



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Arteriopatía cálcica urémica: comunicación de un caso y revisión de la literatura

M. Vassallo^a, I. Bello^{b,*}, L. Hamana^c, A. Ferrer^d, F. Rojas^e y H. Cantele^a

^a Adjunto y Profesor agregado del Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario de Caracas, Ciudad Universitaria, Caracas, Venezuela

^b Residente de Postgrado de Cirugía General, Hospital Universitario de Caracas, Ciudad Universitaria, Caracas, Venezuela

^c Anatomopatólogo adjunto de la Sección de Hematopatología y profesor asistente, Instituto Anatomopatológico, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

^d Cirujano General, Hospital Universitario de Caracas, Ciudad Universitaria, Caracas, Venezuela

^e Médico Residente de Postgrado de Anatomía Patológica, Instituto Anatomopatológico, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

Disponible en Internet el 27 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Arteriopatía cálcica urémica;
Alcificilaxis;
Calcificación vascular

Resumen

Introducción: La arteriopatía cálcica urémica se define como un síndrome constituido por úlceras cutáneas isquémicas, debido a la calcificación de la pared de las arteriolas del tejido celular subcutáneo como consecuencia del hiperparatiroidismo en pacientes urémicos.

Caso clínico: Paciente femenina de 55 años, hipertensa, con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, tratada con hemodiálisis, quien presenta dolor en miembros inferiores e hipercalcemia. Al examen físico se encontraron lesiones cutáneas con pulsos periféricos presentes y simétricos en extremidades. Los exámenes de laboratorio revelaron hipercalcemia, hiperfosfatemia y niveles de parathormona muy elevados. Se le realizó paratiroidectomía y biopsia de lesiones cutáneas presentando una evolución tórpida, por lo cual fallece. Se realizó la autopsia con hallazgos morfológicos propios de arteriopatía cálcica urémica.

Conclusiones: La arteriopatía cálcica urémica o calcificilaxis es una enfermedad compleja, variable, difícil de diagnosticar y de manejo muy complicado. A pesar de los esfuerzos de los investigadores aún existen muchas interrogantes en cuanto a su patogenia, lo cual sirve de incentivo para futuras investigaciones con el fin de establecer la conducta más adecuada para mantener una mejor calidad de vida del paciente y evitar complicaciones que en algunas instancias desencadenen la muerte.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igorbellom@hotmail.com (I. Bello).

KEYWORDS

Calcific uremic
arteriolopathy;
Calciophylaxis;
Vascular calcification

Calcific uremic arteriolopathy. A case report and review of the literature**Abstract**

Background: Calcific uremic arteriolopathy is defined as a syndrome consisting of ischemic skin ulceration due to calcification of the wall of the arterioles of the subcutaneous tissue as a result of hyperparathyroidism in uremic patients.

Case report: A 55-year old female patient, hypertense, with heart failure and kidney failure treated with hemodialysis, who presented lower limb pain and hypercalcemia. On physical examination, skin lesions with symmetrical peripheral pulses present in the limbs. Laboratory tests revealed hypercalcemia, hyperphosphatemia, and very high parathyroid hormone levels. Parathyroidectomy was performed and biopsy of skin lesions, the patient having a torpid course causing exitus. Autopsy was performed, with histologic features characteristic of calcific uremic arteriolopathy.

Conclusions: Calcific calcium uremic arteriolopathy or calciophylaxis is a complex and variable disease that is difficult to diagnose and whose treatment is complicated. Despite the efforts of the investigators, there are still many questions regarding its pathogenesis. This acts as an incentive for further research to establish the most appropriate actions to take to maintain an adequate quality of life for the patients and avoid complications that trigger death in some cases.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La arteriopatía cálcica urémica (ACU) o calcifilaxis se define como un síndrome constituido por úlceras cutáneas isquémicas, debido a la calcificación de la pared de las arteriolas del tejido celular subcutáneo como consecuencia de hiperparatiroidismo en pacientes urémicos¹. Bryant y White fueron los primeros en reportar la ocurrencia de calcifilaxis asociada a uremia en 1898. Posteriormente Selye en 1962 introdujo el concepto de condición de hipersensibilidad de los tejidos inducida por agentes de respuesta a los depósitos de calcio, atribuyendo a este fenómeno los procesos fisiopatológicos que implican niveles elevados de calcio y fósforo en el plasma, los cuales exceden su solubilidad depositándose consecuentemente en los vasos sanguíneos de pequeño calibre^{2,3}. En 1995, Hafner et al también definieron esta entidad clínica como enfermedad urémica de las arteriolas caracterizada por necrosis de la piel y gangrena acral debido a calcificación de la túnica media e hiperplasia de la íntima en las arteriolas del tejido celular subcutáneo de manos y pies⁴.

La enfermedad renal crónica, el hiperparatiroidismo y una dieta rica en fosfatos, son agentes sensibilizantes para la formación de productos de fosfato cálcico (Ca-P) con la consecuente precipitación de éste en forma de cristales. Esto origina la calcificación difusa de la túnica media y elástica interna de pequeñas y medianas arterias con proliferación de la íntima y rara vez oclusión arterial que ocasiona necrosis de los tejidos adyacentes⁵.

Con el compromiso de la irrigación cutánea, los pacientes manifiestan dolor, coloración violácea y lesiones moteadas de las extremidades que progresan a la necrosis de la piel y tejido celular subcutáneo, úlceras secas y gangrena, siendo de peor pronóstico en los casos con afectación de la piel del tronco, miembros superiores y pene. Las úlceras cutáneas con frecuencia se sobreinfectan y son el punto de partida de una sepsis, lo cual determina la muerte en la mayoría de

los pacientes, con un porcentaje de mortalidad aproximada de 60%. Cuando los depósitos de cristales de Ca-P afectan el intersticio y tejido conectivo de varios órganos a la vez, es designado como calcinosis sistémica⁶.

Presentación del caso clínico

Paciente mujer de 55 años de edad, conocida hipertensa con miocardiopatía y nefropatía hipertensiva en insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal crónica terminal, tratada con hemodiálisis desde hace dos años, presenta con dos meses de evolución dolor en miembros inferiores de tipo urente, progresivo y que la impide la deambulaci3n, igualmente cifras elevadas de calcio (14 mg/dl) por lo cual es referida al Hospital Universitario de Caracas.

Al examen físico de ingreso se encontraba en regulares condiciones generales, afebril, hidratada, eupneica, orientada en tres planos con signos vitales estables. A la evaluaci3n de la piel se encontraron lesiones cicatriciales múltiples correspondientes a úlceras antiguas, de 1 a 2 cm de diámetro en regi3n tibial bilateral y glúteos. Así mismo, lesi3n violácea por presi3n de 4 cm de diámetro en codo izquierdo y nódulo subcutáneo en regi3n poplíteica derecha, no doloroso de 1 cm de diámetro y de consistencia pétrea (figs. 1.1 y 1.2). Los pulsos periféricos estaban presentes y simétricos en extremidades.

Los exámenes de laboratorio revelaron hipercalcemia de 16 mg/dl, hiperfosfatemia de 5,9 mg/dl, magnesio: 2,9 mg/dl, producto CaxP: 94,4 mg²/dl², anemia normocítica normocrómica, niveles de paratohormona (PTH) muy elevados (3.200 pg/dl) con valores elevados de osteocalcina, fosfatasa ácida tartrato resistente y fosfatasa alcalina.

Al décimo día de hospitalizaci3n se realiza paratiroidectomía total con autotransplante de forma satisfactoria, con toma de biopsia de las lesiones descritas en piel. El séptimo día postoperatorio aparece flictena en antebrazo izquierdo

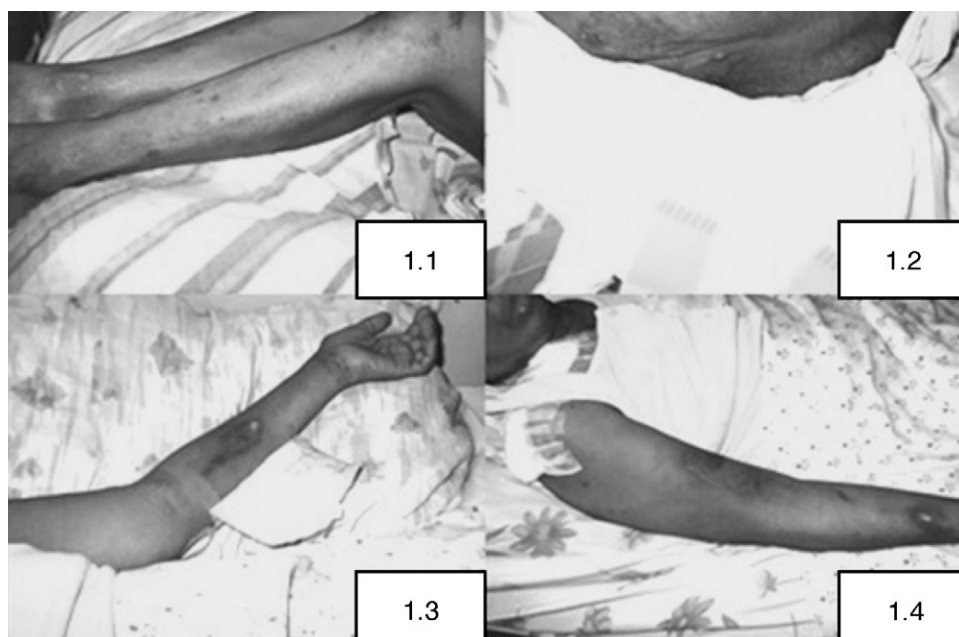


Figura 1 Lesiones cutáneas en caso 1. 1.1. Miembros inferiores; 1.2. región glútea; 1.3. antebrazo izquierdo, y 1.4. brazo derecho.

de 8 cm de diámetro con halo violáceo de bordes irregulares, no dolorosa, no indurada ni elevada, con secreción de líquido seroso (fig. 1.3). El noveno día postoperatorio se observa flictena de similares características en brazo derecho de 9 cm de diámetro (fig. 1.4).

El día 17 del postoperatorio las lesiones en miembros superiores comienzan a presentar base indurada con abolición de sensibilidad superficial y profunda, adquiriendo un aspecto momificado. La lesión en codo izquierdo evoluciona a una úlcera profunda con exposición ósea.

A lo largo de su hospitalización, recibió tratamiento con rocalcrol, citracal, metoclopramida, analgésicos, omeprazol, gluconato de calcio así como hemodiálisis interdiaria. Se le realiza biopsia de la úlcera del codo y lesiones en brazo derecho y antebrazo izquierdo.

Los niveles de PTH en el postoperatorio alcanzaron valores normales (55 pg/ml). El día 22 del postoperatorio presenta picos febriles, vómitos y evacuaciones diarreicas. El control de laboratorio post operatorio puso en evidencia

leucocitosis de 11.800 cel/ml con 89% de segmentados, calcio de 5,9 y fósforo de 2,9. Se realiza hemodiálisis la cual se suspende por arritmia cardíaca después de la cual, la paciente fallece.

Se realizó la autopsia en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela encontrándose en el estudio anatomopatológico hallazgos morfológicos propios de arteriopatía cálcica urémica con compromiso de arterias de pequeño calibre en dermis e hipodermis, así como de arterias de mediano calibre en tejido conectivo alrededor de algunos órganos internos con signos de isquemia, complicado con infección aguda marcada y necrosis en piel y tejido muscular (fig. 2). El corazón presentó una endocarditis infecciosa parietal en aurícula derecha con trombosis recanalizada de la pared, igualmente cambios cónsonos con miocardiopatía hipertensiva y endocardiopatía de sobrecarga. En las arterias coronarias, así como en la aorta se observó aterosclerosis avanzada tipo III, IV, Va, b, c y VIa (Stary). En el riñón se apreció glomeruloesclerosis

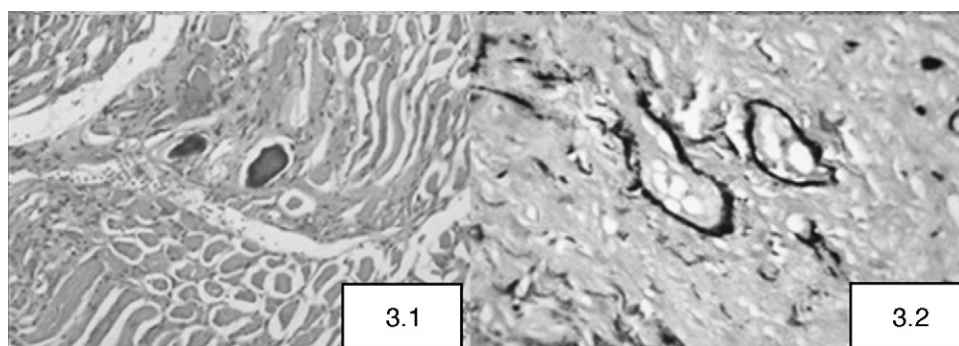


Figura 2 Biopsia de piel en caso 1. 2.1. Corte histológico teñido con H-E (10X) correspondiente a músculo-esquelético, donde se observan calcificaciones en el perimio; 2.2. cortes histológicos teñidos con Von Kossa en los cuales se aprecian cortes longitudinales y transversales de vasos sanguíneos con calcificación con tinús de la pared (10X).

focal y segmentaria, pielonefritis crónica y arterioarteriolesclerosis hialina. En la epicrisis se apuntó como causa del fallecimiento fallo multiorgánico, siendo el desencadenante la sepsis con punto de partida en piel y subcutáneo, aunado al compromiso de los órganos por la hipertensión arterial y la enfermedad aterosclerótica.

Discusión

La arteriopatía cálcica urémica es un síndrome clínico inusual, el cual se caracteriza por necrosis isquémica progresiva de piel y tejidos blandos, secundaria a una amplia calcificación aunado a cambios proliferativos en las paredes de vasos de pequeño calibre, como una complicación casi exclusivamente de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis o posterior a trasplante renal^{7,8}.

Esta enfermedad es una condición infrecuente que afecta entre el 1 y el 4% de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y ocurre en el 1% de los pacientes dializados, tal y como ocurrió en nuestro caso. Su incidencia ha aumentado en la última década por el amplio uso de la vitamina D parenteral y el hierro dextran⁹.

Hay mayor prevalencia de arteriopatía cálcica urémica en caucásicos, predominantemente en mujeres obesas con un índice de masa corporal superior a los 35 kg/m² con una relación mujer:hombre de 3:1. Este síndrome ha sido reportado en un rango amplio de edad, desde los 6 meses hasta los 83 años, con una media de 48 años más o menos 16. Este caso se trató de una mujer caucásica, pero con un índice de masa corporal dentro de lo normal. Se encontraba dentro del rango de edad reportado⁹.

En la literatura se describen lesiones bilaterales por lo general en miembros inferiores, que progresan desde pequeñas úlceras a úlceras extensas, profundas con necrosis isquémica o gangrena seca asociado a enfermedad ósea por hiperparatiroidismo clínicamente significativo, lo cual concuerda con el caso presentado en nuestro estudio¹⁰.

Se ha descrito que la arteriopatía cálcica urémica es identificada desde el punto de vista histopatológico por una tríada compuesta por: calcificación mural de pequeños vasos con o sin fibrosis endovascular e hiperplasia de la capa íntima, calcificación extravascular y trombosis intravascular. Adicionalmente se ha descrito la presencia de células gigantes de tipo cuerpo extraño e infiltrado inflamatorio mixto variable alrededor de las zonas de calcificación. Estos cambios están incluidos dentro de las lesiones primarias de esta entidad, siendo las lesiones secundarias consecuencia de las primarias y están constituidas por ulceración de la piel, necrosis de piel y subcutáneo con la consecuente abscesación por sobreinfección. Todos estos hallazgos fueron puestos de manifiesto en el caso presentado, lo cual nos permitió realizar el diagnóstico preciso, igualmente se demostró la necrosis e infección, desencadenante de la muerte de la paciente por falla multiorgánica secundaria a sepsis¹⁰.

Existen criterios obtenidos por métodos paraclínicos, importantes al momento de hacer el diagnóstico de la enfermedad, tales como: hiperfosfatemia superior a 5 mg/dl (68%), producto CaxP superior a 70 mg²/dl² (33%), calcio superior a 10,5 mg/dl (20%), PTH elevada (80%), urea y creatinina elevadas, anemia, leucocitosis con neutrofilia y

fosfatasa alcalina elevada. Todos estos parámetros estaban presentes en el paciente de nuestro estudio⁸.

Igualmente, existen métodos imagenológicos poco invasivos que son de ayuda al momento de hacer el diagnóstico, tales como las radiografías, en las cuales se pueden observar calcificaciones vasculares y extravasculares. La gammagrafía ósea con tecnecio 99, permite demostrar los depósitos de calcio y determinar la tensión transcutánea de oxígeno³.

Es importante al momento de evaluar un caso con impresión diagnóstica de arteriopatía cálcica urémica tener en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales otras patologías tales como el pénfigo buloso, eritema nodoso, vasculitis leucocitoclástica, pioderma gangrenoso, granulomatosis de Wegener, crioglobulinemia, endocarditis subaguda, enfermedad vascular periférica y lupus eritematoso sistémico, entre otras².

Se ha reportado un porcentaje de mortalidad entre el 60 y el 90%, siendo la causa de muerte sepsis con punto de partida en lesiones necróticas de piel, sobreinfectadas, lo que desencadena fallo multiorgánico. La paciente presentada en este estudio mostró una evolución insatisfactoria de las lesiones de piel, las cuales aumentaron en tamaño y profundidad hasta llegar a tener un aspecto momificado con exposición de músculos y huesos. Igualmente de aparecer inicialmente en zonas distales de extremidades las mismas evolucionaron hasta aparecer en extremidades superiores, codos, muslos y glúteos, demostrándose en los cultivos la presencia de una gama compleja de microorganismos. Este cuadro presentado por nuestro paciente, concuerda con la evolución reportada en la literatura para múltiples casos en los cuales, a pesar del tratamiento adecuado y los cuidados médicos exhaustivos, la enfermedad desencadenó la muerte de la paciente. En el caso presentado, la paciente era hipertensa, con una miocardiopatía hipertensiva por morfología, demostrándose una endocarditis infecciosa parietal derecha trombosada al estudio de la pieza cardíaca, esto aunado al desequilibrio hidroelectrolítico agravado entre otras cosas por el síndrome diarreico, desencadenaron trastornos en la conducción cardíaca que precipitaron la muerte⁵. La arteriopatía cálcica urémica o calcifilaxis es una enfermedad compleja, variable, difícil de diagnosticar y de manejo muy complicado. A pesar de los esfuerzos de los investigadores, aún existen muchas interrogantes en cuanto a su patogenia, lo cual sirve de incentivo para futuras investigaciones con el fin de establecer la conducta más adecuada para mantener una mejor calidad de vida del paciente y evitar complicaciones que en algunas instancias desencadenen la muerte.

Bibliografía

1. Mathur R, Shortland J, Nahas A. Calciphylaxis. *Postgrad Med J*. 2001;77:557–61.
2. Selye H. *Calciphylaxis*. Chicago, Ill: University of Chicago Press; 1962. p. 1–100.
3. Khaffif RA, De Lima C, Silverberg A, Frankel R. Calciphylaxis and systemic calcinosis: collective review. *Arch Intern Med*. 1990;150:956–9.
4. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Sauter B, Hürlimann A, Von Weizsacker F, et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and

- benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:954–62.
5. Huertas VE, Maletz RM, Weller JM. Dermal necrosis due to thrombosis in severe secondary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*. 1976;136:712–6.
 6. Hafner J, Keusch G, Wahl C. Calciphylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa*. 1998;27:137–43.
 7. Munar MA, Alarcón A, Bernabeu R, Morey A, Gascó J, Losada P, et al. A propósito de un caso de lesiones cutáneas y calcifilaxis. *Nefrología*. 2001;5:501–4.
 8. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:448–51.
 9. Ullmer E, Borer H, Sandoz P, Mayr M, Dalquen P, Soler M. Diffuse Pulmonary Nodular Infiltrates in a Renal Transplant Recipient. *Chest*. 2001;120:1394–8.
 10. Schefer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alfa 2 Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin – A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *JCI*. 2003;112:357–66.