exacta del dolor no está clara y se cree que es de origen isquémico, pero puede haber un componente neuropático asociado.

Los analgésicos opiáceos son típicamente necesarios para controlar el dolor severo, el fentanilo puede preferirse a la morfina para minimizar los posibles episodios de hipotensión asociados con la morfina.⁸

El control de los parámetros metabólicos es una estrategia esencial y puede lograrse con intervenciones dirigidas a los niveles de fosfato, calcio, CaXP y/o parathormona, con el fin de prevenir y tratar la hiperfosfatemia, hipercalcemia y/o hiperparatiroidismo, respectivamente.¹⁶

Se debe evitar los suplementos de calcio, el baño de diálisis con un alto contenido de calcio, las preparaciones de vitamina D y puede utilizarse cinacalcet para tratar el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con calcifilaxis; la paratiroidectomía quirúrgica se indica en pacientes con hiperparatiroidismo refractario.⁸

Como se describió anteriormente, la calcifilaxis puede ocurrir en el contexto de un metabolismo de Ca-P normal. Por lo tanto, las terapias sistémicas con mecanismos de acción antioxidantes, antiinflamatorios y antitrombóticos también se usan en pacientes urémicos y no urémicos.¹⁶

En la actualidad, el tiosulfato de sodio se considera el tratamiento de primera línea de pacientes sin hiperparatiroidismo. Se cree que el mecanismo del tiosulfato de sodio en el tratamiento de los trastornos relacionados con el calcio es multifactorial, pues ha demostrado que actúa como un agente anticalcificante, con propiedades vasodilatadoras y antioxidantes. Algunas investigaciones sugieren que inhibe la precipitación del calcio en los tejidos al aumentar la solubilidad del calcio y otras hipotetizan que este medicamento se combina con el calcio formando una sal que luego se dializará.¹⁷ Usualmente es administrado en forma endovenosa, aunque se han reportado casos de administración intralesional.¹⁸

También puede administrarse bisfosfonatos que inhiben la resorción ósea, reducen la concentración de calcio en sangre y la formación de los núcleos minerales que crecen en las paredes arteriales. Las dosis de bisfosfonatos son: alendronato 70 mg por vía oral una vez a la semana o risedronato una dosis oral de 35 mg una vez a la semana. En individuos con hemodiálisis, al final de la sesión, se administra pamidronato 60 mg vía intravenosa.⁴

El oxígeno hiperbárico también ha mostrado alguna utilidad en los pacientes con calcifilaxis cuando se usa en combinación con otras terapias.¹³

Es un tratamiento donde se respira oxígeno al 100% a una presión más alta que la presión al nivel del mar ambiente mientras está dentro de una cámara sellada. Ha resultado exitoso como tratamiento adyuvante de heridas problemáticas, severamente hipóxicas, ya que revierte la hipoxia tisular, mejora la tensión de oxígeno, aumenta la

proliferación de fibroblastos, la producción de colágeno y la neogénesis.¹⁹

Debido a la poca efectividad de los tratamientos actuales y a su alta mortalidad, se debe aumentar los esfuerzos en la prevención de los factores de riesgo modificables y en el reconocimiento temprano de la enfermedad.⁶

Correspondencia:

María Emilia Zalazar

Naciones Unidas Núm. 346,

C.P. 5016, Córdoba, Argentina.

Teléfono: +54-351-4688810

E-mail: emi_27f@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Koratala A, Leghrouz M, Phillips MH, Bhatti V. Patterns of vascular calcification in patients with end stage renal disease and calcific uremic arteriolopathy. *Clinical Case Reports*. 2017; 5 (12): 2143-2145.
2. Nordheim E, Dahle DO, Syse IM, Åsberg A, Reisæter AV, Hartmann A. Resolution of calciphylaxis after urgent kidney transplantation in 3 patients with end-stage kidney failure. *Transplantation Direct*. 2016; 2 (11).
3. Llach, F. The evolving clinical features of calciphylaxis. *Kidney International*. 2003; 63: S122-S124.
4. Chang P, Lizama-Auyón EM. Calcifilaxis sistémica asociada con insuficiencia renal crónica. *Dermatol Rev Mex*. 2016; 60 (4): 338-343.
5. Fortunato RM, Arias HE, Gutiérrez LM, Mos FA, Raffaele PM. Calcifilaxis luego del trasplante renal. Reporte de 3 casos clínicos. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*. 2017; 36 (1): 12-20.
6. Ríos C, Claros C, Arcamone A, Astorino W, Valdez L, Sintado L. Calcifilaxis en enfermedad renal crónica estadio iiia. Presentación de un caso clínico. *Nefrología*. 2016; 36 (2): 99-102.
7. Sreedhar A, Sheikh HA, Scagliotti CJ, Nair R. Advanced-stage calciphylaxis: think before you punch. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2016; 83 (8): 562-564.
8. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66: 133-146.
9. Ruiz-Granados ES, Herrera JMD, García LM. Calcifilaxis en una paciente sin insuficiencia renal avanzada. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2017; 10 (2): 150-153.
10. Roza K, George JC, Bermudez M, Mehta Z. Uremic calciphylaxis# 325. *Journal of Palliative Medicine*. 2017; 20 (4): 424-425.
11. Raimondi N, Del Vecchio JJ, Ghioaldi M, Uzair E. Calcifilaxis. *Medicina (Buenos Aires)*. 2017; 77 (4): 331-333.
12. Hall DJ, Gentile LF, Duckworth LV, Shaw CM, Singhal D, Spiguel LR. Calciphylaxis of the breast: a case report and literature review. *The Breast Journal*. 2016; 22 (5): 568-572.
13. González FZ, del Río Cobaleda DY, Ruiz AC. Calcifilaxis: reporte de un caso. *Revista CES Medicina*. 2013; 27 (2): 235-241.
14. Martineau P, Pelletier-Galarneau M, Bazarjani S. The role of bone scintigraphy with single-photon emission computed tomography-computed tomography in the diagnosis and evaluation of calciphylaxis. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2017; 16 (2): 172.
15. Zhou Q, Neubauer J, Kern JS, Grotz W, Walz G, Huber TB. Calciphylaxis. *The Lancet*. 2014; 383 (9922): 1067.
16. Oliveira TM, Frazão JM. Calciphylaxis: from the disease to the diseased. *Journal of Nephrology*. 2015; 28 (5): 531-540.
17. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, Tsiaras W, Sise M, Bis S et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatology*. 2013; 149 (8): 946-949.
18. Kramer ON, Garden BC, Altman I, Branicki M, Aronson IK. The signs aligned: nonuremic calciphylaxis. *The American Journal of Medicine*. 2017; 130 (9): 1051-1054.
19. McCulloch N, Wojcik SM, Heyboer M. Patient outcomes and factors associated with healing in calciphylaxis patients undergoing adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*. 2015; 7 (1): 8-12.