



Calcificaciones metastásicas pulmonares en un paciente en hemodiálisis

F. J. Torralba, M. D. Albero, M. T. Gil, F. Rivera, I. Aranda*, C. Martín** y J. Olivares

Servicio de Nefrología, *Anatomía Patológica y **Neumología. Hospital General Universitario de Alicante.

RESUMEN

Las calcificaciones metastásicas pulmonares en el enfermo urémico son una complicación del hiperparatiroidismo secundario que se caracteriza por depósitos de sales cálcicas en las paredes alveolares, siendo su progresión lenta y generalmente asintomática. Describimos un paciente en hemodiálisis de larga evolución con hiperparatiroidismo secundario grave, evidencia de infiltrados pulmonares de densidad cálcica en la radiografía de tórax, alteración de la difusión pulmonar en la espirometría y gammagrafía osea con tecnecio-99 metil difosfonato (Tc-99-MDP) que identificó hipercaptación pulmonar bilateral del radioisótopo. El estudio bacteriológico del lavado broncoalveolar no obtuvo resultados. El examen histológico del pulmón mostró calcificación septal difusa con fibrosis y la inmunofluorescencia fue negativa. La evolución clínica fue desfavorable a pesar del tratamiento. Pretendemos revisar aspectos fisiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos para el mejor conocimiento de esta entidad.

Palabras clave: **Calcificación metastásica pulmonar. Hemodiálisis. Hiperparatiroidismo.**

METASTATIC PULMONARY CALCIFICATION IN A DIALYSIS PATIENT

SUMMARY

Pulmonary metastatic calcification associated with uremic patients is a complication of hyperparathyroidism characterized by deposits of calcium salts in alveolar walls, generally slowly progressive and often asymptomatic. We describe a patient undergoing long-term hemodialysis with severe secondary hyperparathyroidism, pulmonary infiltrates of calcium density of chest-x-ray, abnormal pulmonary diffusing capacity and positive technetium 99m diphosphonate (99m Tc-DPN) lung scan. Bacteriologic studies in bronchoalveolar lavage were negative. Lung biopsy showed diffuse septal calcification with fibrosis and immunofluorescence was negative. The evolution was unfavorable despite treatment. We review physiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects in order to a better understand this illness.

Key words: **Metastatic pulmonary calcification. Hemodialysis. Hyperparathyroidism.**

Recibido: 4-III-98.

En versión definitiva: 27-I-99.

Aceptado: 31-I-99.

Correspondencia: Dr. Francisco Rivera

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Campus de San Juan

Ctra. Alicante-Valencia, km. 87

Apartado de Correos 18

03550 San Juan (Alicante)

INTRODUCCION

Las calcificaciones metastásicas pulmonares (CMP) pueden aparecer en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis e hiperparatiroidismo secundario¹⁻⁵. Se admite en la actualidad que esta complicación ocurre en la mitad de los enfermos con IRC y evidencia de calcificación de otros tejidos blandos; siendo las CMP infrecuentemente diagnosticadas en la vida^{1,3,4}. Además, Faubert y cols.⁵ han descrito que el 61% de los pacientes en hemodiálisis de larga evolución, cuyas radiografías de tórax fueron normales, tienen depósitos de Tc-99-MDP en los pulmones identificando la presencia de CMP. La hormona paratiroidea intacta (PTHi) es capaz de incrementar la entrada de calcio en algunas células, de este modo la exposición crónica al exceso de la PTHi plasmática se ha relacionado con un aumento del contenido cálcico de algunos tejidos. También el depósito cálcico pulmonar puede incrementar la presión en la arteria pulmonar y condicionar disfunción ventricular derecha. Más tardíamente pueden evolucionar a neumopatía restrictiva e insuficiencia respiratoria progresiva³. Describimos un caso de calcificaciones metastásicas pulmonares, con repercusión clínica, en un paciente en programa de hemodiálisis periódica de larga evolución con hiperparatiroidismo grave.

CASO CLINICO

Varón de 40 años de edad que acudió a nuestro hospital por presentar desde 4 días antes disnea, tos con expectoración e hipertermia de 38° C. Entre sus antecedentes destacaban: glomerulonefritis mesangial IgA que evolucionó a insuficiencia renal crónica terminal e incluido en hemodiálisis desde hacía 13 años. En tratamiento crónico con amiodarona por episodios de fibrilación auricular. Recibió injerto renal de donante cadáver presentando rechazo agudo que obligó a nefrectomía. Portador de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, con elevación episódica de transaminasas. Hiperparatiroidismo severo de 2 años de evolución (PTHi séricas anuales previas al ingreso: 785 pg/ml y 920 pg/ml, consecutivamente) con hiperfosforemia persistente superior a 6,5 mg/dl, calcemias alrededor de 9,5 mg/dl y productos Ca x P superiores a 70 mg/dl en varias ocasiones.

Clínica de dolores óseos diseminados y prurito. La radiología 11 meses antes del ingreso mostraba reabsorción subperióstica en cara medial de falanges medias de ambas manos y calcificaciones de partes blandas en ambas caderas, en ausencia de lesiones

pulmonares. En la exploración física, tensión arterial: 190/90 mm de Hg, temperatura axilar: 36,9° C, taquipnea con 19 respiraciones por minuto. Palidez cutánea sin ingurgitación yugular. Auscultación cardíaca sin roces ni ritmo de galope, crepitantes de fina burbuja en campos medios y superiores a la auscultación pulmonar. El abdomen era blando y depresible sin visceromegalias. Las extremidades inferiores mostraban lesiones de rascado cicatriciales sin edemas. Laboratorio: leucocitos: 6.700/ml (eosinófilos totales: 500/ml), hematocrito: 32,8%, hemoglobina: 11,2 g/dl; plaquetas: 89.000/ml, calcio total: 9,5 mg/dl, fósforo: 7,1 mg/dl, PTHi: 1.075 pg/ml, SGOT: 74 U/l, SGPT: 224 U/l, fosfatasa alcalina: 235 U/l, proteínas totales: 8,3 g/dl; gasometría arterial basal: pH: 7.4, pO₂: 73 mm Hg, pCO₂: 40,9 mmHg, saturación de oxígeno: 94%, HCO₃: 26 mEq/l; proteinograma: albúmina: 3,2 g/dl, alfa-1 globulina: 7%, alfa-2 globulina: 13,8%, betaglobulina: 10,5% y gammaglobulina: 29,8%. Inmunoglobulina E: 879 U/ml. Proteína C reactiva y complemento sérico dentro de valores normales, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide: negativos, estudio de sangre periférica: eosinofilia del 15% sin atipias. Mantoux y baciloscopia para gérmenes ácido-alcohol resistentes en esputo: negativos. Los hemocultivos fueron estériles y no se identificaron parásitos en heces. Ecografía abdominal: esplenomegalia si hepatomegalia y porta de calibre normal. Radiografía de tórax: patrón alveolar bilateral de densidad cálcica, localización periférica y de predominio en campos superiores, con mínima afectación del lóbulo medio (fig. 1). Se solicitaron pruebas funcionales respiratorias en base al deterioro clínico del enfermo que no mejoraba con ultrafiltración y balances hídricos negati-



Fig. 1.—Infiltrados alveolares bilaterales de localización periférica y de predominio en campos superiores.

vos; mostrando un patrón mixto con restricción (capacidad vital forzada: 58,4%) y mínima obstrucción (cociente porcentual entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espirometría y la capacidad vital forzada: 82,9%); así como alteración en la difusión de gases (capacidad de transferencia de monóxido de carbono: 45,2%). El estudio gammagráfico óseo en Tecnecio-99 metil difosfonato demostró hipercaptación pulmonar bilateral, con predominio en el hemitórax derecho (fig. 2).

Para obtener un diagnóstico preciso, se realizó una biopsia pulmonar transbronquial en la que se observó calcificación metastásica pulmonar a expensas de depósitos cálcicos siguiendo las fibras elásticas, engrosamiento de los septos con fibrosis, e indemnidad de la arquitectura pulmonar (fig. 3); la inmunofluorescencia no demostró fijación de IgG, IgA, IgM, C3, C1f ni fibrinógeno. La bacteriología del aspirado broncoalveolar fue negativa para gérmenes habituales, *pneumocystis carinni*, bacilos ácido-alcohol resistentes y hongos. Se practicó test inmunoalérgico que incluyó hongos, siendo negativo. Por RAST (Radio Allergen Sorbent test) se hallaron títulos elevados de IgE específica frente al óxido de etilen (4,61 KU/l). Se instauró tratamiento con ultrafiltración y antibióticos (cefotaxima y eritromicina I.V.), quedando afebril en 72 horas, pero persistiendo el tiraje respiratorio y la disnea a mínimos esfuerzos; sin mejoría clara. En función de la situación respiratoria basal, que contraindicaba la paratiroidectomía quirúrgica, se optó por tratamiento médico (hemodiálisis intensiva con baño bajo en calcio —Ca 2,5 mEq/l— y calcitriol intravenoso una vez controlada la hiperfosforemia). A los 12 días de la hospitalización presentó

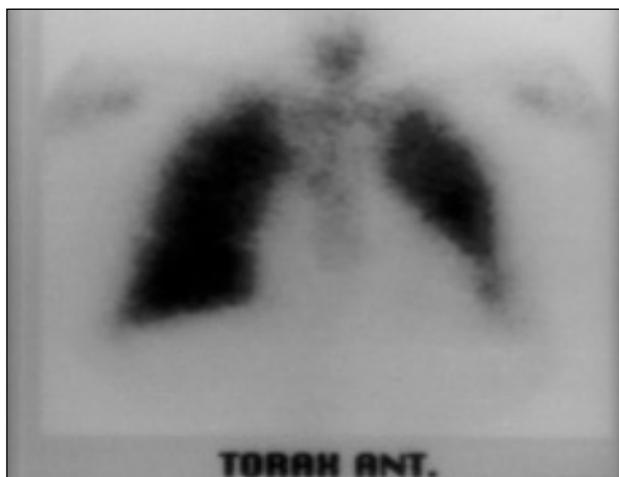


Fig. 2.—Gammagrafía ósea con tecnecio-99 metil difosfonato: hipercaptación pulmonar bilateral más acusada en el hemitórax derecho.

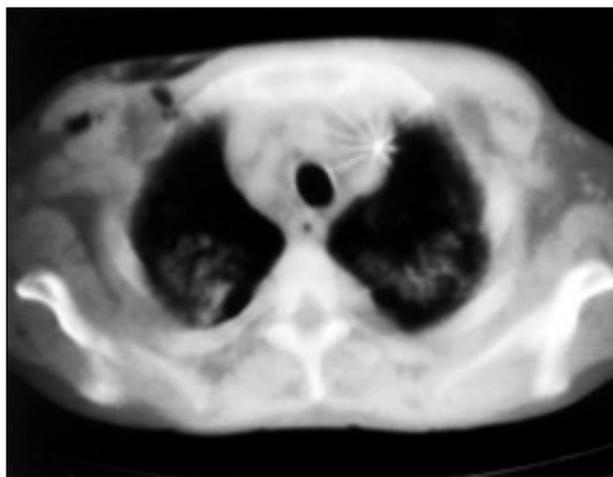


Fig. 3.—Biopsia pulmonar con calcificación metastásica pulmonar a expensas de depósitos cálcicos en las fibras elásticas. Engrosamiento de los septos con fibrosis (HE x 400).

empeoramiento clínico súbito, disnea de reposo, hemoptisis con anemia y empeoramiento radiológico (infiltrado intersticio-alveolar bilateral generalizado), siendo interpretado el cuadro como una hemorragia pulmonar masiva, evolucionando ésta de forma refractaria al tratamiento esteroideo con bolos intravenosos de 1 gramo durante 3 días. Al 4.º día de iniciado el tratamiento el paciente falleció por parada cardiorrespiratoria. No se realizó necropsia.

DISCUSION

La CMP es una complicación común en enfermos con insuficiencia renal crónica. La prevalencia en pacientes en hemodiálisis puede oscilar entre el 60% y el 80%, siendo el curso subclínico. Normalmente se han identificado en el estudio post-mortem de los pulmones y sólo si son extensas pueden llegar a interferir suficientemente en la función pulmonar produciendo opacidades radiológicas inespecíficas afectando los lóbulos superiores con mayor frecuencia⁶. Entre los factores predisponentes se encuentran la hipercalemia y/o la hiperfosforemia y el HPT haciendo posible la precipitación de sales cálcicas en áreas de pH relativamente alcalino (pulmón, mucosa gástrica, corazón y vasos sanguíneos)⁷. Con diferencia el sitio más común de las calcificaciones metastásicas son los pulmones con un 75% de los casos, independientemente de su etiología⁸.

Se ha podido observar que la uremia puede inducir una disminución de la resistencia tisular a la calcificación y que la alcalinidad sistémica transitoria obtenida después de la hemodiálisis es un factor

que favorece el desarrollo de calcificación tisular^{2,9}. En nuestro enfermo las CMP se instauraron a expensas de un HPT severo secundario a una insuficiencia renal crónica en hemodiálisis de larga evolución con hiperfosforemia y productos fosfocálcicos elevados. La severidad de los depósitos pulmonares hizo posible el diagnóstico *in vivo*, hecho muy poco frecuente. La afectación difusa de los septos alveolares con calcificación de las fibras elásticas condicionó una disminución de la capacidad vital por restricción; y la fibrosis con engrosamiento de la pared alveolar, una disminución de la difusión de CO por alteración de la membrana alveolocapilar; identificables ambas en la espirometría. ME Beín y cols.¹⁰ afirman que la disminución de la capacidad vital forzada está inversamente relacionada con el grado de severidad histológica de la calcificación. Se consiguieron descartar otras entidades que pudieran manifestar una radiología similar, como: tuberculosis pulmonar (mantoux negativo y ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en esputo y en el lavado broncoalveolar), la neumonía eosinófila crónica y la neumonitis por amiodarona (aspirado bronquial sin eosinófilos ni linfocitos). Cabría explicar que la eosinofilia en nuestro paciente es un hecho frecuente en hemodiálisis, que junto con el hallazgo de IgE específica al óxido de etileno utilizado en la esterilización de dializadores y líneas de hemodiálisis, manifiesta fenómenos alérgicos de hipersensibilidad tipo I, los cuales son responsables del prurito y de los exantemas cutáneos presentes en el 50% de los enfermos en hemodiálisis de larga evolución¹¹. Desde el punto de vista diagnóstico la radiografía de tórax es inespecífica y se ha sugerido que la gammagrafía ósea con Tc-99-MDP puede ser usada como *screening*, siendo esta una técnica no invasiva y útil para el diagnóstico precoz, habiéndose descrito casos de falsos positivos en linfomas y procesos pleurales malignos¹². En nuestro paciente se pudo demostrar hipercaptación pulmonar bilateral del radioisótopo confirmándonos la existencia de depósitos cálcicos a ese nivel. La biopsia pulmonar constituye el método diagnóstico más sensible y específico, que hace posible identificar característicamente los depósitos de sales cálcicas siguiendo las fibras elásticas y la fibrosis septal.

M. Akmal y cols.¹³ demostraron que el hiperparatiroidismo induce calcificación pulmonar, hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular derecha, que no se pudo confirmar en nuestro caso porque no se realizó ecocardiograma. La evolución de las CMP es lenta y benigna, y sólo comprometen la función respiratoria cuando son extensas. La causa del fallecimiento de nuestro enfermo fue posiblemente una hemorragia pulmonar masiva en el curso de una

infección respiratoria resuelta con antibióticos y que comprometió aún más la funcionalidad pulmonar, ya alterada por las calcificaciones metastásicas pulmonares. No hemos encontrado una asociación directa con las CMP, posiblemente la coexistencia de varios factores: trombopenia en un paciente con una posible hepatopatía crónica por virus C, disminución de la adhesividad plaquetaria y las alteraciones en la liberación del AMPc en urémicos¹⁴; favorecieran conjuntamente el proceso hemorrágico pulmonar que precipitó el fallecimiento del enfermo. El tratamiento de las calcificaciones extraesqueléticas y en concreto de las calcificaciones metastásicas pulmonares secundarias a hiperparatiroidismo grave se basa en la realización de una paratiroidectomía quirúrgica como tratamiento definitivo¹⁵. En el caso que nos ocupa, iniciamos tratamiento médico con hemodiálisis intensiva, baño de diálisis bajo en calcio (2,5 mEq/l) y calcitriol intravenoso, opción ésta también recogida en la literatura¹⁵ y condicionada por el deterioro ventilatorio de nuestro enfermo que desaconsejaba la cirugía.

En conclusión, pensamos que es necesario el diagnóstico precoz de las calcificaciones metastásicas pulmonares por su potencial reversibilidad con un tratamiento adecuado y su evolución habitualmente subclínica cuando coinciden, como en nuestro caso, una serie de factores de entre los que se podrían descartar: a) hiperparatiroidismo secundario grave con niveles séricos elevados de hormona paratiroidea intacta; b) hiperfosforemia con productos fosfocálcicos superiores a 70 mg/dl; c) radiología con un patrón pulmonar inhabitual e inespecífico que incluye los nódulos e infiltrados intersticiales de densidad cálcica y las calcificaciones alveolares que podrían simular en ocasiones un edema alveolar¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. McLachlan MSF, Wallace M, Seneviratne C: Pulmonary calcification in renal failure. *Br J Radiol* 41: 99-106, 1968.
2. Mootz JR, Sagel SS, Roberts TH: Roentgenographic manifestations of pulmonary calcification. *Radiology* 107: 55-60, 1973.
3. Cogner JD, Hammond WS, Alfrey AC, Contiguglia SR, Stanford RE, Huffer WE: Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. *Ann Int Med* 83: 330-336, 1975.
4. Kazuela DC, Huffer WE, Cogner JD, Winter SD, Hammond WS: Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 86: 403-417, 1977.
5. Faubert PF, Shapiro WB, Porush JG, Shynayih C, Gross JM, Bonndi E, Gómez-León G: Pulmonary calcification in hemodialyzed patient detected by Technetium^{99m} Diphosphonate scanning. *Kidney Int* 18: 95-102, 1980.
6. Breitz HB, Sirota PS, Nelp WB, Ott S, Figley MM: Progressive pulmonary calcification complicating successful renal transplantation. *Am Rev Respir Dis* 136: 1480-1482, 1987.

7. Margolín RJ, Addison TE: Hypercalcemia and rapidly progressive respiratory failure. *Chest* 86: 767-769, 1984.
8. Kaltreider HB, Baun GL, Bogaty G, McCoy MD, Tucker M: So-called «metastatic» calcification of the lung. *Am J Med* 46: 188-196, 1974.
9. Neff M, Yalcin S, Gupta S, Bergeer H: Extensive metastatic calcification of the lung in an azotemic patients. *Am J Med* 56: 103-109, 1969.
10. Bein ME, Lee DBN, Mink JH, Dickmeyer J: Unusual case of metastatic pulmonary calcification. *AJR* 132: 812-816, 1979.
11. Cavaillon JM, Poignet JL, Fitting C, Delons S, David B: Reduction of allergic reactions in patients undergoing long-term hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol* 92: 335-337, 1993.
12. Gilman M, Nissim J, Terry P, Whelton A: Metastatic pulmonary calcification in the renal transplant recipient. *Am Rev Res Dis* 121: 415-419, 1980.
13. Akmal M, Barndt RR, Ansaria AN, Mohler JG, Massary SG: Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hipertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 47: 158-163, 1995.
14. Stewart J, Castaldi P: Uremic bleeding: a reversible platelet defect corrected by dialysis. *Q J Med* 36: 409, 1976.
15. Rubini ME, Coburn JW, Massry SG y cols.: Renal osteodystrophy: some therapeutic considerations relative to long term dialysis and transplantation. *Arch Intern Med* 124: 663-669, 1969.

Cambios de domicilio Revista «NEFROLOGIA»



Los suscriptores que hayan cambiado de domicilio, o que quieran que se les envíe la revista «NEFROLOGIA» a otro lugar, distinto al habitual, deben enviarnos todos los datos completos; es decir, nombre y apellidos, antiguo y nuevo domicilio. O bien, cumplimentar el boletín adjunto

Los envíos deben realizarse a:
Revista «NEFROLOGIA»
c/ Ciudad Industrial Venecia-2 Alfa III
Oficina 160. Isabel Colbrand, 10.
28050 MADRID.

También pueden enviarse al fax número 91 358 90 67.

(Si no caben los datos en los espacios reservados, utilice abreviaturas. Por ejemplo: Gral. por General o Sta. por Santa.

NOMBRE, 1º APELLIDO, 2º APELLIDO	
<input type="text"/>	
DIRECCION ANTIGUA (Calle o plaza, número, piso, letra...)	
<input type="text"/>	
POBLACION	CODIGO POSTAL
<input type="text"/>	<input type="text"/>
PROVINCIA	
<input type="text"/>	
NUEVA DIRECCION (Calle o plaza, número, piso, letra...)	
<input type="text"/>	
POBLACION	CODIGO POSTAL
<input type="text"/>	<input type="text"/>
PROVINCIA	
<input type="text"/>	