

Calcifilaxis en paciente con insuficiencia renal crónica

Calciphylaxis in a patient with chronic renal failure

Ximena Sánchez Angarita¹

María Isabel González Cora²

Dora Luz Fonseca Osorio³

Recibido: Noviembre 23 de 2006

Aceptado: Marzo 15 de 2007

RESUMEN

MUJER DE 62 años con dos meses de evolución de placas violáceas reticuladas, que evolucionan hacia la ulceración y necrosis, distribuidas simétricamente en ambas piernas. Antecedente de insuficiencia renal crónica. Biopsia confirmatoria para calcifilaxis. Se describen los hallazgos clínicos e histopatológicos, con el fin de reconocer esta rara y progresiva condición presente en pacientes con enfermedad renal terminal.

Palabras clave: calcio, insuficiencia, renal, crónica

SUMMARY

A 62 year-old woman, with a 2 months history of livedoid purple plaques, that became ulcerative and necrotic, symmetrically localized in both legs. The patient had a history of chronic renal insufficiency. A punch biopsy was reported as calciphylaxis. In order to recognize this rare and progressive condition, seen in the setting of end-stage renal disease, clinical presentation and histological manifestations are described.

Key words: calcium, chronic, renal, failure.

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis es una rara condición, frecuentemente relacionada con los pacientes en estadio terminal de insuficiencia renal crónica. La edad media de aparición es 48 años, con predominio en el sexo femenino. Usualmente las lesiones inician como nódulos o placas violáceas y reticuladas que simulan lúcido reticularis, evolucionan hacia la ulceración, son dolorosas y se ubican principalmente en el abdomen, los muslos y los glúteos. Las lesiones acrales (dedos, pene) tienen un mejor pronóstico que las proximales (muslos, tronco y glúteos). Se han descrito algunas localizaciones inusuales como: cuello, pecho, lengua y vulva. Una característica clínica es la simetría y bilateralidad de las lesiones, como también la presencia de pulsos palpables distales a la necrosis. Típicamente ocurre necrosis extensa de la piel, que facilita la entrada de microorganismos infecciosos. Esta necrosis suele estar precedida por la aparición de ampollas flácidas y hemorrágicas.

REPORTE DE CASO

Mujer de 62 años de edad, con cuadro clínico de dos meses de evolución de placas violáceas reticuladas, de bordes mal definidos, distribuidas simétricamente en la cara anterior de ambas piernas. Una semana después evolucionaron hacia ampollas hemorrágicas flácidas, con ulceración y necrosis. Las úlceras, con fondo necrótico, de bordes elevados e irregulares, con diámetro de 4 x 10 cm, de distribución lineal, comprometían simétricamente las caras anterior e interna de ambas piernas y se tornaron dolorosas. Los pulsos pedios eran simétricos (Figuras 1 y 2).

Como antecedente de importancia, hace cinco años le fue diagnosticado un carcinoma de cérvix, que por solicitud de la paciente no fue tratado. Actualmente el carcinoma de cérvix se encontraba en estadio IIIB, con un compromiso local regional grave que ocasionaba insuficiencia renal crónica por uropatía obstructiva desde hace cuatro meses. La paciente estaba en tratamiento con hemodiálisis y pos-

1. Jefe Servicio Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá.
Email: ximsan@hotmail.com

2. Jefe Servicio Patología, Hospital Militar Central, Bogotá

3. RII Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá

Correspondencia: Doctora Dora Luz Fonseca Osorio. Transversal 3a No.49-00 Servicio de Dermatología Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia. Teléfono: 348 68 68 Ext.5055.

Correo electrónico: fonsecadora75@yahoo.com

Calcifilaxis en paciente con insuficiencia renal crónica



Figura 1. Úlcera en la cara anterior de la pierna derecha.



Figura 2. Úlcera en la cara anterior de la pierna izquierda y placas violáceas reticuladas.

teriormente se le realizó nefrostomía percutánea izquierda para el manejo de su falla renal. Dado el estado avanzado del carcinoma de cérvix se propuso radioterapia externa con intención paliativa, pero la paciente rechazó el tratamiento oncológico. Los laboratorios reportaron: albúmina, 2.4 g% (rango normal, 3.5-5 g%); nitrógeno ureico, 94 mg/dl (rango normal, 8-24 mg/dl); creatinina, 53.7 mg/dl (rango normal 0.5-1.5 mg/dl); calcio sérico, 10.5 mg/dl (rango normal de 8.6-10.6 mg/dl); fósforo sérico, 10.1mg/dl (rango normal 2.5-4.8 mg/dl); producto calcio/fósforo, 106 mg/dl. La ecografía renal y de vías urinarias evidenció una hidronefrosis grave bilateral. El cultivo de las úlceras necróticas fue positivo para *Escherichia coli* sensible a ceftriaxone. Dos semanas después de la aparición de las úlceras necróticas en los miembros inferiores la paciente presentó somnolencia, desorientación, agitación, sin deterioro de su función renal.

Posteriormente la paciente abandonó voluntariamente la institución.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

La biopsia de piel evidenció presencia de vesículas sub-epidérmicas (Figura 3); trombos en los vasos superficiales dérmicos con moderado infiltrado linfocitario; presencia de neutrófilos y numerosos eritrocitos extravasados (Figura 3). En la hipodermis se evidencian vasos de pequeño calibre con trombos y depósito de calcio en su pared (Figuras 4 y 5). Hay áreas de necrosis en la dermis e hipodermis con infiltrado de linfocitos y neutrófilos.

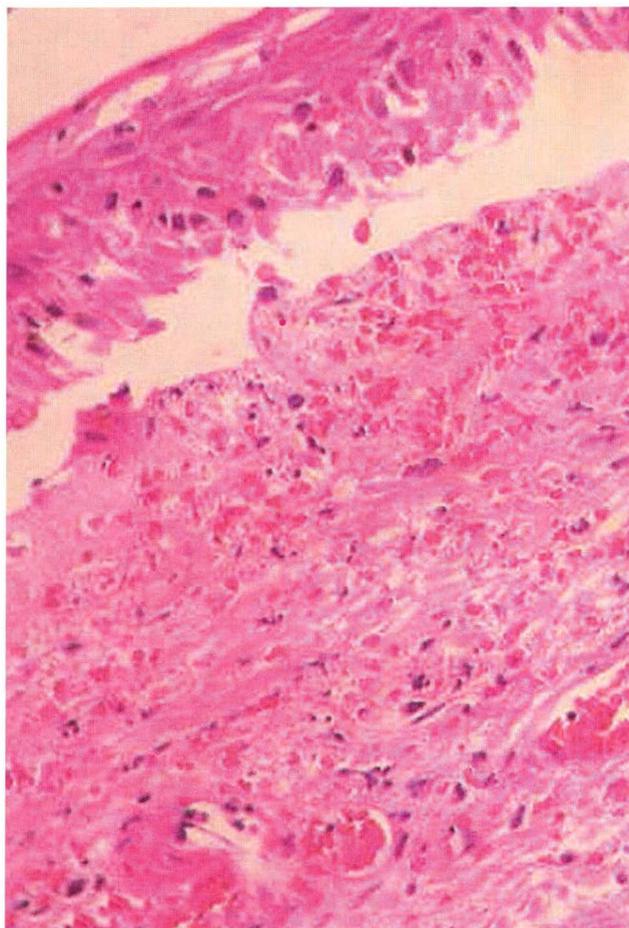


Figura 3. Trombosis y numerosos eritrocitos extravasados (hematoxilina-eosina; magnificación, 40X)



Figura 4. Hipodermis con calcificación en la pared de vasos pequeños (hematoxilina-eosina; magnificación, 40X)

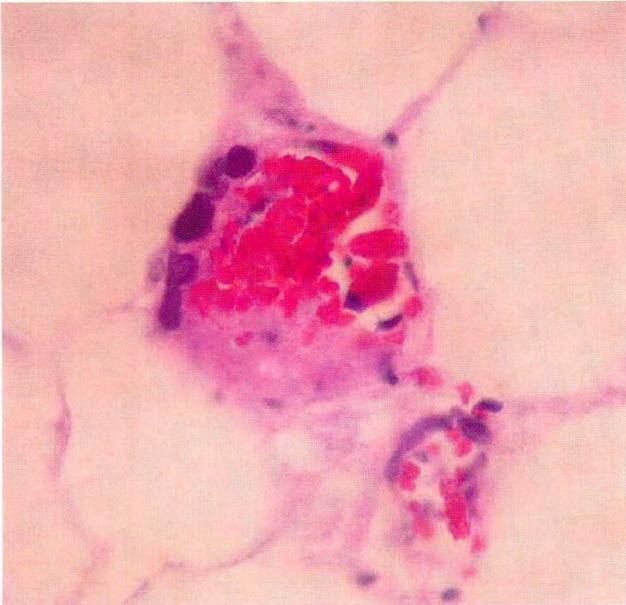


Figura 5. A mayor aumento se evidencia el depósito de calcio en las paredes de los vasos (hematoxilina-eosina; magnificación, 100X).

Con estos hallazgos histopatológicos se realizó el diagnóstico de calcifilaxis. Se iniciaron los cuidados generales para el manejo de úlceras y terapia antibiótica con ceftriaxone 2g IV/día. Se propuso desbridamiento local y terapia con cámara hiperbárica. Sin embargo, la paciente, dado su regular estado general, rehusó cualquier tipo de procedimiento.

DISCUSIÓN

La calcifilaxis, también llamada síndrome cutáneo de calcificación, paniculitis calcificante o arteriopatía calcificante urémica, afecta con mayor frecuencia a pacientes en estadios de enfermedad renal terminal o en circunstancias de elevación del producto calcio/fósforo como en las metástasis de cáncer de seno.^{1,2} Generalmente se presentan extensas zonas de necrosis cutánea. Sin embargo, hay presentaciones clínicas benignas, con presencia de nódulos pero sin ulceraciones.^{2,3}

Su etiología es incierta. Se considera una condición de hipersensibilidad según estudios experimentales realizados por Selye en 1962, en los cuales la enfermedad fue inducida en ratas después de su primera exposición a un agente sensibilizador (paratohormona, vitamina D, dietas altas en calcio y fósforo), seguido de la exposición a un agente desencadenante (albúmina, corticoides). En el hombre esta sensibilización se relaciona con niveles elevados de paratohormona o del producto calcio/fósforo (mayor de 70), y los agentes desencadenantes con transfusiones de productos sanguíneos, uso de glucocorticoides, inmunosupresores, presencia de linfoma, infección por VIH o trauma local. La deficiencia funcional de proteína C puede jugar un papel en la necrosis cutánea, provocando un estado de hipercoagulabilidad.^{1,4,5,6, 7,8}

En los pacientes con falla renal crónica existe un desbalance en la homeostasis de calcio/fósforo, retención de fosfato y disminución en la absorción de calcio. Por lo tanto, se desarrolla un hiperparatiroidismo secundario compensatorio que pretende normalizar el nivel de calcio sérico. Los criterios de laboratorio para el diagnóstico de calcifilaxis incluyen: hiperfosfatemia, producto calcio/fósforo >70mg/dl, calcio sérico normal o levemente aumentado, paratohormona leve o moderadamente aumentada (2 a 3 veces de los valores basales), alteración en nitrógeno ureico y creatinina sérica.^{6,8} Sin embargo, las alteraciones son variables y no son universales. Por este motivo, se sugiere denominar a esta entidad arteriopatía calcificante urémica.^{2,3,4,8}

Calcifilaxis en paciente con insuficiencia renal crónica

Tres meses antes de la aparición de las lesiones cutáneas pueden encontrarse los siguientes factores: obesidad, pérdida de peso (<10% del peso) e hipoalbuminemia.⁵

El diagnóstico diferencial incluye las púrpuras no inflamatorias trombóticas como la crioglobulinemia, la necrosis inducida por warfarina, la oclusión vascular por microorganismos como *Aspergillus*, *Rhizopus*, mucormicosis y las alteraciones en el control de la coagulación como en el síndrome anti-fosfolípido; las púrpuras inflamatorias o vasculitis con compromiso de pequeños vasos y de medianos vasos (poliarteritis nodosa). Entre las piodermitis profundas: el ectima gangrenoso (asociado a *Pseudomona* spp, *Serratia marscescens*, *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophila*, *Aspergillus* y *Rhizopus*), la gangrena estreptocócica (*Streptococcus* del grupo A y del grupo B) y la fascitis necrotizante (poli-microbiana y cuyo síntoma cardinal es el dolor).⁵

Los principales hallazgos histopatológicos incluyen: calcificación de la pared de pequeños vasos, proliferación de la íntima con estrechamiento de la luz, trombos de fibrina y necrosis del tejido celular subcutáneo. Los vasos pequeños afectados no se pueden identificar como arteriales o venosos. Se observa infiltrado inflamatorio mixto, rico en neutrófilos y puede verse reacción granulomatosa a cuerpo extraño al calcio. El diagnóstico diferencial incluye otras condiciones como la calcinosis cutánea y las calcificaciones metastásicas, en las que puede observarse depósito cutáneo de calcio. En contraste con la calcifilaxis, en las calcinosis no se observa compromiso vascular; también las enfermedades inflamatorias inducidas por depósito de cristales como la gota, la oxalosis y la seudogota, con reacción granulomatosa a cuerpo extraño, pero asociado a la presencia de los cristales, y la paniculitis pancreática, en la que se observan las células fantasmas de la necrosis enzimática de la grasa, ausentes en la calcifilaxis. Cuando en la muestra no se encuentran depósitos de calcio, los hallazgos pueden ser interpretados como daño isquémico o coagulopatía.⁹

Su tratamiento es difícil. En primera instancia, los pacientes con insuficiencia renal requieren diálisis, se deben normalizar el producto calcio/fósforo y la hiperfosfatemia, mantener dieta baja en fosfatos (<43 mg/día) y rica en ligandos de fosfato; reemplazar los suplementos de carbonato de calcio por hidróxido de aluminio. En segunda instancia, evitar los factores desencadenantes como la obesidad, las inyecciones subcutáneas, el trauma, el uso de productos sanguíneos, agentes quimioterapéuticos y corticoides. El desbridamiento del tejido necrótico, el manejo adecuado

de las úlceras y el uso apropiado de los antibióticos puede evitar la aparición de septicemia.^{4,5,6}

Las lesiones que no respondan a desbridamiento decidido y tratamiento médico se benefician de la terapia con oxígeno hiperbárico. Sus efectos incluyen: mejora en la angiogénesis, en la fagocitosis, inhibición del crecimiento bacteriano y disminución del edema local. Puede usarse en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal.^{5,6,7}

El beneficio de realizar paratiroidectomía total o parcial se indica en casos de hiperparatiroidismo, casos graves con extensa necrosis cutánea y falla en la respuesta a terapias conservadoras.⁴ El pronóstico es pobre. La mortalidad es del 60% al 80% y se asocia con sepsis y falla orgánica múltiple.^{1,6}

CONCLUSIÓN

La presencia de calcificación circunferencial de la pared de pequeños vasos, en la dermis profunda y en el tejido celular subcutáneo, asociada a trombosis, ulceración y necrosis cutánea, es conocida como calcifilaxis. Clínicamente lo característico es la aparición de placas violáceas y reticuladas, simétricas, bilaterales y ubicadas principalmente en los muslos y los glúteos, que progresan a ulceración y necrosis.

Los hallazgos de laboratorio son variables, pero predominan los niveles de calcio sérico normales o ligeramente aumentados, la hiperfosfatemia, el aumento del producto calcio/fósforo y las alteraciones de la función renal.

En el presente caso clínico se pudo evidenciar hipoalbuminemia, calcio sérico normal, hiperfosfatemia, aumento en el producto calcio/fósforo y en los niveles de nitrógeno ureico y de creatinina.

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento médico es interdisciplinario y requiere evitar los factores desencadenantes. El desbridamiento y el uso apropiado de los antibióticos son fundamentales.

Dado que en el momento del diagnóstico, los pacientes se encuentran en estado terminal, su pronóstico es pobre y la mortalidad es cercana al 80%.

En el presente reporte se muestra un caso típico de calcifilaxis, y se describen los hallazgos clínicos, paraclínicos e histopatológicos, con el fin de reconocer esta rara y progresiva condición comúnmente presente en pacientes con enfermedad renal terminal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ledbetter LS, Concebís MR, Hsu S. Calciphylaxis. *Cutis*. 2000;66 (1):49-51
2. Doctoroff A, Purcell SM, Harris J, Griffin TD. Protracted Calciphylaxis, Part I. *Cutis*. 2003;71 (6):473-45
3. Doctoroff A, Purcell SM, Harris J, Griffin TD. Protracted Calciphylaxis, Part II. *Cutis*. 2003;72 (2):149-54
4. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 (3):448-51
5. Robinson L, DiGiovanna JJ. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43 (6):976-86
6. Mathur R, Shortland JR, El Nahas AM. Calciphylaxis. *Postgrad Med J*. 2001;77 (911):557-61
7. Podymow T, Wherrett C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 (11):2176-80
8. Au S, Crawford RI. Three-dimensional analysis of a calciphylaxis plaque: Clues to pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47 (1):53-57
9. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. *Lever's Histopathology of the Skin*. Ninth Edition. Lippincott Williams & Williams. 2004.