

CALCIFILAXIS DISTAL SIN HIPERPARATIROIDISMO

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Milione H, Medina L, Hornes J y col. Calcifilaxis distal sin hiperparatiroidismo. *Rev Arg Med* 2023;11:58-64

ARK CAICYT: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s26184311/kamiivk8h>

DISTAL CALCIPHYLAXIS WITHOUT HYPERPARATHYROIDISM

Hugo Milione,¹ Lorena Medina,¹ Julian Hornes,¹ Cecilia Santos,² Susana Calvo,² Silvia Calvo,² Fernando García Barros²

Recibido: 10 de octubre de 2022

Aceptado: 30 de septiembre de 2022

¹ Servicio de Clínica Médica. Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Diego Paroissien, La Matanza.

² Servicio de Nefrología. Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Diego Paroissien, La Matanza.

RESUMEN

La calcifilaxis, también denominada *arteriopatía urémica calcificante* (AUC), es un síndrome clínico caracterizado por la ulceración necrótica de la piel debido a la calcificación de la media más fibrosis de la íntima arteriolar y posterior isquemia cutánea por trombosis principalmente en personas con insuficiencia renal crónica en diálisis o con filtrado glomerular bajo. Afecta con mayor frecuencia a personas de edad media-avanzada, de sexo femenino, raza blanca, obesas, con niveles bajos de albúmina, diabéticas y positivas para VIH. El tratamiento se basa fundamentalmente en el manejo de las lesiones, la eliminación de todos los elementos que puedan precipitar la calcificación ectópica y el uso de agentes inhibidores del proceso de calcificación.

PALABRAS CLAVE. Calcifilaxis, calcificaciones vasculares, hiperparatiroidismo.

ABSTRACT

Calciphylaxis, also called calcifying uraemic arteriopathy (CUA), is a clinical syndrome characterized by necrotic ulceration of the skin due to calcification of the media plus fibrosis of the arteriolar intima and subsequent cutaneous ischemia due to thrombosis, mainly in people with chronic renal failure on dialysis or with low glomerular filtration rate. It most frequently affects middle-aged, female, white race, obese, diabetic and HIV positive people with low albumin levels. The treatment is based mainly on the management of the lesions, the elimination of all the elements that may precipitate the ectopic calcification and the use of inhibitors of the calcification process.

KEY WORDS. Calciphylaxis, vascular calcifications, hyperparathyroidism.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Hugo Milione. Correo electrónico: hmilione@intramed.net

Introducción

La calcifilaxis, también denominada *arteriopatía urémica calcificante* (AUC), es un síndrome clínico caracterizado por la ulceración necrótica de la piel debido a la calcificación de la media más fibrosis de la íntima arteriolar y posterior isquemia cutánea por trombosis. Suele manifestarse en pacientes en terapia sustitutiva renal o con filtrado glomerular bajo, cuya alteración del metabolismo fosfocálcico sería la principal causa de esta dolencia. Sin embargo, otros factores de riesgo concurren en su patogénesis, por lo que puede también manifestarse en pacientes con filtrado glomerular normal o trasplantados, sobre todo con el progresivo aumento en la edad media y de la enfermedad cardiovascular de estos pacientes (1-3). Su incidencia anual se sitúa entre el 0,01 y el 0,34% de los pacientes en hemodiálisis; la incidencia en pacientes en diálisis peritoneal es menos conocida, si bien un estudio centrado en este colectivo muestra una incidencia anual del 0,9% (4,5). Afecta con mayor frecuencia a personas de edad media-avanzada, de sexo femenino, raza blanca, obesas, con niveles bajos de albumina, diabéticos y positivas para VIH (3).

Si bien se trata de una enfermedad poco frecuente, su incidencia va en aumento, lo que podría deberse simplemente a un mejor conocimiento de la misma, puesto que existen

muchos casos no diagnosticados y, además, no todos están adecuadamente informados. Es este último el principal motivo de nuestra presentación.

Descripción del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino de 55 años de edad, obeso, diabético insulínico dependiente, con enfermedad vascular severa manifestada por miocardiopatía y arteriopatía periférica, así como neuropatía diabética, ceguera y pie diabético; hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis desde hace ocho meses. Estuvo internado por espondilodiscitis con fractura vertebral luego de bacteriemia por *S. aureus*. Durante la internación, recibió antibióticos empíricos y, para el manejo del dolor, opiáceos, AINE y dexametasona. Requirió inmovilización externa de la columna. Fue hemodializado a través de prótesis vascular en forma trisemanal. Durante su internación prolongada, presentó dolor intenso de mano izquierda seguido de eritema y progresión de necrosis en dicha mano y luego en la otra mano y ambos pies. Como complicación, presentó infección local en ambas manos, que progresó a la necesidad de amputación de dedos y del antebrazo izquierdo (Figs. 1 a 6).



Figura 1.



Figura 2.

En cuanto a los estudios complementarios solicitados, los resultados de los análisis químicos relacionados al caso se resumen en la tabla 1; la ecografía Doppler de

miembros superiores mostró la arteria radial y cubital derecha con intensa ateromatosis cálcica con aspecto de obstrucción aguda.



Figura 3.



Figura 4.



Figura 5.



Figura 6.

TABLA 1. RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS QUÍMICOS

HTO	20,3	23,1	23,8
HB	6,5	7,8	7,7
GB	15.600	9100	10.900
Plaquetas	229.000	208.000	260.000
Urea	174	83	118
Creatinina	6,68	4,23	6,16
Albúmina	2,8	2,2	2,7
CA	7,8	9,1	8,2
P	4,2	4,9	5,5
PTH	97	104	
Vitamina D	10,8		
Colesterol	137		

Anticardiolipinas IgG e IgM, β 2-glicoproteína negativas.

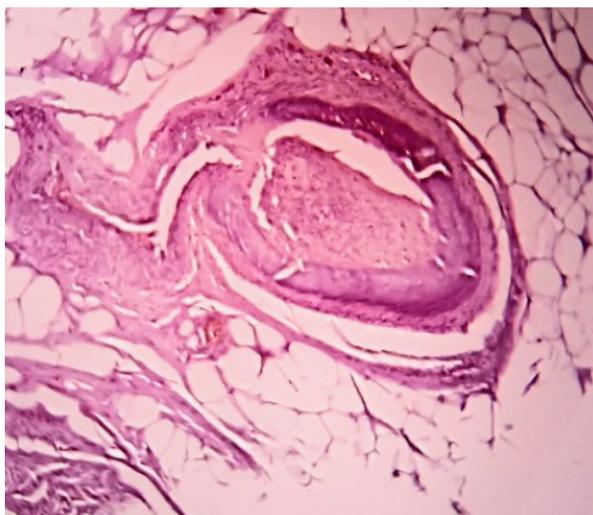


Figura 7.

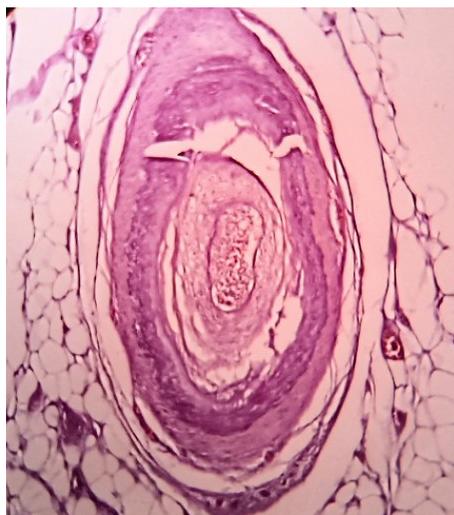


Figura 8.

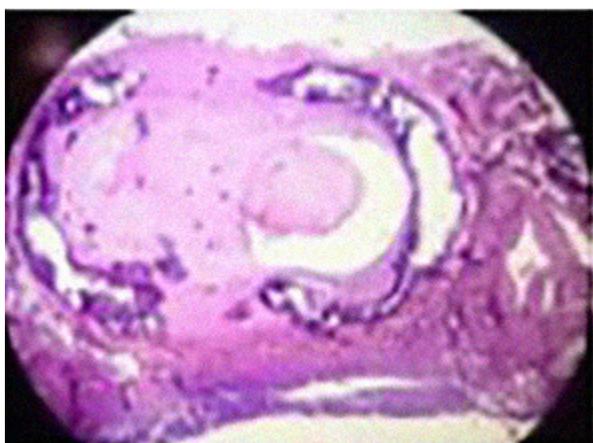


Figura 9.

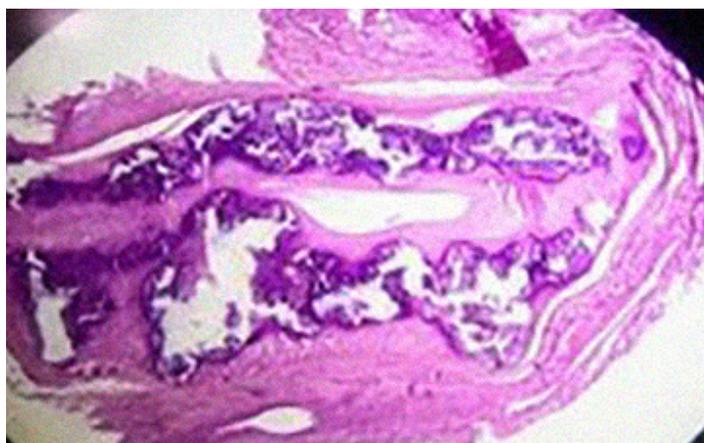


Figura 10.

Ante la sospecha de calcifilaxis, se tomó una muestra para biopsia de la lesión, con los siguientes resultados (Figs. 7 a 10):

1. **Biopsia de muñique derecho:** calcificación en hipodermis con estructuras vasculares con calcificación de capa media y trombosis.
2. **Biopsia de antebrazo izquierdo:** estructuras vasculares de mediano y gran calibre con abundantes depósitos cálcicos en la capa media de la pared, con compromiso de toda la circunferencia, luz ocupada por fibrina y trombos organizados.

Discusión

Si bien la calcifilaxis es una alteración vascular rara, se asocia a una morbimortalidad elevada. La morbilidad se debe,

sobre todo, al intenso dolor que provocan las lesiones y los requerimientos de hospitalización. La mortalidad se encuentra entre el 30 y el 80%, dependiendo de las comorbilidades y del patrón de afectación cutáneo (6). Existen dos formas diferentes de presentación clínica: la calcifilaxis acra y la proximal; ambas se distribuyen preferentemente por las extremidades. En la distal o acra, como forma más frecuente, se ven afectadas las piernas, los pies y los dedos (mortalidad 20-25%); la forma proximal es menos frecuente, pero de peor pronóstico y afecta los muslos, las nalgas y el abdomen (mortalidad del 60-65%). Los diferentes estudios relacionan la calcifilaxis proximal con los pacientes diabéticos; las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo son menos severas que en los pacientes con calcifilaxis acra, no obstante, tienen un peor pronóstico (7).

En cuanto a la patogénesis y factores de riesgo de esta enfermedad, la isquemia y la consiguiente necrosis se producen

por oclusión trombótica de las arteriolas cutáneas que han engrosado su pared debido a la calcificación progresiva de la túnica media. Mientras el proceso de trombosis es un evento agudo y coincide con el desarrollo clínico de la enfermedad, el proceso de calcificación lleva un tiempo mucho más largo, en el cual muchos factores de calcificación ectópica se suman para producir dicho engrosamiento de la media a lo largo del tiempo. Estos factores suelen coexistir en el paciente en terapia sustitutiva renal y prácticamente son los mismos que causan la calcificación de las arterias de gran calibre. Dichos factores podrían agruparse como factores difícilmente modificables y factores modificables (tabla 2) (6,8-10).

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ARTERIOLOPATÍA URÉMICA CALCIFICANTE EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Factores difícilmente modificables	Factores modificables
Tiempo en terapia sustitutiva renal.	Obesidad/malnutrición.
Sexo femenino (posmenopausia).	Hiperfosforemia. Calcio-fósforo elevado.
Raza blanca.	Dosis elevadas de captadores de fósforo de base cálcica.
Diabetes.	Dosis elevadas de análogos de la vitamina D.
Inflamación.	Hiperparatiroidismo/hipoparatiroidismo.
	Hipercoagulabilidad (déficit de proteína C o S).
	Antagonistas de la vitamina K.

Si bien tradicionalmente el hiperparatiroidismo se ha considerado como un importante factor de riesgo de calcifilaxis, también el hipoparatiroidismo se ha asociado más recientemente con el desarrollo de calcifilaxis; de hecho, la enfermedad de hueso adinámico se ha relacionado con una mayor severidad de calcificaciones vasculares (11). Según series, el 47% de los pacientes reportados tenían niveles de PTH inferiores al rango aconsejado por las guías KDIGO (8), como es el caso de nuestro paciente.

Se han propuesto unos criterios diagnósticos que, si bien presentan algunas limitaciones, son los únicos que existen. Según estos criterios, el diagnóstico de calcifilaxis puede hacerse si se cumplen los tres criterios clínicos siguientes (12):

- 1) paciente en hemodiálisis o con filtrado glomerular <15 ml/min/1,73 m²;
- 2) más de dos úlceras dolorosas y no curables con púrpura dolorosa asociada; y
- 3) presentes en el tronco, las extremidades o el pene.

En caso de que se cumplan solamente dos de los criterios mencionados, hay que confirmar el diagnóstico si hay una biopsia con los signos histológicos de calcifilaxis que consisten en la calcificación de la túnica media de las arteriolas cutáneas o de la grasa subcutánea, asociada a un importante engrosamiento fibrointimal que disminuye la luz del vaso, objetivándose en algunos vasos la trombosis de la luz residual. La calcificación de la túnica se puede



Figura 11.



Figura 12.

demostrar con la tinción de Von Kossa en inmunohistoquímica (12) o puede mostrar un patrón violeta en la coloración con hematoxilina y eosina.

Las pruebas de imagen también pueden contribuir al diagnóstico de calcifilaxis. Una radiografía simple de la zona afectada (Figs. 9 y 10) o una radiografía con técnica mamográfica puede demostrar tanto la presencia de calcificaciones de los vasos de medio-pequeño calibre como la presencia de calcificaciones en forma de red (*net-like pattern*) en los tejidos blandos (13). La tomografía computarizada de alta resolución puede evidenciar la presencia de vasos calcificados de pequeño y medio calibre. Sin embargo, considerando el riesgo para el paciente, el coste y la mayor sensibilidad de la radiografía simple o con técnica de mamografía, no se puede aconsejar su uso rutinario. La ecografía, que es una herramienta barata, fácilmente disponible y segura, puede contribuir al diagnóstico en los pacientes con alta sospecha clínica. En estos casos, la ecografía de las zonas afectadas puede demostrar calcificaciones vasculares en los tejidos subcutáneos como depósitos hiperecogénicos con relativos conos de sombra, como fue en el caso de nuestro paciente (14). En definitiva, al día de hoy no hay ninguna prueba de imagen con suficiente especificidad o sensibilidad, aunque quizá la radiografía simple con técnica de mamografía es la que parece ofrecer mejores resultados.

Finalmente, el manejo terapéutico de la calcifilaxis incluye (15):

1. El manejo de las lesiones desde el punto de vista médico-quirúrgico.
2. La modificación de todos los posibles factores precipitantes de la calcificación ectópica (p. ej., evitar captadores de base cálcica; evitar análogos de la vitamina D; aumentar dosis de diálisis; normalizar PTH

(cinacalcet/paratiroidectomía); conservar un estado nutricional adecuado; evitar antagonistas de la vitamina K; etc.).

3. El empleo de todas aquellas herramientas que inhiben activamente el proceso de calcificación cutánea (p. ej., el tiosulfato sódico, una medida *off-label*, que posee acción inhibitoria de la calcificación a través de su enlace a los cristales de hidroxiapatita (16); los bifosfonatos, que poseen acción inhibitoria de la calcificación a través de su enlace a los cristales de hidroxiapatita (17).

Lecciones por aprender del caso

La calcifilaxis es una enfermedad rara, con alta morbilidad y mortalidad, que afecta sobre todo a los pacientes con ERC en diálisis y se debe a la calcificación progresiva y crónica de los vasos de pequeño calibre seguida de una trombosis súbita de estos. Los factores de riesgo más asociados a su desarrollo son el tiempo en terapia renal sustitutiva, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, el sexo femenino, la obesidad y el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. La técnica diagnóstica más fiable es la biopsia cutánea, aunque, a menudo, la presentación clínica puede ser suficiente para hacer el diagnóstico. El inicio de un rápido tratamiento es fundamental para prevenir la progresión de las lesiones y su sobreinfección. La limpieza quirúrgica de las heridas, la antibioterapia, la eliminación de los factores precipitantes de la calcificación ectópica y la administración de fármacos como el tiosulfato sódico o los bifosfonatos son las opciones terapéuticas actuales para su manejo. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1139-43
2. Swanson AM, Desai SR, Jackson JD, et al. Calciphylaxis associated with chronic inflammatory conditions, immunosuppression therapy, and normal renal function: A report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2009;145:723-5
3. Fernandez M, Morales E, Gutierrez E, et al. Calciphylaxis: Beyond CKD-MBD. *Nefrología* 2017;37:501-7
4. Nigwekar SU, Solid CA, Ankers E, et al. Quantifying a rare disease in administrative data: The example of calciphylaxis. *J Gen Intern Med* 2014;29:S724-S731
5. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3421-29
6. McCarthy JT, El-Azhary RA, Patzelt MT, et al. Survival, risk factors, and effect of treatment in 101 patients with calciphylaxis. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1384-94
7. Prados-Soler MC, Del-Pino y Pino MD, Garófano-López R, Moriana-Domínguez C. Calcifilaxis severa en paciente en hemodilísis. *Dial y Traspl [Internet]* 2010;31:76-8
8. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, et al. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:126-32
9. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy: Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3:109-21
10. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66:133-46

11. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-51
12. Magro CM, Simman R, Jackson S. Calciphylaxis: A review. *J Am Col Certif Wound Spec* 2011;2:66-72
13. Shmidt E, Murthy NS, Knudsen JM, et al. Net-like pattern of calcification on plain soft-tissue radiographs in patients with calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1296-301
14. Bonchak JG, Parl KK, Vethanayagamon T, et al. Calciphylaxis: A case series and the role of radiology in diagnosis. *Int J Dermatol* 2016;55:e275-e279
15. Cucchiari D, Torregrosa JV. Calciphylaxis in patients with chronic kidney disease: A disease which is still bewildering and potentially fatal. *Nefrologia (Engl Ed)* 2018;38:579-86
16. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, et al. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1162-70
17. Torregrosa JV, Sánchez-Escudero A, Barros X, et al. Clinical management of calcific uremic arteriopathy before and after therapeutic inclusion of bisphosphonates. *Clin Nephrol* 2015;83:231-4