

Nota clínica

Paratiroidectomía en pacientes con fenómenos de calcifilaxis

A. CAPOTE MORENO y E. LARRAÑAGA BARRERA

Servicio de Cirugía General y Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

El fenómeno de calcifilaxis es una complicación poco frecuente que puede aparecer en enfermos con insuficiencia renal crónica. Consiste en una calcificación vascular isquémica en diversos tejidos del organismo, aunque afecta con mayor frecuencia a la piel en forma de lesiones ulceradas de tórpida evolución. El estudio histológico de estas lesiones es necesario para realizar el diagnóstico de calcifilaxis, en el que se observa una calcificación en la capa media de las arteriolas con una proliferación de la capa íntima. El tratamiento de la calcifilaxis sigue siendo controvertido. La paratiroidectomía total, con o sin autoinjerto, es una opción terapéutica para conseguir la regresión de las calcificaciones, al eliminar el estímulo hipercalcemiante de la paratirina (PTH). A pesar de ello, la mortalidad de esta patología sigue siendo elevada (50%). Presentamos una serie de cinco casos tratados mediante cirugía, en los cuales se objetivó una evolución favorable de las lesiones y, en cuatro de ellos, un descenso de las concentraciones de PTH.

PARATHYROIDECTOMY IN PATIENTS WITH CALCIPHYLAXIS

Calciphylaxis is a rare complication in patients with chronic renal insufficiency. This phenomenon consists of ischemic vascular calcification of various tissues. The most frequently affected site is the skin, with slow-evolving ulcerative lesions. Histological studies of the lesions are required for diagnosis, in which medial wall calcification of small arteries and intimal proliferation are observed. Treatment of this entity is still controversial. Total parathyroidectomy, with or without parathyroid transplantation, is one option for reducing calcifications by removing parathyroid hormone as a cause of hypercalcemia. However, mortality rates in this condition are high (50%). We present five cases of calciphylaxis which were surgically treated. Significant healing of the lesions was observed and in four of the patients PTH values returned to normal.

Key words: Calciphylaxis. Parathyroidectomy. Chronic renal insufficiency

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante es un proceso patológico caracterizado por una calcificación vascular isquémica en diversos tejidos del organismo. Se describe principalmente en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), pero es una de las complicaciones menos frecuentes en el transcurso de esta enfermedad, generalmente en estados de insuficiencia renal terminal.

La piel es el tejido afectado con mayor frecuencia, con lesiones muy dolorosas o pruriginosas resistentes a tratamientos conservadores. Su localización preferente es las extremidades, aunque pueden aparecer en tronco, abdomen y escroto. Estas lesiones se inician como placas violáceas de zona central necrótica que evolucionan a nódulos subcutáneos indurados e infiltrativos y a importantes úlceras. No es infrecuente que se desarrolle una gangrena en los dedos de las manos y los pies que requiera su amputación. El diagnóstico de calcifilaxis se establece mediante la realización de biopsias cutáneas.

La mayor parte de los pacientes con IRC que desarrollan este tipo de fenómenos presenta un hiperparatiroidismo de origen renal. Muchos autores apoyan el tratamiento quirúrgico con paratiroidectomía total, con o sin autoinjerto, para inducir la regresión de las lesiones.

Presentamos el caso de cinco pacientes con fenómenos de calcifilaxis en los que se ha empleado la cirugía como tratamiento de

Correspondencia: A. Capote Moreno.
Ginzo de Limia, 4, 6.^o 4, 28029 Madrid.
Correo electrónico: anacapote@inicia.es

Manuscrito recibido el 25-2-2002; aceptado para su publicación el 15-7-2002.

Palabras clave: Calcifilaxis. Paratiroidectomía. Insuficiencia renal crónica.

elección.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 69 años con IRC secundaria a nefropatía intersticial y nefrectomía izquierda por litiasis. En tratamiento con hemodiálisis desde noviembre de 1991, desarrolló en mayo de 1997 úlceras cutáneas sobreinfectadas en ambos miembros inferiores con sospecha clínica de calcifilaxis, confirmada por biopsia cutánea. Presentaba hiperparatiroidismo secundario grave resistente a tratamiento con calcitriol y los siguientes valores sanguíneos: paratirina (PTH), 1.053 pg/ml; Ca, 11,5 mg/dl; P, 5,7 mg/dl, y producto calcio-fósforo (Ca × P), 65,5 mg/dl. Se realizó a la paciente paratiroidectomía total y autoinjerto braquial en septiembre de 1997, y se normalizaron las cifras de PTH (79 pg/ml). En el estudio anatopatológico se objetivó hiperplasia en todas las glándulas analizadas. Se produjo una mejoría progresiva de las lesiones cutáneas, pero la enferma falleció, pocos meses después de la intervención quirúrgica por un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda de probable origen infeccioso pulmonar.

Caso 2

Varón de 62 años con IRC de etiología no filiada, sometido a hemodiálisis desde marzo de 1992 que, tras cinco meses de tratamiento, comenzó con clínica de debilidad muscular proximal y dolores óseos, y presentaba estas cifras sanguíneas: PTH, 1.100 pg/ml; Ca, 10,8 mg/dl; P, 8,5 mg/dl, y producto Ca × P, 91,8 mg/dl, que no mejoró con calcitriol. Se le realizó paratiroidectomía total y autoinjerto braquial; la histología de las paratiroides fue de hiperplasia. El autoinjerto tuvo que ser retirado por hiperfunción, tras lo cual las cifras de PTH disminuyeron a 168 pg/ml. Siete meses más tarde, aparecieron una concentración de PTH de 1.420 pg/ml y calcificaciones metastásicas en hombros, pies y manos, así como calcinosis sistémica pulmonar y fenómenos de calcifilaxis en miembros inferiores, confirmados mediante biopsia cutánea. El enfermo fue intervenido por tercera vez para extirparle una quinta glándula hiperplásica en posición mediastínica. La evolución postoperatoria del paciente fue espectacular, con descenso de las concentraciones de PTH, recuperación de la fuerza en extremidades y regresión de las calcificaciones y lesiones cutáneas.

Caso 3

Varón de 69 años, en hemodiálisis desde mayo 1992 por IRC secundaria a tuberculosis renal, que desarrolló hiperparatiroidismo secundario grave, resistente a tratamiento con calcitriol. Tres meses después, aparecieron lesiones cutáneas ulceradas en ambos miembros inferiores (fig. 1). La biopsia cutánea reveló un proceso de calcifilaxis. El análisis sanguíneo reveló: PTH, 1.433 pg/ml; Ca, 11 mg/dl; P, 6,9 mg/dl, y producto Ca × P, 75,9 mg/dl. Se realizó paratiroidectomía total. En el estudio anatopatológico aparecieron tres glándulas con hiperplasia y una cuarta glándula con hiperplasia adenomatosa de 5 cm y 3.443 mg de peso. Tras mejoría inicial posquirúrgica de las lesiones cutáneas y descenso de la PTH, el paciente desarrolló un shock séptico de probable origen cutáneo y falleció.

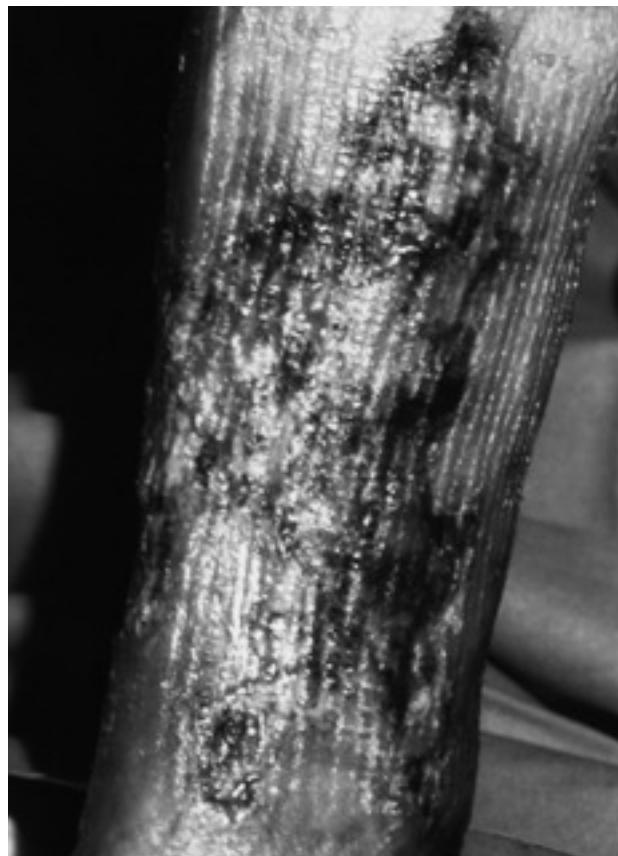


Fig. 1. Lesión ulcerada de contornos irregulares y con áreas de necrosis por fenómenos de calcifilaxis.

Caso 4

Mujer de 39 años que presentaba IRC secundaria a reflujo vesicoureteral por vejiga neurógena tratada con hemodiálisis desde febrero de 1995. Presentaba hiperparatiroidismo secundario grave parcialmente controlado con calcitriol. Un año más tarde, la paciente refirió el inicio de tarsalgia derecha asociada a una lesión eritematosa-necrótica con depósitos de calcio subyacentes, objetivados radiológicamente. La biopsia cutánea era diagnóstica de lesión por calcifilaxis. El análisis de sangre demostró: PTH, 705 pg/ml; Ca, 8,1 mg/dl; P, 6,1 mg/dl, y producto Ca × P, 49,4 mg/dl. Se efectuó paratiroidectomía total y autoinjerto braquial. La histología de todas las glándulas analizadas fue de hiperplasia. La paciente evolucionó favorablemente con normalización de las concentraciones séricas de PTH (71 pg/ml) y curación de las lesiones necróticas.

Caso 5

Mujer de 78 años sometida a hemodiálisis desde julio de 1997 por IRC debida a nefroangiosclerosis secundaria a hipertensión arterial y con nefropatía tubulointersticial urémica. Tras un año de tratamiento, presentó una úlcera necrótica en miembro inferior derecho (fig. 2), cuya biopsia diagnóstica fue de calcifilaxis cutánea. En el estudio analítico sanguíneo se objetivó hiperparatiroidismo secundario: PTH, 2.394 pg/ml; Ca, 10,1 mg/dl; P, 5,9 mg/dl, y Ca × P, 59,5 mg/dl, que no se modificó con el tratamiento con calcitriol.



Fig. 2. Lesión ulcerada en región pretibial con inflamación perilesional.

triol. Se realizó paratiroidectomía total con autoinjerto braquial. El diagnóstico histológico de las glándulas analizadas fue de hiperplasia. Las lesiones cutáneas evolucionaron favorablemente hasta su curación, con concentraciones de PTH normales (62 pg/ml).

DISCUSIÓN

El fenómeno de calcifilaxis, descrito por primera vez en 1962 por Selye et al¹ en modelos animales, consiste en la aparición de depósitos vasculares de calcio en diversos tejidos del organismo. Dichos depósitos producen una necrosis isquémica del órgano o tejido afectado acompañada de lesiones agresivas y de rápida progresión que frecuentemente son refractarias a tratamientos conservadores². La piel es la localización predilecta para este fenómeno, seguida en frecuencia por los riñones, el músculo esquelético y, excepcionalmente, los pulmones, el corazón y el tracto gastrointestinal^{3,4}.

La etiología de la calcifilaxis sigue siendo desconocida (probablemente sea de carácter multifactorial), si bien se relaciona con otras enfermedades y con diversos factores desencadenantes. La asociación más clara se establece con la IRC, fundamentalmente en pacientes en hemodiálisis o con trasplante renal, con una pre-

valencia del 4,1%^{2,3,5,6}, aunque también puede aparecer en estados de insuficiencia renal moderada⁷. Recientemente se ha descrito un caso de calcifilaxis en un paciente sometido a diálisis peritoneal por insuficiencia renal terminal secundaria a quimioterapia⁸. Otras enfermedades que asocian fenómenos de calcifilaxis, aunque con mucha menor frecuencia, son el hiperparatiroidismo primario grave^{3,9-11}, la enfermedad de Crohn¹², la hipertensión arterial, la alcalosis sistémica tras hemodiálisis o déficit funcionales de las proteínas C o S^{4,5}. En sus experimentos, Selye¹ describió la calcifilaxis como un fenómeno de hipersensibilidad a determinados factores desencadenantes. Los más conocidos hasta ahora son la paratirina y la vitamina D, aunque hoy en día, otros agentes como los glucocorticoides, diversos quimioterápicos⁴, las dietas ricas en calcio y fósforo, la ovoalbúmina, el tratamiento con hierro y sales metálicas o los traumatismos locales se aceptan como posibles factores calcificantes y, por lo tanto, con posibilidad de producir fenómenos de calcifilaxis¹³.

Asimismo, han sido relacionados diversos factores epidemiológicos como el sexo femenino, la obesidad³, o los pacientes más jóvenes y que llevan más tiempo en hemodiálisis⁵, con un mayor riesgo de presentar este tipo de lesiones.

Los mecanismos patogénicos que intervienen en estos procesos son mal conocidos. La uremia, concentraciones sanguíneas de PTH muy elevadas, calcemia mayor de 9,5 mg/dl, fosforemia por encima de 3,4 mg/dl, o productos Ca × P elevados (> 70 en unidades de masa)^{5,6} son los factores comúnmente descritos en la patogenia de la calcifilaxis. En fases avanzadas de la IRC es frecuente el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario como respuesta a las alteraciones de la homeostasis fosfocalcica^{14,15}, si bien hasta en el 20% de los pacientes con fenómenos de calcifilaxis se objetiva normofunción de las glándulas paratiroides con productos Ca × P dentro de intervalos de normalidad (22,3-45,5 mg/dl)^{5,16}. Diversos estudios se apoyan en estos datos para afirmar la falta de correlación entre Ca × P elevados y el desarrollo de dichos fenómenos^{16,17}. Los cinco pacientes estudiados presentaron productos Ca × P mayores de 45,5 mg/dl y concentraciones sanguíneas de PTH entre 705 y 2.394 pg/ml (media, 1.337 pg/ml) (tabla 1).

En el estudio anatopatológico de las lesiones cutáneas se observa una calcificación de la capa media

TABLA 1. Datos de laboratorio previos a la cirugía

	PTH (pg/ml)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Ca × P (mg/dl)
Caso 1	1.053	11,5	5,7	65,5
Caso 2	1.100	10,8	8,5	91,8
Caso 3	1.433	11	6,9	75,9
Caso 4	705	8,1	6,1	49,4
Caso 5	2.394	10,1	5,9	59,9

Valores analíticos normales en sangre: PTH, 230-630 pg/ml; Ca, 8,9-10,1 mg/dl; P, 2,5-4,5 mg/dl; Ca × P, 22,3-45,5 mg/dl.

de las arteriolas con proliferación de la capa íntima, muchas veces acompañada de trombosis vascular^{5,9}. Se han descrito ocasionalmente calcificaciones perineurales y fenómenos de paniculitis calcificada^{3,5,15,18}.

El tratamiento con vitamina D o calcitriol, oral o intravenoso, se ha mostrado ineficaz en la mayoría de los pacientes con calcifilaxis. La paratiroidectomía total, con o sin autoinjerto, es para muchos autores el tratamiento de elección^{3-6,9,11,13,14,16,19}, ya que al eliminar el estímulo hipercalcemiante regresan las calcificaciones y mejoran las lesiones cutáneas, aunque existen pocos estudios que presenten resultados estadísticamente significativos^{2,6}. Cuando persiste la sintomatología, con concentraciones de PTH elevadas, puede ser necesaria la reintervención para extirpar posibles quintas glándulas o los autoinjertos hiperfuncionantes⁹.

También se debe llevar a cabo medidas terapéuticas conservadoras, como cuidados locales con desbridamientos de los tejidos necróticos para favorecer su cicatrización y una terapia antimicrobiana precoz para disminuir el riesgo de sepsis ya que ésta es la principal complicación en los pacientes con calcifilaxis^{2-4,6,9,13,16,19}.

Aunque cuatro de los cinco pacientes presentados respondieron favorablemente al tratamiento quirúrgico, el pronóstico de esta patología sigue siendo negativo, con tasas de mortalidad que oscilan entre un 33 y un 87%, según las distintas series^{2,5,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selye H. Calciphilaxis. Chicago: University of Chicago Press, 1962.
2. Kriskovich MD, Holman JM, Haller JR. Calciphylaxis: is there a role of parathyroidectomy? *Laryngoscope* 2000;110:603-7.
3. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, McDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin (calciphylaxis) in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:588-97.
4. Goyal S, Huhn KM, Provost TT. Calciphylaxis in a patient without renal failure or elevated parathyroid hormone: possible aetiological role of chemotherapy. *Br J Dermatol* 2000;143: 1087-90.
5. García Lasata FJ, Oncins Torres R, Peña Porta JM, Pernaute Lavilla R. Placas necróticas en un paciente con insuficiencia renal crónica. *Rev Clin Esp* 2000;200:637-639.
6. Kang AS, McCarty JT, Rowland C, Farley DR, Van Heerden J.A. Is calciphylaxis best treated surgically or medically? [discussion] *Surgery* 2000;128:967-71;971-2.
7. Smiley CM, Hanlon SU, Michel DM. Calciphylaxis in moderate renal insufficiency: changing disease concepts. *Am J Nephrol* 2000;20:324-8.
8. Kleinpeter MA. Spectrum of complications related to secondary hyperparathyroidism in a peritoneal dialysis patient. *Adv Perit Dial* 2000;16:286-90.
9. Khafif RA, DeLima C, Silverberg A, Frankel R. Calciphylaxis and systemic calcinosis. *Arch Intern Med* 1990;150:956-9.
10. Pollock B, Cunliffe WJ, Merchant WJ. Calciphylaxis in the absence of renal failure. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:389-92.
11. Martos JM, Pérez M, del Valle A, Naranjo JR, Pérez MI, Sousa JM, et al. Hiperparatiroidismo recurrente: nuestra experiencia en 20 años. *Cir Esp* 1997;62:476-9.
12. Barri YM, Graves GS, Knochel JP. Calciphylaxis in a patient with Crohn's disease in the absence of end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;29:773-6.
13. Fader DJ, Kang S. Calciphylaxis without renal failure. *Arch Dermatol* 1996;132:837-8.
14. Patetsios P, Bernstein M, Kim S, Mushnick R, Alfonso A. Severe necrotizing mastopathy caused by calciphylaxis alleviated by total parathyroidectomy. *Am Surg* 2000;66:1056-8.
15. Gilson R.T, Milum E. Calciphylaxis: case report and treatment review. *Cutis* 1999;63:149-53.
16. González Parra E, Alberola ML, Alcázar R, de la Piedad C, Barat A, Caramelo C. Calcifilaxis en la insuficiencia renal crónica. *Rev Clin Esp* 1993;193:17-9.
17. Oh DH, Eulan D, Tokugawa DA, McGuire JS, Kohler S. Five cases of calciphylaxis and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:979-87.
18. Ledbetter LS, Khoshnevis MR, Hsu S. Calciphylaxis. *Cutis* 2000;66:49-51.
19. Rudwaleit M, Schwarz A, Trautmann C, Offermann G, Distler A. Severe calciphylaxis in a renal patient on long-term oral anticoagulant therapy. *Am J Nephrol* 1996;16:344-8.