



Calcifilaxia: una patogenia incierta y un tratamiento controvertido

B. Marrón, F. Coronel, E. López-Bran* y A. Barrientos

Servicios de Nefrología y Dermatología*. Universidad Complutense. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

RESUMEN

La calcifilaxia es un proceso poco frecuente pero grave, descrito mayoritariamente en pacientes con insuficiencia renal, y que se caracteriza por la calcificación de arteriolas dérmicas, que puede llevar a la ulceración con necrosis e isquemia de la piel. Los mecanismos implicados en su patogenia han evolucionado. Aunque existe controversia, el producto calcio-fósforo elevado es el determinante individual más relevante, aunque no de manera universal. Dada la elevada morbimortalidad, la prevención de las calcificaciones, el diagnóstico precoz, la normalización de los niveles de calcio y fósforo, el control del hiperparatiroidismo y la profilaxis de la infección secundaria serían las mejores armas terapéuticas. La presentación de cuatro casos en diálisis resalta aspectos relevantes del diagnóstico clínico.

Palabras clave: **Calcifilaxia. Calcio. Fósforo. Insuficiencia renal. Úlceras cutáneas.**

CALCIPHYLAXIS: UNCERTAIN PATHOGENESIS AND CONTROVERSIAL TREATMENT

SUMMARY

Calciphylaxis is an uncommon but serious disease process that affects mainly patients with advanced renal failure. Calciphylaxis is characterized by dermal arteriolar calcification that leads to skin ulceration, necrosis, ischemia and secondary infection. The pathogenesis is poorly understood, although the calcium phosphorus product has been proposed as a major cause. Given the high morbidity and mortality rate, emphasis should be placed on prevention and early diagnosis of vascular calcification, as well as in prophylaxis of secondary infection. We present changing concepts in four patients receiving dialysis.

Key words: **Calciphylaxis. Calcium. Phosphorus. Renal failure. Skin ulcers.**

Recibido: 11-IX-2000.
En versión definitiva: 8-III-2001.
Aceptado: 12-III-2001.

Correspondencia: Dra. Belén Marrón
Unidad de Diálisis
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
E-mail: aortiz@fjd.es

INTRODUCCION

La calcifilaxia es un síndrome clínico caracterizado por la aparición de lesiones violáceas, frecuentemente dolorosas, en la piel de pacientes con insuficiencia renal crónica, diálisis o trasplante renal. Estas lesiones pueden llegar a producir isquemia y necrosis cutánea, e incluso la muerte por sobreinfección y sepsis. Su frecuencia se estima en 1% de los pacientes con insuficiencia renal crónica y en 4% en diálisis¹. Dado el difícil tratamiento y la posible mala evolución con una mortalidad asociada del 60%², la calcifilaxia debe considerarse en el diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Aunque tradicionalmente se había enfatizado el papel inductor del hiperparatiroidismo, estudios recientes han descrito otros factores de riesgo. La incidencia de calcifilaxia puede verse incrementada por el aumento en la sobrevida de los pacientes en diálisis, el envejecimiento de la población, la mayor prevalencia de arteriosclerosis, la diabetes mellitus y el desbalance Ca/P que se ve potencialmente agravado por el uso de compuestos cálcicos y de análogos de la vitamina D. La administración de anticoagulantes orales y los estados de hipercoagulabilidad constituyen un factor nuevo e interesante a considerar. Presentamos cuatro casos de calcifilaxia en diálisis, tres de ellos en hemodiálisis (HD) y uno en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Se discuten los posibles mecanismos implicados en su patogenia, se insiste en el diagnóstico clínico y diferencial y exponemos el difícil manejo multidisciplinar de esta entidad.

CASO 1

Mujer de 68 años obesa, hipertensa, que inició programa de HD por IRCT secundaria a tuberculosis. En los seis años siguientes presentó estenosis aórtica calcificada con recambio valvular y tratamiento anticoagulante crónico, púrpura trombocitopénica idiopática, angiodisplasia de colon y arteriopatía periférica con obstrucción severa de ambas ilíacas.

Acudió a su hospital por deterioro general, anorexia, pérdida de peso, aparición progresiva de múltiples hematomas no traumáticos dolorosos en extremidades inferiores (EII), mamas, parte proximal de brazos e hipotensión marcada. Las lesiones tenían tendencia a la ulceración con necrosis sin ser escaras de decúbito (fig. 1). El estudio complementario fue irrelevante, salvo por presentar desnutrición e hipercolesterolemia. Una biopsia cutánea mostró microtrombos en las vénulas y capilares dérmicos, proliferación

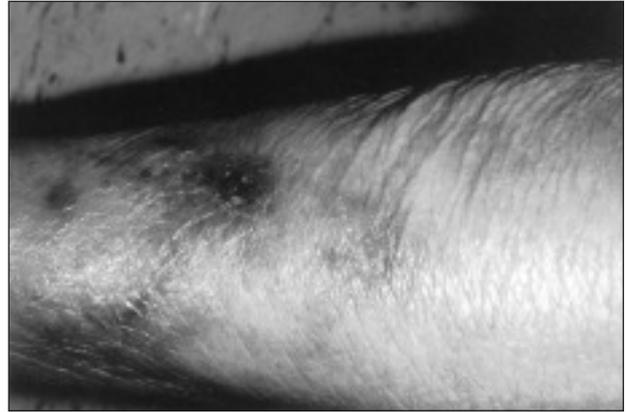


Fig. 1.—Imagen macroscópica de lesión cutánea ulcerada en extremidad inferior.

de la íntima, y calcificación de la media vascular, todo ello compatible con calcifilaxia (fig. 2) o necrosis cutánea por acenocumarol. Las lesiones no mejoraron con el uso de heparina sódica y los niveles de proteína C y S fueron normales. Los balances Ca/P y la fosfatasa alcalina fueron normales durante todo el ingreso, pero en los tres años precedentes el producto Ca/P había estado elevado de forma habitual (62-99), con un incremento progresivo de la fosfatasa alcalina (289-574 U/L), por lo que había recibido hidróxido de aluminio, carbonato cálcico y bolos de calcitriol orales. La serie ósea era característica de hiperparatiroidismo secundario. La última PTH sérica realizada dos meses antes del ingreso fue de 1.483 pg/ml. El deterioro general progresivo, la malnutrición acompañante y la interurrencia de un proceso infeccioso

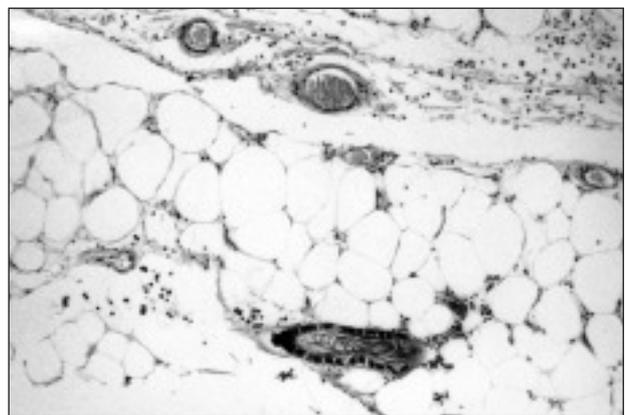


Fig. 2.—En la parte inferior, se observa un vaso en el interior del lobulillo hipodérmico con su pared calcificada. En la dermis profunda los vasos se encuentran congestionados.

respiratorio, desaconsejaron la realización de paratiroidectomía, falleciendo la paciente cuatro semanas después del ingreso.

CASO 2

Varón de 65 años con antecedentes de arteriopatía isquémica en EEII e IRCT secundaria a nefroangiosclerosis. Tras un año en HD recibió un trasplante renal precisando bolos de esteroides y OKT3. Un mes después se realizó trasplantectomía por trombosis de arterial renal con endocarditis fúngica asociada. Durante este ingreso, aparecieron lesiones violáceas, pruriginosas y muy dolorosas en la cara lateral de EEII. Una primera biopsia cutánea informó de úlceras de origen vascular, pero se desestimó cirugía de recanalización. Dos años más tarde, persistiendo las úlceras, se realizó una segunda biopsia que mostró lesiones de calcifilaxia. Analítica: producto Ca/P inferior a 45, fosfatasa alcalina 554 U/L y PTH 1.296 pg/ml. Se inició tratamiento oral con 1-25(OH)₂ vitamina D 2 µg dos veces por semana e hidróxido de aluminio. Tras un año las úlceras persistían y no se consiguió frenar la PTH, que tampoco respondió a calcitriol intravenoso 2 µg post-hemodiálisis durante doce meses más. Tras este tratamiento la analítica mostraba Ca 10 mg/dl, P 6.6 mg/dl, fosfatasa alcalina 704 U/L, PTH 1.700 pg/ml, osteocalcina 914 ng/ml, 25(OH)vitamina D 12 ng/ml y 1-25(OH)₂vitamina D 9 pg/ml. Se realizó paratiroidectomía subtotal. Las úlceras persistieron ocho meses después, falleciendo por sepsis secundaria a endocarditis por *S. aureus*. En la analítica presentaba PTH 14 pg/ml, fosfatasa alcalina 160 U/L y osteocalcina 51 ng/ml.

CASO 3

Varón de 65 años con antecedentes de: IRCT secundaria a nefroangiosclerosis en HD, revascularización coronaria, fibrilación auricular crónica con tratamiento anticoagulante, estenosis aórtica calcificada, arteriopatía femoro-poplíteica e hiperparatiroidismo (PTH 939 pg/ml) en tratamiento con calcitriol oral 2 µg/3 veces/semana y carbonato cálcico desde dos años antes. Ingresó en nuestro hospital por prurito diseminado e intenso dolor en EEII con aparición de lesiones purpúreas en distintos estadios, máculas violáceas, úlceras superficiales y lesión aislada necrótica en dermis profunda que requirió desbridamiento quirúrgico con escasa reepitelización posterior. Una biopsia cutánea mostró calcifilaxia. Los complementarios más reseñables fueron: Ca 10,4

mg/dl, P 2.7 mg/dl, PTH 1.100 pg/ml, osteocalcina 211 ng/ml, 25(OH)vitamina D 18,4 ng/ml y adenoma paratiroideo ecográfico. Se pospuso la paratiroidectomía por control del hiperparatiroidismo con calcitriol, presentando dos años más tarde PTH 192 pg/ml. Falleció por arritmia cardíaca.

CASO 4

Varón de 60 años con prótesis aórtica y anticoagulación crónica en DPCA por glomerulonefritis crónica. Durante los siguientes tres años mantuvo producto Ca/P > 70, hiperfosforemia persistente, PTH 1.277 pg/ml, 25(OH)vitamina D 13,5 ng/ml y 1-25(OH)₂vitamina D 17 pg/ml. Ante la aparición de numerosas úlceras pruriginosas, violáceas, superficiales, de pequeño tamaño y diseminadas en toda la superficie corporal, se realizó una biopsia cutánea, que se informó como proceso arteriolar calcificante con reacción fibroblástica cicatricial y granulomas de cuerpo extraño. Las úlceras continuaron en brotes sin presentar sobreinfección y sin precisar desbridaje. El paciente no cumplía el tratamiento y rechazó la paratiroidectomía, por lo que se inició calcitriol intravenoso 1 µg/1 vez por semana junto a carbonato cálcico e hidróxido de aluminio. Tras una discreta mejoría cutánea y mejor control del hiperparatiroidismo (PTH 529 pg/ml, 25(OH)vitamina D 19,5 ng/ml y 1-25(OH)₂vitamina D 12 pg/ml), el paciente falleció cuatro meses después por tuberculosis miliar y peritoneal.

DISCUSIÓN

La calcifilaxia se caracteriza anatomopatológicamente por la calcificación y fibrosis de la capa media de las arteriolas, con formación ocasional de células gigantes, proliferación de la íntima, trombosis intraluminal e isquemia con necrosis secundaria³. La calcifilaxia fue descrita en 1962⁴. Aunque su prevalencia parece ser escasa (137 publicaciones, Medline 1971-2001), es posible que esté aumentando, ya que 23 se han concentrado en los últimos seis meses. Existe preocupación por la posibilidad de que un incremento en la incidencia sea debido a factores yatrogénicos relacionados con el propio manejo de la insuficiencia renal crónica.

La patogenia de la calcifilaxia es mal conocida, y resulta llamativo que la mayoría de los pacientes con factores de riesgo no la desarrollan. Tradicionalmente, se ha relacionado con la insuficiencia renal (diálisis, prediálisis, rechazo crónico del injerto, o el posttrasplante)^{1-3,5-7}, sin embargo, son múltiples los

mecanismos potencialmente implicados. Son factores de riesgo descritos previamente: el sexo femenino, el déficit de antitrombina III y/o proteína C o S⁸, el uso de corticoides⁹, inmunosupresores¹⁰⁻¹¹, anticoagulantes orales¹², estrógenos¹³, la sobrecarga de hierro intravenoso¹⁴, tabaquismo, diabetes mellitus⁵, la insuficiencia vascular, la obesidad mórbida, el pobre estado nutricional¹⁵, la hiperlipemia, la pérdida de peso, traumatismos locales y situaciones de gravedad como: sepsis, endocarditis⁶, cirrosis hepática y procesos con una base inmunológica subyacente^{10,16}.

En las descripciones originales se resaltó la importancia del producto calcio-fósforo elevado como inductor principal. Aún cuando la hipercalcemia se encuentra en un 20% y la hiperfosforemia en un 68%, solamente un 33% de los casos presentan un producto superior a 70¹⁷. Sin embargo es frecuente encontrar desbalances importantes en los meses previos. Sorprendentemente, el proceso puede ocurrir incluso cuando el producto Ca/P y la PTH se han normalizado⁶ o en presencia de niveles de PTH bajos¹⁸⁻¹⁹, lo que ha llevado a distinguir entre la patogenia de la calcificación microvascular, que predispondría a la calcifilaxia, y la patogenia de la isquemia tisular, que originaría las lesiones clínicas²⁰. El producto calcio-fósforo alto predispondría a la calcificación vascular y microvascular²¹. El hiperparatiroidismo condiciona calcificaciones vasculares extensas. El hecho de que en numerosas series las lesiones reviertan o desaparezcan al realizar una paratiroidectomía pone de manifiesto la importancia de este mecanismo. El uso indiscriminado y abusivo de suplementos de vitamina D y el reemplazo del hidróxido de aluminio por compuestos de calcio para el tratamiento del hiperparatiroidismo junto a la hiperfosforemia, podrían ser un elemento determinante del incremento de casos en la última década^{13-14, 22-24}.

Las proteínas dependientes de vitamina K pueden participar en la patogenia de la calcifilaxia. Estas incluyen las proteínas de la coagulación, y otras, como MGP (proteína de la matriz gla) una proteína de la pared vascular que inhibe la calcificación vascular. Los ratones knock-out para MGP padecen una calcificación arterial masiva²⁵. Los anticoagulantes orales inhiben la actividad de la MGP de modo irreversible, y producen calcificaciones vasculares en modelos experimentales, sobre todo en el seno de tratamiento con vitamina D²⁶. En series recientes se han comunicado que hasta el 45% de los pacientes con calcifilaxia recibían anticoagulantes orales y la sustitución por heparina de bajo peso molecular fue resolutive en algunos casos⁷.

Los casos presentados ilustran los múltiples factores patogénicos implicados en el desarrollo de calcifilaxia. Entre los factores de riesgo clásicos desta-

camos el hiperparatiroidismo secundario y las calcificaciones valvulares y vasculares con arteriopatía isquémica periférica. El producto calcio-fósforo estuvo elevado en los meses o años previos a la aparición de lesiones cutáneas. Sin embargo, con frecuencia se mantuvo en niveles inferiores a 60 en el momento del diagnóstico. El tratamiento del hiperparatiroidismo pudo contribuir a estos trastornos y, quizá, favorecer el desarrollo de calcifilaxia. Otros factores de riesgo observados fueron la anticoagulación oral asociada a calcitriol (3 de 4 casos), obesidad, desnutrición, pérdida de peso reciente, tratamiento esteroideo (caso 1) e inmunosupresión.

El diagnóstico de calcifilaxia debe de ser clínico ya que no existe ninguna prueba específica de laboratorio. El hallazgo de un nivel elevado de calcio, fósforo o PTH es sugerente pero no confirmatorio. Es frecuente encontrar radiológicamente calcificaciones vasculares en el tejido subcutáneo a la altura de las lesiones cutáneas, pero se debe realizar un diagnóstico diferencial con las calcificaciones vasculares de mayor tamaño que son tan habituales en pacientes en diálisis. El diagnóstico puede ser confirmado por biopsia cutánea. Sin embargo, su realización está desaconsejada por el riesgo de sobreinfección o diseminación local de la úlcera. Aunque realizamos biopsias cutáneas en todos nuestros pacientes, actualmente seríamos más conservadores. La biopsia se reservaría para los casos en que existieran dudas en el diagnóstico diferencial con entidades como calcinosis metastática, coagulación vascular diseminada, vasculitis, enfermedad ateroembólica, insuficiencia vascular, crioglobulinemia, síndrome antifosfolípido, necrosis por cumarínicos o endocarditis infecciosa. Histológicamente, la paniculitis calcificada septal es la lesión más frecuente³. Aún así, en el caso 2 el diagnóstico se retrasó por una primera biopsia que informó de lesiones isquémicas.

Desgraciadamente no existe un tratamiento óptimo, en parte, porque los mecanismos fisiopatológicos no están bien entendidos. El tratamiento debe ser multidisciplinar e incluir control del hiperparatiroidismo, normalización del producto Ca/P y seguimiento de las úlceras evitando la sobreinfección, la necrosis o la extensión que pudiera provocar la necesidad de un tratamiento quirúrgico agresivo. No se debe olvidar la mejora de situaciones comórbidas como la desnutrición. La paratiroidectomía clásicamente ha ofrecido resultados satisfactorios^{16-17, 27}, pero se han descrito casos con mala evolución^{6,17-18}. El caso 2 ilustra este último punto: la paratiroidectomía mejoró parcialmente las lesiones, pero estas persistían 8 meses después, a pesar de presentar cifras bajas de PTH. Por tanto, la pa-

ratiroidectomía debe reservarse para el hiperparatiroidismo severo refractario a tratamiento médico, el producto calcio-fósforo elevado no controlable con diálisis intensiva y quelantes, y para aliviar el dolor de las úlceras. La introducción de nuevos quelantes del fósforo sin calcio (Renagel) puede ayudar a controlar la hiperfosforemia. En este sentido, queda por demostrar el posible papel de planes de diálisis diaria. Esporádicamente, se han comunicado resultados favorables con prednisona, difosfonatos o inmunosupresores^{16,28}.

La morbi-mortalidad es alta y la vida media se ha calculado en 9 meses, independientemente de la realización de un tratamiento médico o quirúrgico²⁷. Existe controversia sobre el valor pronóstico de la localización de las heridas, aunque se ha atribuido un mejor pronóstico a las lesiones distales¹⁵. En nuestra serie todos los pacientes fallecieron.

En resumen, creemos que es necesario reconsiderar las condiciones de aparición de las lesiones de calcifilaxia, para encarar tácticas preventivas dirigidas sobre todo al control del producto calcio y fósforo y a los factores de daño cardiovascular asociados.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Carlos Caramelo y Luis Requena por la lectura crítica y sugerencias sobre el manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM: Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 122: 1083-9, 1997.
2. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW: Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 7: 978-82, 1996.
3. Elamin EM, McDonald AB: Calcifying panniculitis with renal failure: a new management approach. *Dermatology* 192: 156-159, 1996.
4. Selye H, Gabbiani G, Strelbel R: Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* 71: 554-558, 1962.
5. Fine A, Fleming S, Leslie W: Calciphylaxis presenting with calf pain and plaques in four continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and in one predialysis patient. *Am J Kid Dis* 25: 498-502, 1995.
6. Ivker RA, Woosley J, Briggaman RA: Calciphylaxis in three patients with end-stage renal disease. *Arch Dermatol* 131: 63-68, 1995.
7. Coates T, Kirkland GS, Dimock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, Disney AP: Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kid Dis* 32: 384-391, 1998.
8. Mehta RL, Scott G, Sloand JA, Francis CW: Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* 88: 252-257, 1990.
9. Dereure O, Leray H, Barneon G, Canaud B, Mion C, Guilhaou JJ: Extensive necrotizing livedo reticularis in a patient with chronic renal failure, hyperparathyroidism and coagulation disorder: regression after subtotal parathyroidectomy. *Dermatology* 192:167-70, 1996.
10. Wenzel-Seifert K, Harwig S, Keller F: Fulminant calcinosis in two patients after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 11: 497-500, 1991.
11. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA: Calciphylaxis in man: a syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 136: 1273-1280, 1976.
12. 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* 16: 344-8, 1996.
13. Jakoby MG, Semenkovich CF: The role of osteoprogenitors in vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9:11-5, 2000.
14. Braden G, Goerd P, Pekow P, O'Shea M, Mulhern J, Sweet S, Slater J, Maddern R, Lipkowitz G, Germain M: Calciphylaxis in haemodialysis patients: patient profiles and temporal association with IV iron dextran. *J Am Soc Nephrol* 8: 549A, 1997.
15. Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL: A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis* 32: 376-383, 1998.
16. Essary LR, Wick MR: Cutaneous calciphylaxis. An underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol* 113: 280-287, 2000.
17. Llach F: Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity. *Am J Kid Dis* 32: 514-518, 1998.
18. Mactier RA, Stewart WT, Parham DM, Tainsh JA: Acral gangrene attributed to calcific azotaemic arteriopathy and the steal effect of an arteriovenous fistula. *Nephron* 54: 347-350, 1990.
19. Mawad HW, Sawaya R, Sarin R, Malluche HH: Calcific uremic arteriopathy in association with low turnover uremic bone disease. *Clin Nephrol* 52: 160-166, 1999.
20. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS: Calcified Subcutaneous Arterioles With Infarcts of the Subcutis and Skin («Calciphylaxis») in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 35: 588-597, 2000.
21. Block GA: Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 54: 318-24, 2000.
22. Zacharias JM, Fontaine B, Fine A: Calcium use increases risk of calciphylaxis: a case-control study. *Perit Dial Int* 19: 248-52, 1999.
23. Sperschneider H, Gunther K, Marzoll I, Kirchner E, Stein G: Calcium carbonate (CaCO₃): an efficient and safe phosphate binder in haemodialysis patients? A 3-year study. *Nephrol Dial Transplant* 8: 530-4, 1993.
24. Fernández E, Torregrosa JV, Zárraga S, Campistol JM: Calcinosis tumoral y calcificaciones vasculares en el transplantado renal. *Nefrología* 18: 77-83, 1998.
25. Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386: 78-81, 1997.
26. Price PA, Faus SA, Williamson MK: Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 317-27, 2000.
27. Kang AS, McCarthy JT, Rowland C, Farley DR, van Heerden JA: Is calciphylaxis best treated surgically or medically? *Surgery* 128: 967-71, 2000.
28. Khafif RA, DeLima C, Silverberg A, Suki WN, Massry SG: Calciphylaxis and systemic calcinosis. *Arch Intern Med* 150: 956-959, 1990.