

Regresión de calcificaciones vasculares en paciente con calcifilaxia

Regression of vascular calcification in a patient with calciphylaxis

Sr. Director:

Describimos un caso de calcifilaxia con severas calcificaciones vasculares (CV) en una paciente con ERC, tras inicio de tratamiento para hiperparatiroidismo. La evolución ha sido satisfactoria con curación de las lesiones pero, además hemos observado cómo han regresado las severas calcificaciones vasculares que presentaba en la mamografía.

La calcifilaxia o arteriopatía urémica calcificante es una rara, pero importante causa de morbimortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Consiste en una calcificación de la media en arteriolas cutáneas y produce lesiones muy dolorosas que comienzan como nódulos subcutáneos y progresan a isquemia y necrosis con formación de úlceras. Se ha relacionado con múltiples factores; hiperparatiroidismo, hiperfosforemia, uso de vitamina D y quelantes cálcicos, déficit de inhibidores de la calcificación, proteínas C y S o uso de anticoagulantes orales entre otros^{1,2}. La CV es necesaria pero no suficiente para que se manifieste clínicamente la enfermedad³.

Por otra parte, la CV y su mecanismo etiopatogénico es un tema de gran interés por ser un factor independiente asociado a la mortalidad cardiovascular⁴. Clásicamente se ha considerado un proceso irreversible, y el objetivo de los nefrólogos ha sido evitarlas o enlentecer su progresión.

Se trata de una mujer de 54 años de edad con IRC secundaria a glomerulonefritis extracapilar con depósitos de IgA desde 1993. En abril de 2011 inicia tratamiento con paricalcitol por hiperparatiroidismo, estando previamente en tratamiento con carbonato cálcico por hiperfosforemia, aclaramiento de creatinina (Cr) de 20 ml/m y PTH > 2.000 pg/ml.

Un año después es remitida a la consulta ERCA y se sospecha calcifilaxia por presentar lesiones nodulares subcutáneas pretibiales, inflamadas y muy dolorosas, con evolución a úlceras de aparición en los últimos 5 meses. Revisando mamografía realizada 3 meses antes, se aprecian severas calcificaciones lineales en ambas mamas, que no existían en mamografía previa del 2008, igualmente presentaba CV a otros niveles.

La función renal se había deteriorado (Cr 5,37, aclaramiento de Cr con orina de 24 h de 12,3 ml/m con PTH > 2.000 pg/ml, calcio [Ca] de 9,2 mg/dl y fósforo [P] de 6,2 mg/dl) y se decide inicio de hemodiálisis, suspender paricalcitol y quelantes cálcicos pautando tratamiento con cinacalcet, sevelamer, tiosulfato sódico (TS), antibióticos y opiáceos, y programar paratiroidectomía. Se decidió no biopsiar por el riesgo de diseminación o infección de las lesiones⁵.

Actualmente no existe una terapia estándar o universal para el tratamiento de la calcifilaxia. La paratiroidectomía puede estar indicada, aunque a veces no modifica el pronóstico. El cinacalcet y los bifosfonatos han demostrado beneficios, generalmente en combinación con otros tratamientos. También el oxígeno hiperbárico podría mejorar la hipoxia tisular. El TS se ha asociado a una rápida mejoría del dolor y resolución de las úlceras isquémicas por sus propiedades antioxidantes y podría favorecer la eliminación de los depósitos vasculares de Ca⁶.

En nuestro caso se hizo paratiroidectomía un mes después, con aparición de síndrome de hueso hambriento y necesidad de aporte de calcitriol y Ca iv por hipocalcemia. Tras 5 meses de tratamiento con TS y curas locales con parches de plata, las úlceras cerraron (fig. 1).

Posteriormente, la paciente ha mantenido niveles de Ca por debajo de 8 mg/dl, incluso con aporte de calcitriol oral a dosis bajas en el primer año tras paratiroidectomía. Ha sido más complicado en estos años mantener el P en los niveles recomendados. Hemos necesitado 3 o más quelantes; sevelamer, lantano y acetato cálcico a dosis plenas, y puntualmente quelantes con aluminio, a pesar de haber instruido a la paciente en la toma correcta de quelantes y alimentación con mejor ratio P/proteínas. Ha realizado una técnica de HDF *on line*-post con una duración mínima de 4 h con buena eficacia con KT/V y volumen de infusión dentro de las recomendaciones actuales.

Nuestro objetivo inicial era evitar la mortalidad asociada a la calcifilaxia, pero además nos planteamos un reto a más largo plazo que era evitar la progresión de las CV. Como se aprecia en las mamografías, el cambio fue espectacular, presentando regresión llamativa de las calcificaciones, que se mantiene actualmente (fig. 2).

No podemos decir cuál de todas las actuaciones terapéuticas realizadas en esta paciente ha sido la causa de la regresión de las severas CV que presentaba al inicio de la hemodiálisis. Probablemente la corrección del hiperparatiroidismo y la suspensión de vitamina D que pudieron ser los factores desencadenantes, han sido decisivos en el manejo inicial. El inicio de hemodiálisis y el tratamiento con TS también han jugado un importante papel en la buena evolución de la calcifilaxia. El control del P y del Ca a más largo plazo son factores que no debemos olvidar.

Como conclusión general destacaríamos el abordaje multifactorial en el tratamiento de la calcifilaxia sin olvidar que en el tema de las CV lo más importante es la prevención: control del metabolismo mineral, uso juicioso de vitamina D

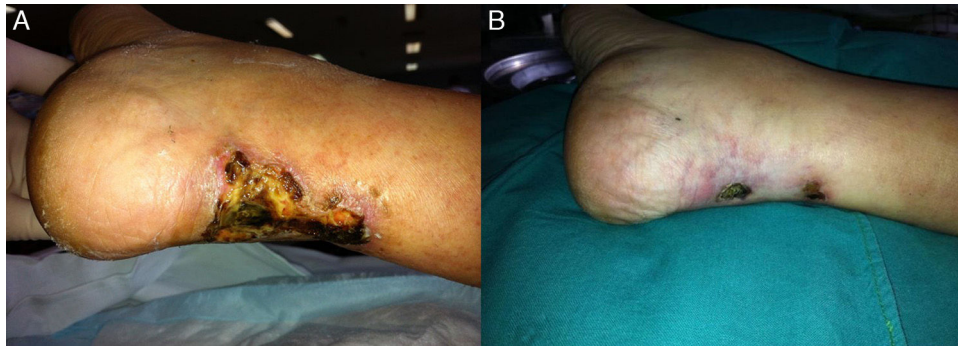


Figura 1 Evolución de las lesiones de calcifilaxia tras paratiroidectomía. Al inicio (A) y después de 2 meses (B) de tratamiento con TS.

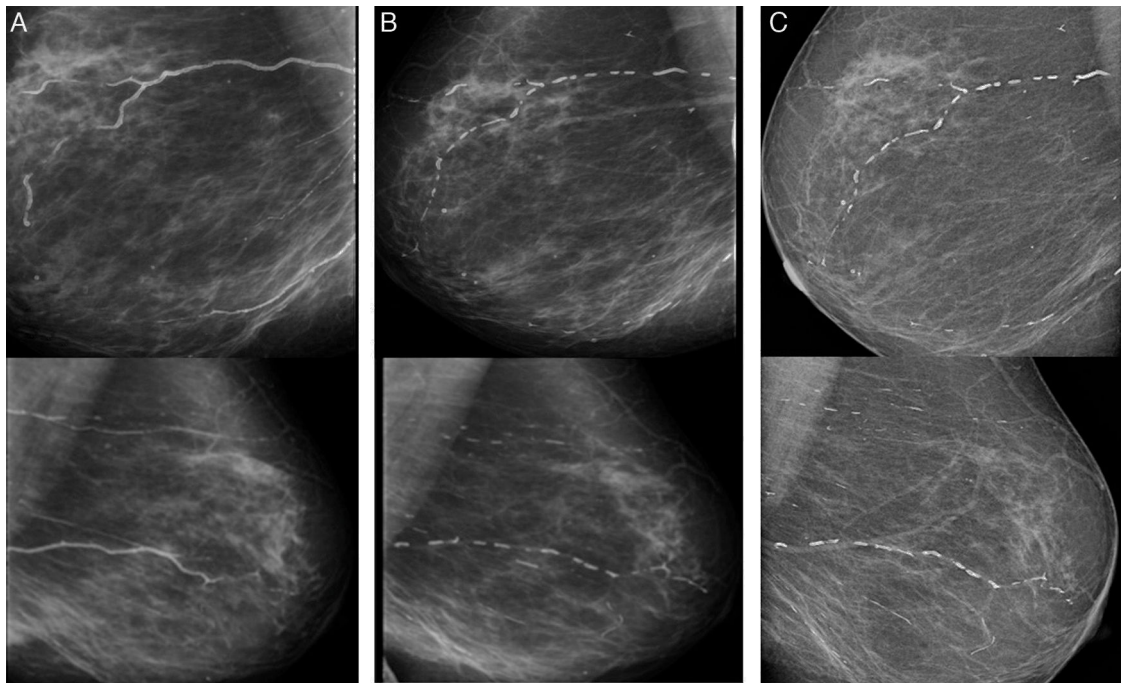


Figura 2 – Mamografía derecha superior e izquierda inferior en 2011 (A), en 2013 (B) y en 2015 (C).

y conocimiento de factores precipitantes en pacientes susceptibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selye H, Gabbiani G, Strelbel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology*. 1962;71:554-8.
2. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: Therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16: 448-51.
3. Fernández E. La arteriopatía calcificante urémica (calcifilaxia) en el contexto del síndrome metabólico y la diabetes mellitus. Perspectiva actual. *Nefrología*. 2008;28:20-4.
4. Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular calcification and uremia what do we know? *Am J Nephrol*. 2007;28:339-46.
5. Marron B, Coronel F, López-Bran, Barrientos A. Calcifilaxia: una patogenia incierta y un tratamiento controvertido. *Nefrología*. 2001;21:596-600.
6. Sood AR, Wazny LD, Raymond CB, Leung K, Komenda P. Sodium thiosulfate-based treatment in calcific uremic arteriopathy: A consecutive case series. *Clin Nephrol*. 2011;75: 8-15.

Rosa M. Ruiz-Calero*, Lilia M. Azevedo, Miguel A. Bayo, Boris Gonzales y Juan J. Cubero

Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: rosruizca@yahoo.com, rosruizca@gmail.com (R.M. Ruiz-Calero).

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.005>

Amyloid angiopathy in the context of hemodialysis: An unknown field

Angiopatía amiloide en el contexto de hemodiálisis: un terreno desconocido

Dear Editor:

It is known that cerebral amyloid angiopathy (CAA) is due to amyloid beta peptide ($A\beta$) accumulation in the middle and outer coats of small cerebral arteries and arterioles. CAA irrupts as a intracranial hemorrhage, which can be a cerebral hematoma or multifocal microhemorrhages. It is difficult to estimate its real incidence because diagnosis confirmation requires an anatomopathological study, but it is rated that almost 57% of non-traumatic intracranial hemorrhages in patients between 71 and 80 years old might be caused by CAA.¹ The spectrum of disease due to $A\beta$ includes several disorders. In 1985, $\beta 2$ microglobulin was identified as the responsible of hemodialysis-associated amyloidosis.² In the 1980 decade, CAA was considered an Alzheimer's disease subtype,^{3,4} and they have been proposed as different conditions since the 1990 early decade.⁵ Therefore, CAA is a disease with its own entity, but it lacks diagnosis, prevention and treatment protocols.

There is evidence that uremic environment and glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease, aggravate cognitive functions and are related to microhemorrhages occurrence.⁶ Both, it is necessary to clarify to what extent anticoagulant or antiplatelet treatments worsen CAA evolution. In this regard, it is interesting the case of an 82 years old patient with chronic kidney disease and hemodialysis for four years, who was evaluated due to a 48 hours disorientation state. His antecedents included memory impairment for nine years and an episode of multiple microangiopathic infarcts eight years ago. Non-contrast head CT showed a right frontal hematoma with perilesional edema, and hypodense lesions located in periventricular and subcortical white matter and left cerebellar hemisphere. That supported former infarcts or hemorrhages. According to the Boston criteria,⁷ the patient diagnosis was probable CAA.

The deficiency of standardized strategies to detect CAA and the bleeding risk that the disease entails, complicate the management of concomitant pathologies with antith-

rombotic therapy requirement. This is particularly important in patients under hemodialysis, who need anticoagulation treatment during sessions. In regard to antiplatelet treatment, retrospective researches show different outcomes respecting bleeding risk,⁸ although acetylsalicylic acid is generally avoided and replaced by clopidogrel. Anticoagulation with heparin is also controversial. On the one hand, a case report of CAA-related inflammation treated with enoxaparin 4000 IU/12 h due to venous thrombosis, described a subsequent big cerebral hematoma which caused death.⁹ On the other hand, low-molecular-weight heparin (LMWH) is recommended despite cerebral hemorrhage if immobilization extends beyond 3-4 days.¹⁰ In the exposed case of the patient, LMWH treatment was kept during hemodialysis sessions, and he continued his previous therapy with clopidogrel. Six days later, a control non-contrast head TC showed the resolution of acute hemorr-



Fig. 1 Non-contrast head CT along hospitalization (September 2015).