

COMUNICACIÓN BREVE

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGIA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

CALCIFILAXIS

CALCIPHYLAXIS



Ene - Mar 2020 | Vol. 101 N°1

Comunicación breve
Rev. argent. dermatol. 2020; 101 (1): 67 - 78
Publicado en línea 2020, marzo 07 / Published online 2020 Mar 07
calcifilaxis

Autores | Contacto

Díaz M H ¹, Romero Pérez M P ¹, Guzmán A ², Alperovich M ², Salazar S ³

¹ Médica concurrente del servicio de dermatología del Hospital Ángel C. Padilla, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

² Médica de planta del servicio de dermatología del Hospital Ángel C. Padilla, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

³ Jefa servicio de dermatología del Hospital Ángel C. Padilla, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

Recibido: 07-09-2019

Recibido primer Corrector: 14-11-2019

Recibido segundo corrector: 02-03-2020

Aceptado para su Publicación: 07-03-2020

Hospital Ángel C. Padilla

Juan Bautista Alberdi 550- S. M. de Tucumán-
Tucumán

Autora: Díaz María del Huerto

E-mail: m_huerto_diaz@hotmail.com

RESUMEN

La calcifilaxis es una enfermedad poco frecuente, aunque presenta una elevada tasa de mortalidad debido sobre todo a complicaciones como sepsis o gangrena. Generalmente se asocia a insuficiencia renal severa. Se define como la calcificación de la capa media de vasos de pequeño y mediano tamaño de la dermis y tejido celular subcutáneo. Clínicamente se manifiesta como un síndrome de livedo racemosa que progresa a púrpura retiforme y necrosis cutánea. La primera línea de tratamiento es el tiosulfato sódico.

PALABRAS CLAVE:

calcifilaxis - Insuficiencia Renal Crónica – mortalidad

ABSTRACT

Calciphylaxis is a rare disease, although it has a high mortality rate due mainly to complications such as sepsis or gangrene. It is usually associated with severe renal failure. It is defined as the calcification of the middle layer of small and medium-sized vessels of the dermis and subcutaneous cellular tissue. Clinically it manifests as a livedo racemosa syndrome that progresses to retinal purpura and cutaneous necrosis. The first line of treatment is sodium thiosulfate.

KEY WORDS:

calciphylaxis – chronic renal failure - mortality

INTRODUCCIÓN

La Calcinosis Cutis (CC) se puede clasificar en calcificación o CC distrófica, metastásica, idiopática, iatrogénica y calcifilaxis¹. La calcifilaxis es una alteración vascular rara, grave², se caracteriza por la calcificación de los vasos de pequeño, mediano tamaño de la dermis y tejido celular subcutáneo, que conduce secundariamente a la isquemia y a la necrosis del tejido afectado, formando úlceras cutáneas intensamente dolorosas¹. Estas lesiones se localizan predominantemente en áreas con mayor tejido adiposo, como el abdomen, los muslos, la zona lateral y posterior de las piernas y los glúteos¹. La complicación más frecuente y causa posterior de muerte es la sepsis por infección de las úlceras necróticas¹. El diagnóstico de calcifilaxis se sustenta en la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias¹. La biopsia cutánea es el patrón oro del diagnóstico⁷.

El tratamiento es complejo y no existe un protocolo de tratamiento estandarizado¹, pero el principal es el tiosulfato sódico^{1, 2, 9}.

El interés de presentar esta patología se debe a su rareza, sumada a una alta tasa de mortalidad.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 60 años de edad, oriundo de Lules, provincia de Tucumán; con antecedentes personales de Hipertensión Arterial desde los 30 años de edad, trasplantado renal, Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en hemodiálisis, portador de HCV. Consulta por úlceras necróticas dolorosas en cara anterior de ambas piernas (imagen 1 y 2). Al examen físico presenta úlceras necróticas, de límites irregulares, con fondo fibrinoso, de 6 meses de evolución, intensamente dolorosas, que se acompañan con mal estado general del paciente, con deterioro del sensorio, y pan vascular.

Estudios realizados

- Ecodoppler arterial: lesión leve-moderada 30-50%
- Ecodoppler venoso: sin particularidades
- Biopsia por losange de úlcera de pierna derecha
- Radiografía de pierna (imagen 3)

Anatomía patológica

- Vista panorámica con tinción H.E. en 4x (imagen 4)
- A mayor aumento (40x) a nivel de dermis profunda se observan 2 vasos de pequeño calibre con calcificación de la pared endotelial (imagen 5)

Diagnostico

Aspecto histopatológico correspondiente a calcifilaxis

Tratamiento

- Curación plana de las úlceras
- Sulfametoxazol / trimetoprima
- Colagenasa / cloranfenicol
- Analgesia
- Interconsulta con nefrología (se programa paratiroidectomía)
- Iniciará Cinacalcet

DISCUSIÓN

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante, es una alteración vascular poco común, grave, y con una elevada tasa de mortalidad entre un 30-80 %.^{1, 2, 4, 5, 9, 10} Afecta con mayor frecuencia la piel y los tejidos blandos^{3, 4, 6}. Se caracteriza por la calcificación de los vasos de pequeño y mediano tamaño de la dermis y tejido celular subcutáneo, con posterior proliferación, fibrosis, y trombosis que ocasionan necrosis con formación de úlceras cutáneas⁷.

Afecta fundamentalmente a pacientes con IRC terminal y que realizan hemodiálisis^{8, 9, 10}, diálisis peritoneal o son trasplantados renales, con una prevalencia del 1% al 4% en estos pacientes^{2, 5, 6, 8, 9}. El metabolismo fosfocálcico puede estar normal o alterado¹, y este último parece representar la principal causa de esta patología^{3, 6}. La fisiopatología de esta entidad todavía no está bien establecida¹⁰.

El perfil del paciente ha cambiado: la calcifilaxis no es exclusiva de sujetos con IRC en diálisis, sino que también se da en trasplantados renales con función normal del injerto e incluso en pacientes sin enfermedad renal^{5, 9}.

La edad media de aparición es de 48 años¹. Hay una serie de factores de riesgo que se consideran asociados con la calcifilaxis, además de la insuficiencia renal terminal, que son: el sexo femenino, la obesidad, consumo de medicamentos (warfarina, quelantes de calcio, análogos de la vitamina D y glucocorticoides sistémicos), estados de hipercoagulabilidad (tales como déficit de proteína S o proteína C), hipoalbuminemia o diabetes^{3, 4}, el hiperparatiroidismo secundario, elevación del producto calcio-fósforo (CaxP) superior a 55 mg/dl, hiperfosfatemia, niveles normales o elevados de calcio en sangre, altas dosis de metabolitos activos de la 25-hidroxi vitamina D^{3, 10}.

Clínicamente se observa un síndrome de livedo racemosa y púrpura retiforme que progresa a la necrosis cutánea, apareciendo úlceras muy dolorosas¹. Estas úlceras cutáneas pueden llegar a la fascia¹; pueden aparecer también nódulos subcutáneos, ampollas y equimosis^{1, 2, 5, 7}. Estas lesiones tienen un alto riesgo de infección^{1, 2, 5, 7, 9}.

Suele manifestarse en 2 fases: la primera se presenta con eritemas laminares cutáneos y prurito (mortalidad del 30%). La segunda, con ulceración y necrosis cutánea muy dolorosa (mortalidad del 80%), aunque ambos tipos de lesiones pueden presentarse simultáneamente^{2, 5}.

La distribución de las lesiones cutáneas tampoco es homogénea, pudiéndose distinguir 2 patrones clásicos de enfermedad. En el primer patrón, *distal*, que se presenta en aproximadamente el 90% de los casos, las lesiones aparecen en las extremidades inferiores, especialmente entre el tobillo y la pantorrilla, aunque también se han descrito casos en dedos, manos e incluso genitales. El segundo tipo de patrón, *proximal*, es menos frecuente y afecta áreas con

mayor tejido adiposo, como el abdomen, el interior de los muslos, las nalgas y, en alguna ocasión, las mamas^{2, 5, 7, 9}. En general, se considera que este patrón tiene un peor pronóstico que el distal y suele relacionarse con diabetes mellitus y alteración del metabolismo fosfocálcico más severo¹. Sin embargo, hay series que reportan tasas de mortalidad similares (distal 70%, proximal 76%)⁷.

En la calcifilaxis predomina el dolor extremo de carácter isquémico por infarto cutáneo. Puede llegar a causar miopatía inflamatoria con rhabdomiólisis, incluso sin afectación cutánea. Otros órganos que pueden verse afectados son el corazón, el pulmón, el intestino, el páncreas y los ojos.

El diagnóstico de calcifilaxis se sustenta en la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias^{1, 2}. Con la historia clínica valoraremos sus factores de riesgo descriptos, principalmente la IRC terminal en hemodiálisis. La exploración física destaca con la presencia del síndrome livedo racemosa, púrpura retiforme y necrosis/úlceras cutáneas dolorosas². La biopsia cutánea es el patrón oro del diagnóstico⁷, pero se debe tener precaución y evaluar globalmente el estado del paciente debido al riesgo de gangrena, infección, sepsis y dificultad para la curación de la herida^{1, 7, 8}.

La biopsia cutánea nos ayudará a confirmar el diagnóstico de calcifilaxis^{9, 10}. Normalmente se toma un punch de 4-6 mm con muestra de tejido celular subcutáneo del centro de la escara. Sin embargo, puede ser necesario realizar una biopsia incisional más amplia para poder observar la calcificación en las paredes de los vasos más profundos del tejido celular subcutáneo^{1, 7}.

El estudio histológico muestra calcificación de la capa media de los vasos de pequeño y mediano tamaño de la dermis y tejido celular subcutáneo. Además, se observan trombos de fibrina intravasculares, fibrosis subintimal, infiltrado inflamatorio y daño endotelial sin signos de vasculitis^{1, 9, 10}.

El diagnóstico diferencial histológico principal debe realizarse con la esclerosis calcificante de la media de Mönckeberg, donde la calcificación ocurre en la capa media de las arterias musculares y no asocia cambios del tejido subcutáneo de alrededor ni complicaciones clínicas. La calcifilaxis también se puede asociar a paniculitis con fibrosis y necrosis lobulillar^{1, 2}.

El diagnóstico diferencial de la calcifilaxis incluye todas las enfermedades que pueden reflejarse en la piel como un síndrome livedo racemosa, púrpura retiforme y necrosis/úlceras cutáneas. Esto incluye el síndrome antifosfolípido, vasculopatía livedoide, coagulación intravascular diseminada, necrosis por cumarínicos, crioglobulinemia tipo I, trombofilias, anemia de células falciformes, farmacológica (propiltiouracilo, cocaína y levamisol), mixoma auricular, colesterol, hiperoxaluria primaria, fenómeno de Lucio, síndrome de Sneddon y enfermedades autoinmunes que producen vasculitis (poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, síndrome Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoidea)¹, celulitis, gangrena DBT^{2, 8, 9}.

Una radiografía simple de la zona afectada puede demostrar la presencia de calcificaciones de los vasos de medio-pequeño calibre^{7, 9, 10}.

El tratamiento de la calcifilaxis es complejo, y no existe un protocolo de tratamiento estandarizado. Por este motivo, la prevención también adquiere un papel importante y recae fundamentalmente sobre sus factores de riesgo^{3, 9, 10}. El tratamiento de la calcifilaxis requiere, además de un tratamiento

médico, realizar un cuidado adecuado de las úlceras que frecuentemente requieren desbridamiento suave del tejido necrótico para permitir la cicatrización adecuada de la herida y manejo del dolor. Para el cuidado de la herida se recomienda el uso de apósitos hidrocoloides^{1, 2, 8}.

El tratamiento principal es el tiosulfato sódico intravenoso, que puede remitir las úlceras cutáneas secundarias a calcifilaxis con un alivio rápido del dolor^{1, 2, 9}. Otras terapias son los quelantes del fósforo, bisfosfonatos, el oxígeno hiperbárico y la paratiroidectomía. No está claro el papel de esta última intervención, pero hay evidencias de que realizada de forma temprana puede proporcionar mejoría^{5, 6}.

Para aliviar el dolor se recomienda la analgesia narcótica, la morfina produce hipotensión y se acumulan así productos tóxicos que comprometen aún más la perfusión tisular. Por este motivo, el fentanilo es el analgésico más aconsejado^{5, 9}. También, la gabapentina ha mostrado efectividad contra el dolor que ocasionan estas úlceras⁶.

El pronóstico continúa siendo adverso con mortalidad elevada; la sepsis es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes⁸.

Resulta importante señalar que los pacientes con función renal normal presentan un pronóstico vital excelente con relación a la calcifilaxis, frente a los pacientes con IRC (especialmente trasplantados renales), los cuales tienen una probabilidad de fallecimiento muy elevada a los pocos meses⁵.

CONCLUSIÓN

La calcifilaxis es una patología poco frecuente, con una elevada tasa de mortalidad. Es importante tenerla en cuenta, cuando un paciente presenta úlceras necróticas dolorosas, generalmente en miembros inferiores. Los antecedentes patológicos son fundamentales porque ayudan a orientar el diagnóstico, debido a que la calcifilaxis ya no es exclusivamente de pacientes con IRC en diálisis, sino que también se da en trasplantados renales con función normal del injerto e incluso en pacientes sin enfermedad renal. La biopsia cutánea es finalmente la que confirma la enfermedad.

Realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno, adecuado, ayuda a aumentar la sobrevida. La principal causa de muerte es la sepsis.

En el caso presentado el paciente no volvió a concurrir a nuestro servicio.



Imagen 1



Imagen 2

1 y 2: en cara anterior de ambas piernas se observan úlceras necróticas, con límites irregulares, de fondo fibrinoso, de 6 meses de evolución, intensamente dolorosas.



Imagen 3: Radiografía de pierna derecha, se observa calcificaciones de los vasos de mediano y pequeño calibre.

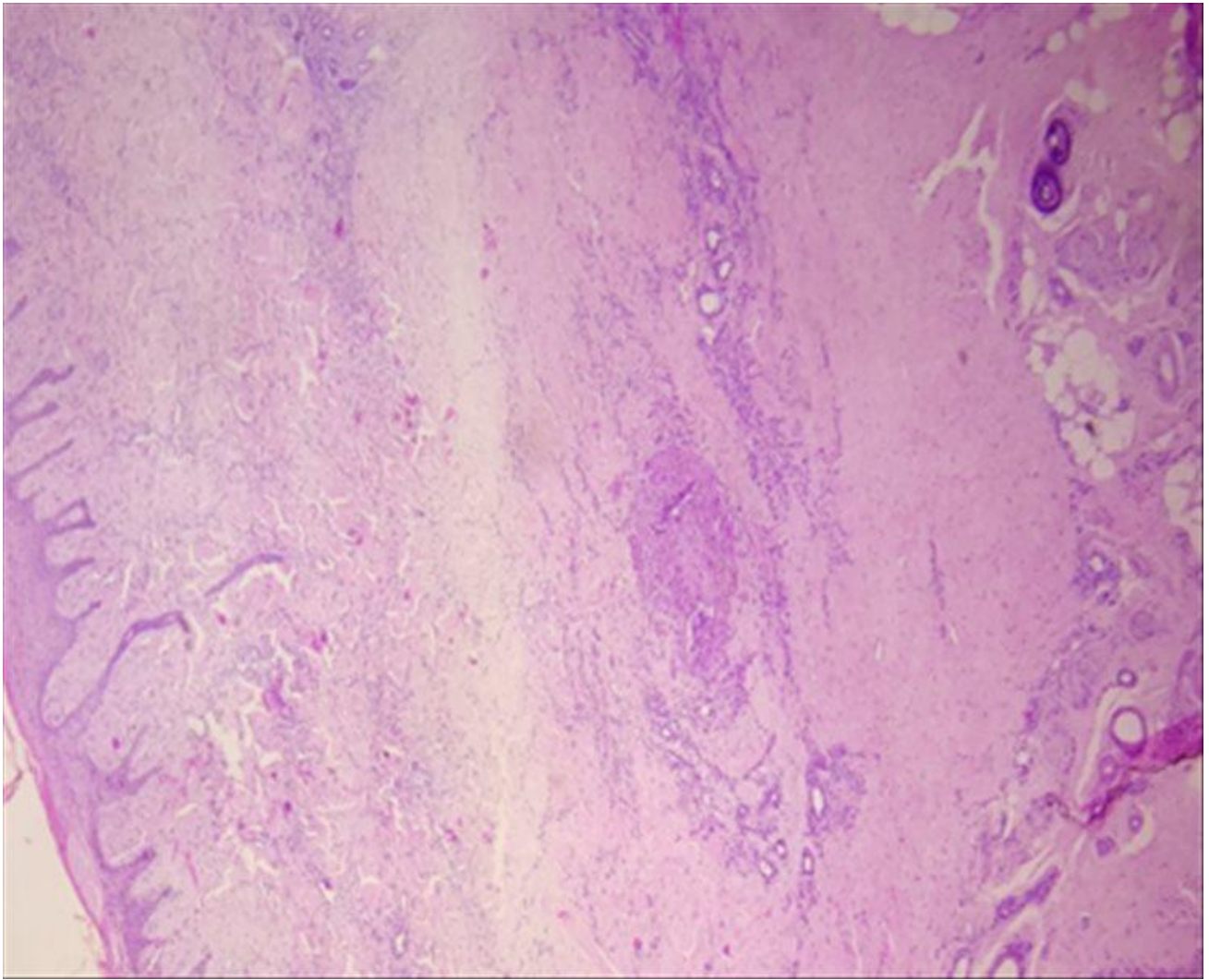


Imagen 4: Vista panorámica con tinción H.E. (4x)

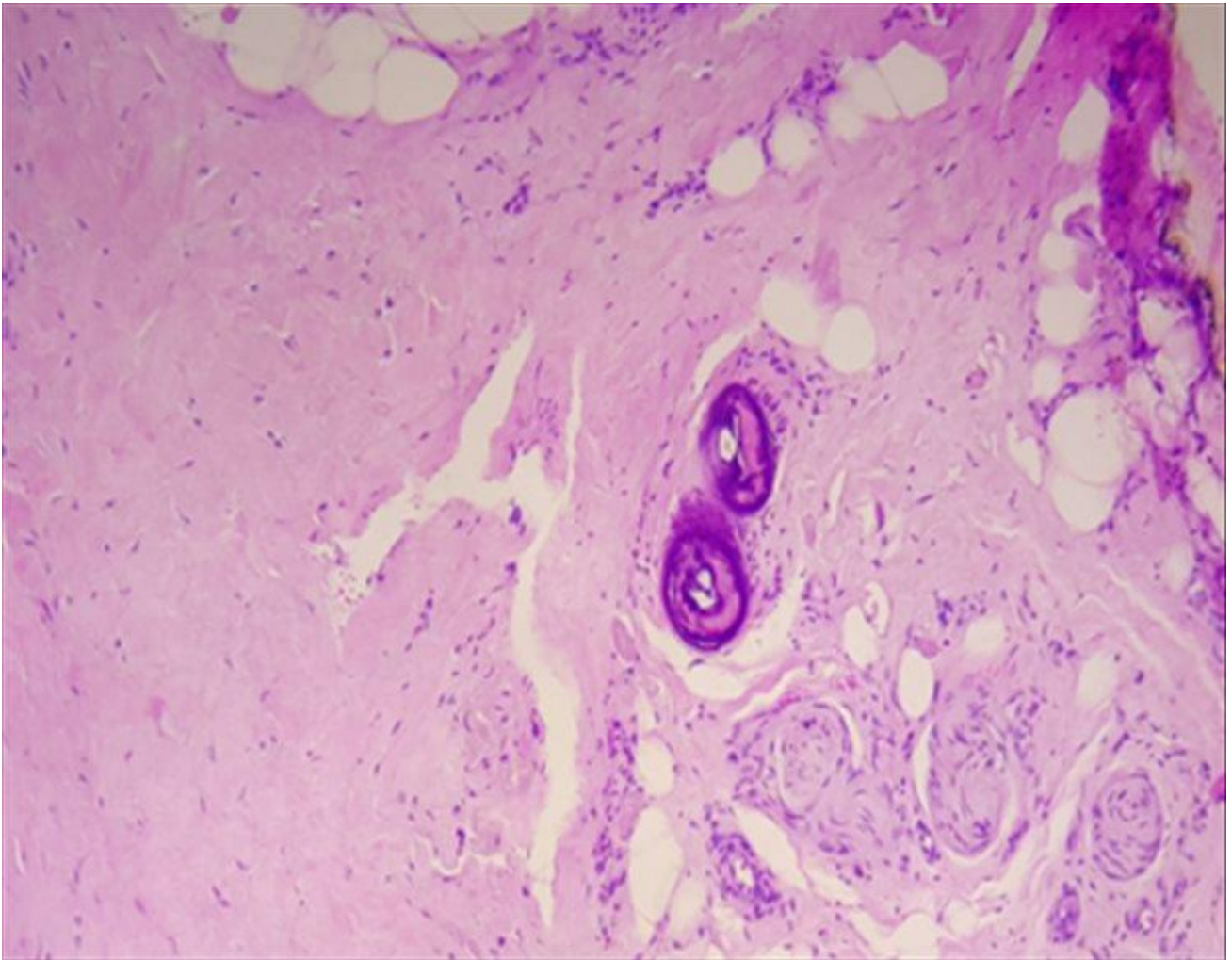


Imagen 5: A mayor aumento (40x) a nivel de dermis profunda se observan 2 vasos de pequeño calibre con calcificación de la pared endotelial.

REFERENCIAS

1. Jimenez-Gallo D, Ossorio- García L, Linares Barrios M. Calcinosis cutis y calcifilaxis. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106 (10): 785-794.
2. Sánchez Ruiz-Granados E, Domínguez Herrera J M, García L M. Calcifilaxis en una paciente sin insuficiencia renal avanzada. *Rev Clin Med Fam* 2017; 10 (2): 150-153.
3. Mendoza Ponta D, Washington Huertas Garzón J, Washington X. Calcifilaxis en terapia de sustitución renal. *Rev. Colomb. Nefrol.* Jan/ June 2019. Vol.6 (1):69-73.
4. Robles-Mendez J C, Vasquez-Martinez O, Ocampo-Candiani J. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas dermosifiliogr.* 2015; 106 (8): 609-622.
5. Fernández M, Morales E, Gutiérrez E, Polanco N, Hernández E, Mérida E. y Praga M. Calcifilaxis: más allá de CKD-MBD. *Nefrología.* 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.02.006>
6. Chang P, Lizama-Auyón E M. Calcifilaxis sistémica asociada con insuficiencia renal crónica. *Dermatol Rev Mex* 2016. Julio:60 (4): 338-343
7. Cucchiari D, Torregrosa V. Calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica: una enfermedad todavía desconcertante y potencialmente mortal. *Rev de la Soc. Española de Nefrología. Nefrología* 2018; 38 (6): 579-586.
8. Sardoy A, Fumis M, Cagnolo S, Bidabere M, Pindari B. Calcifilaxis proximal: una afección infrecuente. *Dermatol Rev Mex* 2019 mayo-junio:63 (3): 309-312.
9. Bertera A, Tabar J, Díaz P, García S, Aloise I. Tratamiento de la arteriopatía calcificante urémica con tiosulfato de sodio intravenoso. *Dermatología Argentina* Vol. 24 N°4 Diciembre de 2018: 205-207.
10. Pascual L L, Peñalba A, Jaime S, Iturriagoitia A, Fraile R, Bayona J. Calcifilaxia. Estudio de 9 casos. *Med Clin (Barc).* 2016: 147(4): 157-161.