

## CALCIFILAXIS

NICOLÁS RAIMONDI, JORGE J. DEL VECCHIO, MAURICIO GHIOLDI, EMANUEL UZAIR

*Departamento de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** La calcifilaxis es una vasculopatía caracterizada por isquemia y necrosis cutánea dolorosa debida a calcificación, fibroplasia de la íntima y trombosis de las arteriolas paniculares. Compromete más frecuentemente a pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y tiene muy elevada mortalidad. La biopsia de las lesiones cutáneas se utiliza como método diagnóstico. No se han registrado hallazgos específicos de laboratorio. Las lesiones cutáneas generalmente comienzan en las extremidades a modo de moteado violáceo doloroso similar al *livedo reticularis*. La evolución natural es hacia úlceras y escaras. La primera línea de tratamiento consiste en el cuidado de las lesiones cutáneas y antibioticoterapia. El tiosulfato sódico se utiliza como tratamiento debido a su actividad como antioxidante y quelante. Se presentan dos casos clínicos.

**Palabras clave:** calcifilaxis, vasculopatía, necrosis cutánea, insuficiencia renal crónica, debridamiento, tiosulfato sódico

**Abstract** *Calciphylaxis.* Calciphylaxis is vasculopathy characterized by ischemia and painful skin necrosis due to calcification and intimal fibroplasia of thrombosis of the panicular arterioles. It most frequently compromises patients with terminal chronic renal failure and has a high mortality rate. Biopsy of skin lesions is used as a diagnostic method. No specific laboratory findings have been recorded. Skin lesions usually begin in the extremities like a painful purplish mottling similar to "livedo reticularis". The natural evolution is to ulcers and bedsores. The first line of treatment involves the care of skin lesions and antibiotic therapy. Sodium thiosulfate is used as treatment due to its antioxidant activity and as a chelating. Two clinical cases are here reported.

**Key words:** calciphylaxis, vasculopathy, skin necrosis, chronic renal failure, debridement, sodium thiosulfate

La calcifilaxis es una vasculopatía caracterizada por isquemia y necrosis cutánea dolorosa debida a calcificación, fibroplasia de la íntima y trombosis de las arteriolas paniculares<sup>1,2</sup>. Su observación es infrecuente. Está asociada a una alta tasa de mortalidad, y a un tratamiento poco efectivo<sup>1</sup>.

Compromete más frecuentemente a pacientes con insuficiencia renal crónica terminal<sup>2</sup>. En Japón se ha comunicado una prevalencia de 1:10 000 en pacientes en diálisis por año<sup>3</sup>. Excepcionalmente, se han registrado casos de calcifilaxis en pacientes con función renal normal o levemente alterada y niveles de fosfato-calcio normales<sup>1,4</sup>.

La patogénesis de la calcifilaxis no es del todo clara; se asocia más al sexo femenino, y se han identificado algunos factores de riesgo como la terapia con warfarina, hipoalbuminemia, hiperparatiroidismo, diabetes, obesidad, deficiencia de proteínas C y S y trastornos en

el metabolismo del fosfato-calcio<sup>1,3</sup>. Trabajos recientes en enfermedades cardiovasculares y óseas han identificado una relación entre la calcificación ósea y vascular<sup>1</sup>.

La tasa de mortalidad publicada es del 64% y el tiempo medio entre el comienzo y el deceso es de 4 meses<sup>3</sup>.

No se han registrado hallazgos específicos de laboratorio<sup>1,5</sup>. La biopsia de las lesiones cutáneas se utiliza como método diagnóstico; los hallazgos histopatológicos más característicos son calcificación de la media de las pequeñas arterias y arteriolas, proliferación de la íntima, trombosis de pequeñas venas y fibrosis endovascular, isquemia tisular, necrosis de la grasa subcutánea y paniculitis<sup>3</sup>.

Las lesiones cutáneas generalmente comienzan en las extremidades a modo de moteado violáceo doloroso similar al *livedo reticularis*. La evolución natural es hacia úlceras y escaras. Las lesiones aumentan de tamaño y profundidad en semanas y pocos meses; llegan a profundizarse hasta la fascia muscular, siendo asimismo muy vulnerables a las infecciones pudiendo culminar en sepsis<sup>3</sup>.

Se reconocen dos variedades de calcifilaxis: a) proximal (proximal a la rodilla y al codo), siendo la más frecuente, y b) distal (distal a la rodilla y al codo)<sup>6</sup>.

Recibido: 11-VII-2016

Aceptado: 3-IV-2017

**Dirección postal:** Dr. Nicolás Raimondi, Fundación Favaloro, Solís 461 1° Piso, 1078 Buenos Aires, Argentina

e-mail: nraimondi@favaloro.org

## Caso clínico 1

Mujer de 33 años de edad. Sus antecedentes vinculados con la enfermedad fueron: insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía lúpica. En 1993 se realizó un trasplante renal que evolucionó con nefropatía crónica del injerto; en 2003 reingresó a hemodiálisis y en 2007 se realizó una transplantectomía.

Se interna en abril 2009 por dolor abdominal, diarrea acuosa, fiebre y flictenas en ambos miembros (piernas y muslos) de 24 horas de evolución, en contexto de bacteriemia por bacilos Gram negativos en hemocultivos (*Proteus mirabilis* multisensible). Comenzó tratamiento antibiótico endovenoso con piperacilina/tazobactam.

La evolución clínica fue rápidamente progresiva y desfavorable: dolor intenso en ambas piernas y progresión de las lesiones cutáneas en miembros inferiores, con aparición de extensas áreas de coloración violácea (Fig. 1).

Los resultados de exámenes de laboratorio: Hto 23%; GB 4700; Na<sup>+</sup> 134; K<sup>+</sup> 4.7; CPK 172, urea 134; creatinina 3.9; fosfatemia 6.4; calcio iónico 1.06.

Se realizó biopsia de las lesiones cutáneas y cultivo que resultó positivo para *Proteus mirabilis* y la anatomía patológica diagnosticó calcifilaxis. Al protocolo de tratamiento descrito se agregó tiosulfato sódico.

Las lesiones cutáneas presentaron evolución desfavorable por necrosis de los dedos de los pies y ante pies derechos. Se programó debridamiento sistemático de las lesiones cutáneas y amputación bilateral de ante pie.

El compromiso tisular fue profundo en ambas piernas: se observaron tejidos desvitalizados (piel, tejido celular subcutáneo, fascia y músculo); en el intraoperatorio se consideró en consecuencia indicación formal de amputación supracondílea bilateral. La paciente falleció en el 4° día postoperatorio.

## Caso clínico 2

Mujer de 46 años de edad. Antecedentes vinculados con la enfermedad actual: hipertensión arterial, dislipemia, obesidad; insuficiencia renal crónica; hemodiálisis trisemanal desde 1987; serología positiva para hepatitis C (genotipo 1a); en 1992 se realizó trasplante renal (donante vivo relacionado), evolucionó hacia el rechazo crónico. En 1997 reingresa a hemodiálisis. En el 2000 se realiza paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario que evolucionó con hipotiroidismo por tiroidectomía parcial. En 2010 se realiza un trasplante renal (donante cadavérico); en 2012 presenta un rechazo *borderline*. La biopsia renal muestra nefrotoxicidad crónica con fibrosis del 25-50% en banda y atrofia tubular del 25-50%.

En marzo del 2013 se interna por úlceras en miembros inferiores infectadas. Presentaba al momento de la internación dos úlceras en pierna derecha, de fondo necrótico, hasta plano



Fig. 1.— Lesiones cutáneas en miembros inferiores, con aparición de extensas áreas de coloración violácea.

muscular, de bordes eritematosos y lesión ulcerada superficial en cara interna de muslo derecho.

Los resultados de exámenes de laboratorio mostraron:

Hto 21; GB 6.2; U 91; C 4.3; Na<sup>+</sup> 132; K<sup>+</sup> 4.9; Mg 1.9; Ca 10.8; Fosfatemia 3.2

PTH (hormona paratiroidea), (Método Architect): 849.6 pg.

Se realizó un desbridamiento quirúrgico y toma de muestras para cultivo y anatomía patológica de las úlceras (Fig. 2), asociado a cobertura de las lesiones con sistema de presión negativa continua. Se inició administración de tiosulfato de sodio para tratamiento de las calcificaciones vasculares y tratamiento antibiótico endovenoso.

El resultado de anatomía patológica informó tejido necrótico con calcificaciones distróficas, compatible con el diagnóstico de calcifilaxis.

El cultivos de partes blandas desarrollo *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis*, por lo que se rotó el antibiótico a ampicilina sulbactam/ciprofloxacina.

Se realizó desbridamiento quirúrgico de las lesiones y recambio del sistema de presión negativa cada 72 horas. A los 10 días de internación, debido a la buena evolución de las lesiones se rotó el tratamiento antibiótico a vía oral y se continuó con las curaciones de las heridas en forma ambulatoria hasta la cicatrización.

## Discusión

En trabajos recientes sobre patología vascular y ósea se identificó que los factores moleculares y citoquímicos RANK (receptor activador del factor nuclear- $\kappa$ B, ligando RANK y osteoprotegerina) son fundamentales para el depósito y reabsorción óseas, a la vez que regulan la mineralización extraesquelética.

La hormona paratiroidea, los corticoides, la patología hepática y los procesos inflamatorios pueden incrementar la expresión del ligando RANK, disminuir la expresión de osteoprotegerina y activar el factor nuclear- $\kappa$ B. La warfarina actúa como importante cofactor inhibiendo la vitamina K<sup>1</sup>.

Los órganos internos no escapan al compromiso tisular en estos casos, habiéndose descrito casos con impacto pulmonar, pancreático y cardíaco<sup>7,8</sup>.

Aunque la alteración de la hormona paratiroidea puede ser un cofactor en la patogénesis de la calcificación vascular en pacientes con alteración renal (ya que los niveles altos y bajos de esta hormona están



Fig. 2.— Úlceras luego de realizar un desbridamiento profundo

Nota: Las Figuras pueden apreciarse en color en [www.medicinabuenaosaires.com](http://www.medicinabuenaosaires.com)

asociados con calcificación vascular) el nivel de esta hormona no debe ser utilizado como método diagnóstico para calcifilaxis<sup>1</sup>. La biopsia cutánea y los hallazgos histopatológicos característicos son el "patrón de oro" diagnóstico<sup>3</sup>.

Los diagnósticos diferenciales más importantes de la calcifilaxis son la necrosis cutánea por warfarina<sup>9</sup>, la gangrena diabética<sup>3</sup> y la fascitis necrotizante.

Se ha reportado mayor mortalidad en la calcifilaxis de tipo proximal<sup>3</sup>.

La primera línea de tratamiento consiste en el cuidado de las lesiones cutáneas y antibioterapia. Debido a que la infección de las lesiones es la principal causa de muerte, el desbridamiento de las lesiones y la antibiótico terapia específica son esenciales. Se ha demostrado mediante análisis retrospectivos que el apropiado desbridamiento quirúrgico es estadísticamente significativo<sup>7</sup>.

El tiosulfato sódico se ha utilizado en la calcifilaxis debido a su actividad como antioxidante y quelante. Es capaz de quelar calcio de los depósitos en tejidos blandos y sus propiedades antioxidantes pueden promover una reversión de la disfunción endotelial, resultando en una vasodilatación y una reducción del dolor. La experiencia clínica en general ha evidenciado en determinados casos resolución de las lesiones y mejoría del dolor. Esto contrasta con el pobre pronóstico de los pacientes que siguen un tratamiento convencional<sup>2</sup>.

En conclusión, la calcifilaxis es una condición infrecuente y habitualmente letal, en la cual el rol del ortopedista es fundamental en las etapas de diagnóstico y tratamiento. Es muy importante remarcar la importancia de la biopsia de las lesiones cutáneas ya que sustenta el diagnóstico de precisión.

La supervivencia de estos pacientes puede ser favorecida con un desbridamiento quirúrgico suficiente y oportuno asociado con antibióticoterapia específica según la identificación bacteriológica y el tratamiento con tiosulfato sódico, ya que es considerado terapéutica farmacológica efectiva en el tratamiento de las úlceras provocadas por calcifilaxis<sup>2,4</sup>.

No se han comunicado aún estudios controlados sobre los factores de riesgo y evaluación del pronóstico y tratamiento de esta entidad nosológica<sup>1</sup>.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow M R. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 569-79.
2. Reunión de la sección Vasco-Navarro-Aragonesa-Riojana de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 104: 98-115.
3. Hayashi M. Calciphylaxis: diagnosis and clinical features. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 498-503.
4. Ong S, Coulson IH. Diagnosis and treatment of calciphylaxis. *Skinmed* 2012; 10: 166-70.
5. Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 376-83.
6. Lal G, Nowell AG, Liao J, Sugg SL, Weigel RJ, Howe JR. Determinants of survival in patients with calciphylaxis: a multi-variate analysis. *Surgery* 2009; 146: 1028-34.
7. Daudén E, Oñate MJ. Calciphylaxis. *Dermatol Clin* 2008; 26:557-68.
8. Ng AT, Peng DH. Calciphylaxis. *Dermatol Ther* 2011; 24: 256-62.
9. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 325-32.

-----

*Good luck always brings merit, but merit very seldom brings good luck.*

La buena suerte siempre trae mérito, pero el mérito rara vez trae buena suerte.

William Somerset Maugham (1874-1965)

*A Writer's Notebook* (1949), Harmondsworth, Middlesex (UK): Penguin, 1967, p 45