

CASUÍSTICA**CALCIFILAXIS EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO IIIA. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO***CALCIPHYLAXIS IN CHRONIC RENAL DISEASE STAGE IIIA. CLINICAL CASE PRESENTATION*

Celeste Ríos ⁽¹⁾, Carla Claros ⁽¹⁾, Ana Arcamone ⁽¹⁾, Walter Astorino ⁽²⁾, Luis Valdez ⁽¹⁾, Luis Sintado ⁽¹⁾

1) Servicio de Nefrología, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Buenos Aires

2) Servicio de Patología, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2016; 36 (2) Pág. 99-102

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de una paciente de 23 años con enfermedad renal crónica estadio IIIa (ERC EIIIa), secundaria a glomerulopatía focal y segmentaria, que evoluciona con lesiones ulceradas de fondo necrótico dolorosas con biopsia compatible con calcifilaxis. Se suspende tratamiento inmunosupresor, bloqueante cálcicos y calcitriol e inicia tratamiento antibiótico, con buena evolución.

La calcifilaxis es una enfermedad que afecta principalmente a pacientes con enfermedad renal terminal. Debido a su alta mortalidad, se deben aumentar los esfuerzos en la prevención de los factores de riesgo modificables y en el reconocimiento temprano.

Reportamos el caso de una paciente con un Clearance de Creatinina de 53.8 ml/min. por CKD-EPI y factores predisponentes no convencionales para el desarrollo de la enfermedad demostrando que la calcifilaxis no es una entidad exclusiva de pacientes con enfermedad renal estadio V en terapia de sustitución.

PALABRAS CLAVES: calcifilaxis; enfermedad renal crónica; ERC estadio IIIa

ABSTRACT

Calciphylaxis is a disease that affects mainly end-stage renal disease patients. Due to its high mortality, every effort should be taken to pre-

vent modifiable risk factors and to make an early diagnosis. We report the case of a 23 year old patient with chronic renal disease stage IIIa (CKD IIIa) secondary to focal segmental glomerulopathy and 53.8 ml/min glomerular filtration rate calculated with the CKD-EPI formula, with non-conventional predisposing risk factors for disease development. Immunosuppressive treatment, calcium blockers, and calcitriol were stopped and antibiotic treatment was applied with good evolution. This case shows that calciphylaxis is not an exclusive entity seen in patients with stage V CKD on renal replacement therapy.

KEY WORDS: calciphylaxis; chronic renal disease; stage IIIa CKD

INTRODUCCIÓN

La arteriopatía urémica calcificante es una entidad que se caracteriza por la calcificación progresiva de la capa media arteriolar de los vasos de la dermis y del tejido celular subcutáneo, seguido de necrosis isquémica cutánea¹⁻². Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) tienen un riesgo aumentado de calcificaciones vasculares patológicas asociadas a alteraciones del metabolismo óseo mineral, pero solo un pequeño número desarrollan esta entidad, con una prevalencia entre el 1% y el 4% y una elevada tasa

de morbi-mortalidad (32% de mortalidad en las lesiones distales y 63% en las proximales³. Se han descrito casos en pacientes no urémicos, con factores predisponentes clásicos, asociados a otros factores que podrían jugar un rol en la patogenia de esta entidad, tales como el inmunosupresión, desnutrición y deficiencia de vitamina D⁴⁻⁶.

Se reporta el caso clínico de una paciente con ERC EIIIa que desarrolló calcifilaxis no urémica en contexto de un factor de riesgo clásico como la alteración del producto fosfocálcico, asociado a otras condiciones predisponentes que desarrollaremos a continuación, como desnutrición severa, inmunosupresión e hipovitaminosis D.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 23 años de edad, con diagnóstico de enfermedad renal crónica EIIIa por fórmula CKD-EPI, secundaria a glomeruloesclerosis focal y segmentaria diagnosticada en el 2010 por biopsia renal a los 50 días posteriores de una cesárea de urgencia por preclampsia severa. Desde el diagnóstico recibió múltiples esquemas inmunosupresores que incluyeron: corticoides a altas dosis, ciclosporina, ciclofosfamida y al momento de la consulta micofenolato mofetil 1.5 g/día, sin adecuada respuesta, con persistencia de síndrome nefrótico, asociado a desnutrición severa, e inflamación persistente.

Consulta en marzo del 2014 por omalgia izquierda, con evidencia de placa violácea dolorosa al tacto en tercio externo de clavícula izquierda, apareciendo posteriormente lesiones similares en muslo y trocánter izquierdo asociado a livedo reticularis, las mismas eran dolorosas con fondo necrótico y halo eritemato-violáceo; algunas de ellas con signos de flogosis. La paciente presentaba un Índice de Masa Corporal (IMC) de 13.42 para una talla de 145 cm y peso de 29 kg. Se destaca del laboratorio: Leucocitosis y trombocitosis (24.000K/ul-800.000K/ul); Eritrosedimentación: 46mm/h; Creatinina: 1.38 mg/dl; Urea: 78 mg/dl; (Clereance medido en orina de 24 hs: 46 ml/min-tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI: 53.8); Albúmina: 1.5 mg/dl; Proteinuria en orina de 24 hs: 9.07g; Calcio: 7.3 mg/dl; Calcio corregido a la albúmina: 8.8 mg/dl; Fósforo: 8.8mg/dl; Producto fosfocálcico: 77; Parathormona: 44.9 pg/ml; Vitamina D total (D2+D3): <4 ng/ml. Cultivo de piel y partes blandas sin aislamiento bacteriológico, Ziehl Nielsen negativo. Se practica biopsia cutánea de lesiones mencionadas, informando por microscopía óptica de dermis profunda infiltrado inflamatorio mixto, células gigantes y calcificaciones a nivel de la capa media de arteriolas y pequeños vasos, hallazgos compatibles con calcifilaxis.

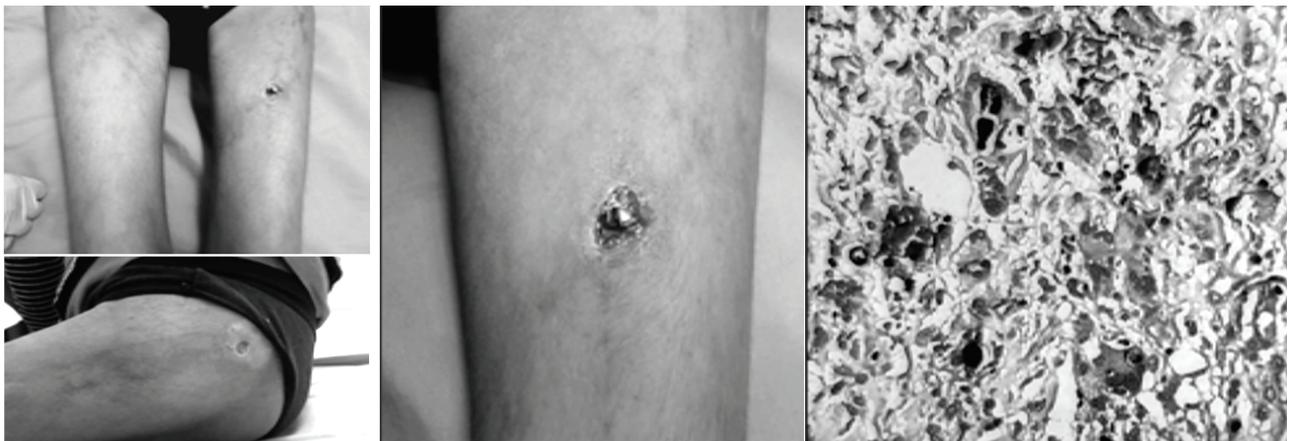


Figura 1, 2 y 3. Calcifilaxis lesión macroscópica

Figura 4. Calcifilaxis: calcificaciones, células gigantes multinucleadas e infiltrado inflamatorio mixto (H&E. 40X)

Ante presentación clínica característica y hallazgos histológicos compatibles con calcifilaxis, en contexto de factores predisponentes tales como: ERC, inmunosupresión, desnutrición se-

vera, hiperfosfatemia con producto fosfocálcico elevado e hipovitaminosis D, se suspendió tratamiento inmunosupresor, se inició tratamiento antibiótico, se reforzó el estado nutricional con

suplementos y nutrición parenteral, y se realizaron curaciones de las lesiones con sulfadiazina de plata, vitamina A y lidocaína asociado al manejo de dolor con opiodes y suplemento oral con colecalciferol 100000 UI/mes. No se utilizó tiosulfato de sodio por no disponer del mismo. A los dos meses de tratamiento sostenido evoluciona con regresión de las lesiones hasta la cicatrización de las mismas en un lapso de 3 meses.

DISCUSIÓN

La calcifilaxis se caracteriza por la calcificación de la capa media arteriolar que generan lesiones dolorosas en piel, que consisten en nódulos subcutáneos que progresan a isquemia y necrosis con formación de úlceras. Es una patología de alta mortalidad ya que más de un 50% de los pacientes mueren al año del diagnóstico siendo la sepsis la principal causa de óbito⁷⁻⁹. Ha sido considerada tradicionalmente como una manifestación generada por una desregulación del metabolismo óseo mineral en pacientes en diálisis. El papel de la PTH no está del todo claro. La elevación persistente por encima de 800 pg/ml se relaciona con aumento del riesgo de calcificación vascular^{5, 8-9}. Sin embargo a pesar de la prevalencia de estas anomalías en los pacientes en diálisis, la calcifilaxis es una entidad poco frecuente, en revisión continua. Se han descrito en la literatura casos de pacientes que desarrollan la enfermedad en ausencia de trastorno óseo mineral, considerando otros factores independientes. Así se describen pacientes con niveles de parathormona menor a 100 pg/ml, indicativo de enfermedad ósea adinámica como factor de riesgo, siendo reflejada esta situación en el caso presentado, asociado a un trastorno en el producto fosfocálcico.

Ante lo expuesto, parecería que la desregulación del metabolismo óseo mineral incluyendo la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo, y el producto fosfocálcico elevado, jugaría un papel importante en el desarrollo pero no sería la única condición para la aparición de calcifilaxis^{4, 10}.

Paralelamente, otro mecanismo posible en nuestra paciente sería la desnutrición severa, ya descrita en la literatura a partir de un caso con pérdida de peso acelerada que desarrollo calcifilaxis. Una posible explicación sería que los niveles elevados de metaloproteinasas alterarían la

estructura de la elastina siendo esto favorecedor para el depósito de calcio a nivel vascular⁶.

Resaltamos que la paciente presentada se encontraba cursando un síndrome nefrótico de larga data secundario a su enfermedad de base. Siendo un estado inflamatorio crónico sumado a un estado de hipercoagulabilidad por pérdida de proteínas antitrombóticas, situación que también contribuye al desarrollo de calcifilaxis¹¹.

En una revisión sistemática de la calcifilaxis por causas no urémicas, se describieron las características clínicas, las anormalidades de laboratorio, y el pronóstico y la etiología. Se identificaron 31 citas que incluyen 36 casos de calcifilaxis de causas no urémicas. Informan mayor prevalencia en sexo femenino y como etiologías asociadas al desarrollo de esta entidad se mencionan la deficiencia de vitamina D, pérdida de peso, enfermedad renal crónica (no ERCT). A pesar de que la tasa de mortalidad fue del 52% y la causa más común en un 50% fue sepsis, ninguno de los casos reportados recibió modalidades de tratamiento tales como tiosulfato de sodio, cinacalcet, o terapia de oxígeno hiperbárico, a diferencia de los casos reportados de arteriopatía urémica calcificante. La resolución completa de las lesiones cutáneas se informó en 16 casos entre 3 meses y 1 año después del diagnóstico; características compatibles con nuestra paciente. Es interesante observar que la mayoría de los pacientes en este informe tenía valores normales o bajos de calcio, fosforo, y la hormona paratiroidea, y uno era de vitamina D deficiente. Aunque el "consumo" de calcio y fósforo durante el proceso de precipitación puede explicar en parte los niveles de suero normales o bajos de estos minerales, y anormalidades del metabolismo óseo y mineral con terapias asociadas puede ser que contribuye a calcifilaxis en ciertos casos, la patogénesis es probablemente mucho más complejo que nuestra comprensión actual y puede representar un patrón histopatológico común de lesión de los tejidos en respuesta a una variedad de insultos heterogéneos³.

La calcifilaxis es una enfermedad que afecta principalmente a pacientes con enfermedad renal en estadio terminal. Debido a la poca efectividad de los tratamientos actuales y a su alta mortalidad, se deben aumentar los esfuerzos en la prevención de los factores de riesgo modifica-

bles y en el reconocimiento temprano de la enfermedad.

Reportamos una paciente enferma renal crónica estadio IIIa, secundario a una glomeruloesclerosis focal y segmentaria, sin respuesta a los distintos tratamientos inmunosupresores instaurados, con desnutrición severa, hipovitaminosis D, hiperfosfatemia con calcio en rango normal. En este contexto desarrolla lesiones compatibles con calcifilaxia confirmado con biopsia de piel. A pesar de que la arteriopatía urémica calcificante es una entidad adjudicada casi exclusivamente a pacientes en diálisis con trastornos del metabolismo óseo mineral; destacamos en el caso presentado la presencia de otros factores que pueden estar asociados al desarrollo de dicha entidad.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Pliquet RU, Schwock J, Paschke R, Achenbach H. Calciphylaxis in chronic, non-dialysis-dependent renal disease. *BMC Nephrol.* 2003;4:8.
- 2) Wollina U. Update on cutaneous calciphylaxis. *Indian J Dermatol.* 2013;58(2):87-92.
- 3) 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.

4) Guerra G, Shah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid: case report. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1260-2.

5) Erdel BL, Juneja R, Evans-Molina C. A case of calciphylaxis in a patient with hypoparathyroidism and normal renal function. *Endocr Pract.* 2014;20(6):e102-5.

6) Munavalli G, Reisenauer A, Moses M, Kilroy S, Arbiser JL. Weight loss-induced calciphylaxis: potential role of matrix metalloproteinases. *J Dermatol.* 2003;30(12):915-9.

7) Fader DJ, Kang S. Calciphylaxis without renal failure. *Arch Dermatol.* 1996;132(7):837-8.

8) Pérez Marín Jc, Peña Quintana P; Suárez Cabrera M, Calvo Hernández LM, Acosta de Bilbao E, Bautista Salinas R, et al. Ulceras por Calcifilaxia sin Insuficiencia Renal. *Canar Méd Quir.* 2003;1(2):4-6.

9) Verdalles Guzmán U, De la Cueva P, Verde E, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Mosse A, et al. Calcifilaxia: complicación grave del síndrome cardio-metabólico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). *Nefrología.* 2008;28(1):32-6.

10) Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Gerverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):133-46.

11) Goel SK, Bellovich K, McCullough PA. Treatment of severe metastatic calcification and calciphylaxis in dialysis patients. *Int J Nephrol.* 2011;2011:701603.

Recibido en su forma original: 16 de octubre de 2015

En su forma corregida: 23 de abril de 2016

Aceptación final: 27 de abril de 2016

Dr. Luis Sintado

Servicio de Nefrología, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Buenos Aires

E-mail: luissintado@yahoo.com.ar