

**CASO CLÍNICO PATOLÓGICO**

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGIA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

# CALCIFILAXIS, A PROPÓSITO DE UN CASO

PROLIFERATIVE VERRUCOSE LEUCOPLASIA: A PURPOSE OF A CASE



OCT - DIC 2019 | VOL. 100 N°4

Caso clínico patológico  
Rev. argent. dermatol. 2019; 100 (4): 82-94  
Publicado en línea 2019, diciembre 30 / Published online 2019 Dec 30  
Calcifilaxis, a propósito de un caso

## Autores | Contacto

V L Flores<sup>1</sup>, M Hurtado<sup>2</sup> y S Cozzi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Concurrente del Servicio de Dermatología, H.I.G.A Prof. Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina

<sup>2</sup>Jefe del Servicio de Dermatología, H.I.G.A Prof. Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina

<sup>3</sup>Jefe del Servicio de Anatomopatología, H.I.G.A Prof. Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

Recibido: 23/06/2019

Recibido primer Corrector: 11/11/2019

Recibido segundo corrector: 22/12/2019

Aceptado para su Publicación: 24/12/2019

Hospital Interzonal General de Agudos,  
Profesor Doctor Rodolfo Rossi.

**Dirección:** Calle 37 N° 183, La Plata, Buenos Aires,  
Argentina

**E-mail:** dermatologiarossi@gmail.com

## RESUMEN

1. La calcifilaxis es un síndrome caracterizado por la calcificación de la pared media de las arteriolas de pequeño y mediano calibre de dermis y tejido celular subcutáneo, que se caracteriza clínicamente por úlceras necróticas, intensamente dolorosas, que afectan sobre todo miembros inferiores. Existen factores de riesgo para su desarrollo, como insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo, sexo femenino, raza caucásica, diabetes, uso de anticoagulantes, entre otros. Si bien no existe un protocolo estandarizado para su tratamiento, se ha propuesto el uso del tiosulfato sódico como primera elección. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 75 años de edad con diagnóstico de calcifilaxis.

### PALABRAS CLAVE:

3. Calcifilaxis, necrosis cutánea, tiosulfato sódico, insuficiencia renal, depósito de calcio

## SUMMARY

2. Calciphylaxis is a syndrome characterized by calcification of the media of small and medium vessels of dermis and subcutaneous cellular tissue, clinically characterized by extremely painful, necrotic ulcers, that affects especially lower limbs. There are risk factors for its development, such as renal failure, hyperparathyroidism, female gender, caucasian race, diabetes, use of anticoagulants, among others. Although there is not a standardized protocol for the treatment, it has been proposed the use of sodium thiosulfate as first line. We report a case of a woman of 75 years old with calciphylaxis.

### KEY WORDS:

4. Calciphylaxis, necrotic ulcers, sodium thiosulfate, renal failure, calcium deposit.

## INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis es un síndrome raro caracterizado por calcificación de la capa media de las arteriolas de pequeño y mediano calibre de la dermis y del tejido celular subcutáneo. Esto resulta clínicamente en el desarrollo de úlceras necróticas e isquémicas, intensamente dolorosas, que afectan generalmente miembros inferiores, aunque pueden desarrollarse en otras áreas de adiposidad.<sup>1-3</sup>

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad se engloban aquellos tradicionales, como insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario; otros como sexo femenino, raza caucásica, obesidad, diabetes mellitus, suplementos con vitamina D, hiperfosfatemia, hipercalcemia, tiempo de diálisis prolongado, entre varios más.<sup>3-6</sup>

El diagnóstico se confirma con el estudio histopatológico, en el que se observan principalmente calcificación de la capa media de los vasos, proliferación de la capa íntima y trombosis endoluminal, asociado a necrosis y depósito de calcio.<sup>3, 5</sup> En ocasiones también son útiles la radiografía, laboratorio y la ecografía doppler de miembros inferiores para descartar otras patologías.<sup>1,3,5</sup>

Al tratarse de una patología de mal pronóstico con una mortalidad cercana al 80%, es importante el diagnóstico oportuno y manejo multidisciplinario, destacándose el uso del tiosulfato sódico, que ha cobrado mayor importancia durante los últimos años.<sup>7</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de 75 años de edad, jubilada, que consultó al Servicio de Dermatología por presentar úlceras en miembros inferiores, de un mes de evolución, intensamente dolorosas, que no calmaban con reposo ni analgésicos. Como antecedentes personales presentaba diabetes tipo 2, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica no terminal e hipotiroidismo, para lo cual se encontraba en tratamiento con carvedilol, amiodarona, espironolactona, furosemida, linagliptina, insulina, pantoprazol y levotiroxina.

Al examen físico presentaba en ambos miembros inferiores signos de insuficiencia venosa y edema con signo de Godet positivo que imposibilitaba la palpación de pulsos. En cara interna de pierna derecha, tres úlceras redondeadas de bordes netos y socavados, la mayor de 2,5 cm de diámetro, con fondo sañoso y escasa fibrina. Piel peri úlcera con intenso eritema (Fig. 1). Como diagnósticos presuntivos se plantearon úlcera arterial o venosa, úlcera hipertensiva de Martorell, pioderma gangrenoso, calcifilaxis y vasculitis.

La paciente evoluciona tórpidamente, con extensión de las úlceras, aparición de necrosis en todas ellas y extensión a miembro contralateral (Figs. 2 y 3), lo que genera descompensación de su enfermedad de base y debe ser internada para su manejo.

Durante su internación se solicitan los siguientes estudios complementarios:

- Laboratorio: urea 100 mg/dl, creatinina 1.93 mg/dl, clearance de creatinina 10,29 ml/min, albúmina 3,2 g/dl, calcio 6,5 mg/dl, fósforo 4,6 mg/dl; hemograma, hepatograma, ionograma, parathormona, FAN y ANCA dentro de parámetros normales.
- Diagnóstico por imágenes: radiografía y ecografía doppler color sin particularidades.
- Toma de muestra para cultivo de gérmenes comunes: negativo.
- Biopsia para estudio histopatológico: se observó, a nivel de vasos pequeños de dermis reticular superficial, proliferación de la capa íntima con reducción de la luz vascular, depósitos de material amorfo y pequeños trombos de fibrina, acompañado de infiltrado mixto disperso. A nivel del tejido celular subcutáneo, vasos más grandes tipo vénulas y arteriolas con arterioesclerosis hiperplásica hialina y proliferación intimal marcada, conteniendo trombos

recanalizados de fibrina y depósitos de calcio a nivel parietal de la capa íntima y luminal, con reducción marcada de su luz. En otros fragmentos ulcerados se apreciaban áreas de necrosis, extravasación de hematíes, engrosamiento vascular, microtrombos y calcificación parietal vascular (Figs. 4-6).

Con diagnóstico clínico e histopatológico de calcifilaxis, se inició tratamiento con analgésicos opioides, tiosulfato sódico endovenoso 12,5 gr trisemanal (debido a las comorbilidades de la paciente, se comenzó con dosis bajas), asociado a tiosulfato sódico tópico en preparación magistral. A su vez, el Servicio de Nefrología decidió iniciar hemodiálisis trisemanal. La paciente mostró leve mejoría de las úlceras con disminución del dolor y la necrosis, pero luego presentó sobreinfección de estas, sepsis y obitó dos semanas después del inicio del tratamiento.

## DISCUSIÓN

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante es un trastorno vascular potencialmente fatal, englobado dentro de las calcinosis cutis,<sup>1,2</sup> que afecta principalmente a pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), aunque actualmente ha aumentado la frecuencia de casos descritos en los llamados pacientes no tradicionales, con función renal normal.<sup>3</sup> Dentro de los factores de riesgo se engloban: sexo femenino, IRC (aumentando más el riesgo con tiempo de diálisis prolongado), hiperparatiroidismo, suplemento de vitamina D, hiperfosfatemia, hipercalcemia, anticoagulantes orales, glucocorticoides, obesidad, diabetes, déficit de proteína C y/o S, neoplasias malignas, entre otros.<sup>2,4-6</sup> La prevalencia estimada en pacientes con IRC en diálisis es de 1-4 %, aunque se ha demostrado recientemente una incidencia menor al 1%.<sup>4,7</sup>

La fisiopatogenia de esta entidad no está del todo aclarada. Se conoce que existe un desbalance entre factores a favor y en contra del depósito de calcio en la pared de los vasos, sobre todo en el tejido celular subcutáneo.<sup>2</sup> El mecanismo propuesto define que la interacción entre especies radicales de oxígeno, toxinas urémicas por un lado, y la disminución de proteínas inhibitorias de la calcificación vascular local (glucoproteína circulante fetuina-A y la proteína Gla de la matriz), por otro, generan en la célula del músculo liso de vasos sanguíneos una diferenciación de un fenotipo vascular a uno osteoblástico o condrocítico.<sup>2,7,8</sup> Estas células diferenciadas generan vesículas en la matriz extracelular, que contienen calcio y fósforo que nuclean cristales de hidroxapatita. Finalmente se produce la calcificación de la capa media, hiperplasia de la íntima con fibrosis endovascular y trombosis vascular, lo cual culmina en la isquemia manifiesta.<sup>8</sup>

Clínicamente, puede comenzar como livedo racemosa induraciones subcutáneas, púrpura, nódulos e incluso puede existir únicamente dolor antes del desarrollo de las lesiones cutáneas. Son características las zonas reticulares de eritema, debido a que cada arteriola irriga un área cónica de piel de 1 a 3 cm.<sup>8</sup> Las lesiones evolucionan rápidamente a úlceras necróticas típicamente de forma estrellada, con intenso dolor isquémico por infarto cutáneo. Las úlceras pueden llegar a ser profundas y comprometer más allá de la fascia, y se puede producir mutilación de la zona afectada. Estas lesiones asientan sobre áreas principalmente adiposas como tronco, panículo abdominal, glúteos y zonas proximales de extremidades inferiores (90 % de los casos), aunque también pueden estar afectadas la zona genital y los dedos.<sup>5,7</sup> Cuando el compromiso es proximal, se asocia con peor pronóstico.

Está descrito a su vez, aunque menos frecuentemente, el compromiso sistémico con isquemia de órganos extracutáneos, como corazón, pulmón, tracto gastrointestinal y páncreas.<sup>6,9</sup> Puede generar

hemorragia gastrointestinal masiva, enfermedad restrictiva pulmonar, arritmias y pancitopenia por fibrosis medular.<sup>4</sup> La sobreinfección de las úlceras es frecuente y es la causa más habitual de muerte (hasta el 80 %). La alta mortalidad está relacionada con las comorbilidades del paciente, sobre todo enfermedad cardiovascular, mala nutrición, déficit de proteínas C y/o S, diabetes y uso de warfarina.<sup>4,9</sup> También se ha demostrado aumento de mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica con hiperfosfatemia, razón por la cual el tratamiento de la misma es de suma importancia.<sup>10</sup>

Los diagnósticos diferenciales se plantean con enfermedades que pueden manifestarse con púrpura retiforme, livedo racemosa y úlceras necróticas, como úlceras vasculares, embolia de colesterol, necrosis inducida por warfarina, síndrome antifosfolípido, vasculopatía livedoide, fibrosis sistémica nefrogénica, pioderma gangrenoso, úlcera de Martorell y enfermedades autoinmunes con vasculitis (como poliarteritis nodosa, granulomatosis con poliangeítis, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, lupus eritematoso sistémico, poliangeítis microscópica y artritis reumatoidea).<sup>2,4,7,8</sup>

El diagnóstico de la calcifilaxis es predominantemente clínico, por lo que es importante una historia clínica detallada, recabando factores de riesgo, y realizar un exhaustivo examen físico. Se debe confirmar con una biopsia, que es considerada el *gold standard* para el diagnóstico definitivo. No obstante, es controvertida su realización, debido a la posibilidad de desencadenar una nueva úlcera con imposibilidad de curación y riesgo de sobreinfección. Por todo ello, se propone que, si existe alta sospecha clínica de calcifilaxis en un paciente con factores de riesgo, se podría iniciar rápidamente tratamiento intenso, no siendo estrictamente necesaria la confirmación histológica.<sup>5,7</sup> Las características histopatológicas patognomónicas incluyen ulceración epidérmica, necrosis dérmica focal y calcificación de los vasos. El diámetro de los vasos afectados varía de 30 a 600 micrómetros, con un promedio de 100,<sup>8,9</sup> ubicándose en dermis profunda y tejido celular subcutáneo principalmente. La calcificación de la capa media de la pared se puede reconocer fácilmente con tinciones de hematoxilina y eosina como sectores basófilos uniformes. Si es necesario, se pueden realizar tinciones de Von Kossa o rojo de Alizarina (más específica), para poner en evidencia el calcio,<sup>7</sup> y se pueden observar depósitos extravasculares del mismo. Otros hallazgos frecuentes son la proliferación de la íntima, fibrosis endoluminal con trombosis y respuesta inflamatoria.<sup>4,7,9</sup> La presencia de calcificación vascular no es sinónimo de calcifilaxis: existen otras entidades que pueden semejarse desde el punto de vista histopatológico. Por ejemplo, la esclerosis de Monckeberg es una forma de calcificación distrófica que afecta la media de arterias de pequeño y mediano calibre; presenta depósitos de calcio en la pared del vaso, pero sin invadir la íntima, y además no se observa calcificación endoluminal verdadera ni compromiso vascular.<sup>9</sup>

Se debe solicitar laboratorio que incluya función renal, parámetros de mineralización ósea, factores de coagulación, enfermedades autoinmunes y marcadores de malignidad que ayudarán a orientar el diagnóstico y sobre todo a descartar otros diagnósticos diferenciales.<sup>7</sup>

Otros exámenes complementarios que pueden ser útiles para el diagnóstico y que plantean una alternativa no invasiva a la biopsia son la gammagrafía ósea, la radiografía, mamografía y ecografía cutánea. La gammagrafía ósea ha demostrado una sensibilidad del 97% en el diagnóstico temprano de la calcifilaxis,<sup>5</sup> y es útil para evaluar la calcificación en tejido blando no visceral, pero se necesitan aún estudios sistemáticos para que sea de rutina en pacientes con sospecha de calcifilaxis. En cuanto a la radiografía, puede mostrar calcificación vascular, pero en estadios más avanzados. La ecografía puede mostrar focos ecogénicos con cono de sombra posterior que sugieran calcificaciones.<sup>2</sup>

Durante los últimos años se ha propuesto un tratamiento *multitarget* o combinado, el cual ha demostrado la mejoría de las lesiones y aumento en la supervivencia cuando es utilizado, si bien no existen actualmente guías de práctica clínica para el manejo de esta enfermedad.<sup>7</sup> Es recomendable la suspensión de los quelantes cálcicos, los anticoagulantes orales (utilizando en su lugar heparina de bajo peso molecular) y la vitamina D. Por otra parte, es importante aumentar la duración y frecuencia de la diálisis a 5 a 6 sesiones semanales, y en aquellos pacientes con diálisis peritoneal, reemplazarla por hemodiálisis.<sup>7</sup> También se ha postulado la resolución completa de la calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal terminal con la realización de un trasplante renal.<sup>8</sup>

Para el manejo del dolor deben ser utilizados analgésicos opioides o benzodiazepinas, aunque el tratamiento del mismo suele ser un desafío, ya que en muchas ocasiones es de difícil manejo. En casos refractarios pueden ser usados gabapentin, ketamina o la aplicación de agentes anestésicos espinales.<sup>8</sup> El debridamiento quirúrgico de la herida ha sido motivo de debate ya que existe la posibilidad de sobreinfección y empeoramiento de las lesiones, aunque hay terapéutica farmacológica eficaz y que no conlleva dichas complicaciones. Aquellos autores a favor postulan que la sepsis es la principal causa de muerte, por lo que el debridamiento de úlceras necróticas pasibles de sobreinfección es un enfoque razonable. Otras medidas, como cámara hiperbárica o terapia de presión negativa, pueden ser utilizadas para el manejo de las heridas.<sup>7</sup>

Es importante también el manejo de los factores de riesgo como la hipercalcemia y la hiperfosfatemia. Se pueden usar, para este fin, fármacos quelantes no cálcicos, como el sevelamer, que inhibe calcificaciones ectópicas, el cinacalcet (sobre todo en pacientes con hiperparatiroidismo secundario, pues reduce los niveles de paratohormona, calcio y fósforo) y los bifosfonatos (deben usarse con cuidado en pacientes con IRC).<sup>1,8</sup> La paratiroidectomía es una opción quirúrgica para el control de los niveles de paratohormona y demostró ser efectiva en algunos casos,<sup>7</sup> pero los potenciales riesgos (hipocalcemia severa, infección de sitio quirúrgico, síndrome del hueso hambriento o enfermedad del hueso adinámico) hacen que sea controvertida y realizada sólo en casos excepcionales.<sup>1</sup>

Durante los últimos años ha cobrado importancia el uso del tiosulfato sódico para el tratamiento de la calcifilaxis y, a pesar de que aún faltan estudios randomizados, se ha postulado como primera línea de tratamiento (sobre todo en aquellos pacientes sin hiperparatiroidismo),<sup>2,3,7,9</sup> no sólo para pacientes con IRC, sino que también ha demostrado ser efectivo en casos de calcifilaxis no urémica.<sup>11</sup> El mecanismo de acción no está completamente aclarado. Por un lado, quela el calcio e impide que precipite en los tejidos, debido a que el compuesto resultante es más soluble que otras sales de calcio, y de esa forma es eliminado.<sup>7</sup> Por otro lado, presenta un efecto antioxidante al liberar electrones que reparan el daño de las especies radicales de oxígeno. Está descrito el uso endovenoso, intralesional y tópico. No está desarrollado un protocolo estandarizado, pero con respecto al uso endovenoso se utilizan dosis de 5 a 25 gr, tres veces por semana durante la diálisis, por dos a tres meses.<sup>8</sup> En pacientes con función renal normal se han utilizado dosis diarias con buena respuesta.<sup>7</sup> Dentro de los efectos adversos, se encuentran alteraciones metabólicas como hipocalcemia transitoria, hipernatremia, acidosis metabólica, cefalea, náuseas, vómitos y prolongación del QT.<sup>2,7</sup> El uso intralesional ha demostrado ser una buena alternativa cuando se presentan dichas complicaciones, utilizando aplicaciones en los bordes de las úlceras necróticas. El único efecto adverso reportado es el dolor, que ha sido controlado con aplicación previa de anestesia local.<sup>1,12</sup> Recientemente se ha reportado el uso tópico, basándose en la experiencia de su uso en calcificaciones ectópicas por otras causas. En el caso

de calcifilaxis, se utilizaron curas oclusivas con preparaciones magistrales al 10 y 25 % en base crema.<sup>13,14</sup> En el caso de nuestra paciente, fue utilizado asociado a la administración endovenosa, debido al intenso dolor que presentaba durante las curaciones, que imposibilitaba la aplicación intralesional, y presentó mejoría sustancial del dolor con la aplicación tópica. Desafortunadamente, la paciente obitó a causa de la sobreinfección de las úlceras.

## CONCLUSIÓN

La calcifilaxis es una patología infrecuente pero con una alta mortalidad, por lo que es necesario incluirla en el diagnóstico diferencial de úlceras dolorosas en miembros inferiores, ya que la instauración de un tratamiento adecuado e intenso de forma oportuna es importante para aumentar la sobrevida. El tiosulfato sódico ha demostrado ser beneficioso en el tratamiento de esta enfermedad, si bien es necesario aún el desarrollo de trabajos randomizados para estandarizar su uso.

## FOTOS



Fig. 1: En cara interna de pierna derecha se observan tres úlceras, la mayor de 2,5 cm de diámetro.



Fig. 2: Se observa la aparición de necrosis rápidamente progresiva.





Fig. 3: Extensión de las úlceras a miembro contralateral.

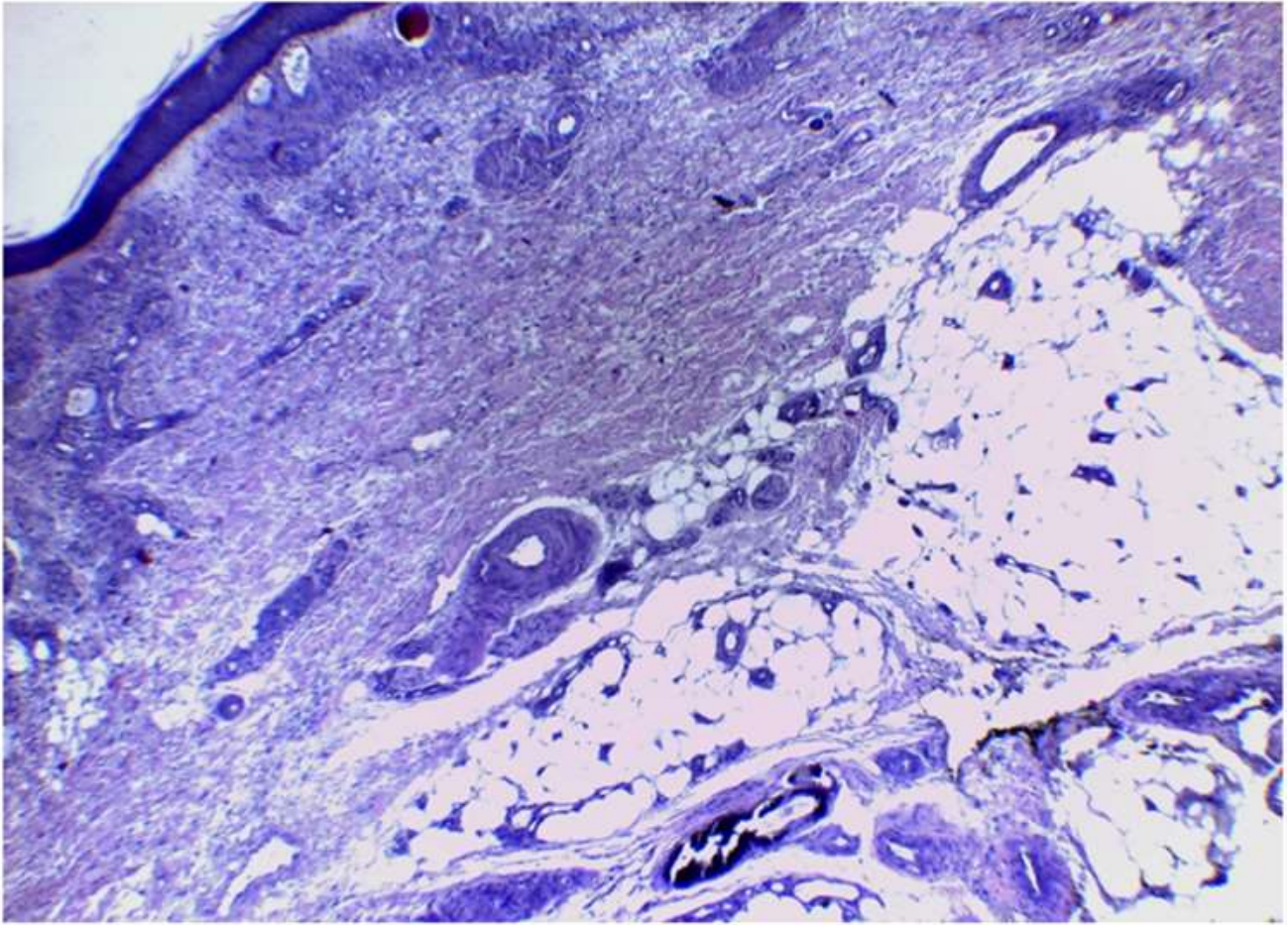


Fig. 4: Imagen histopatológica con tinción de hematoxilina eosina, que muestra el depósito de calcio en la pared de vasos septales del tejido celular subcutáneo (4x).

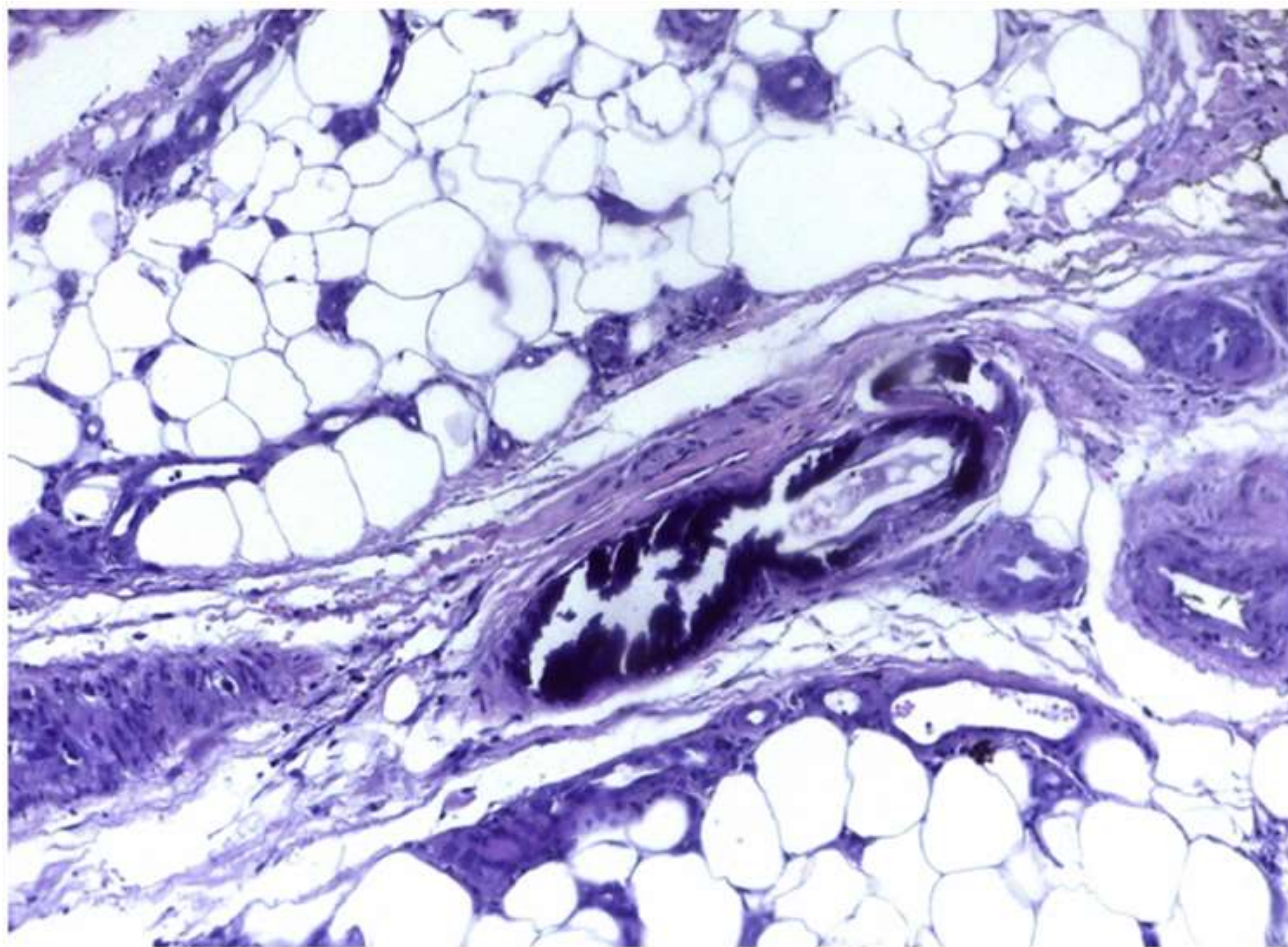


Fig. 5: Vaso con depósito de calcio en su pared. Hematoxilina-eosina (40x).

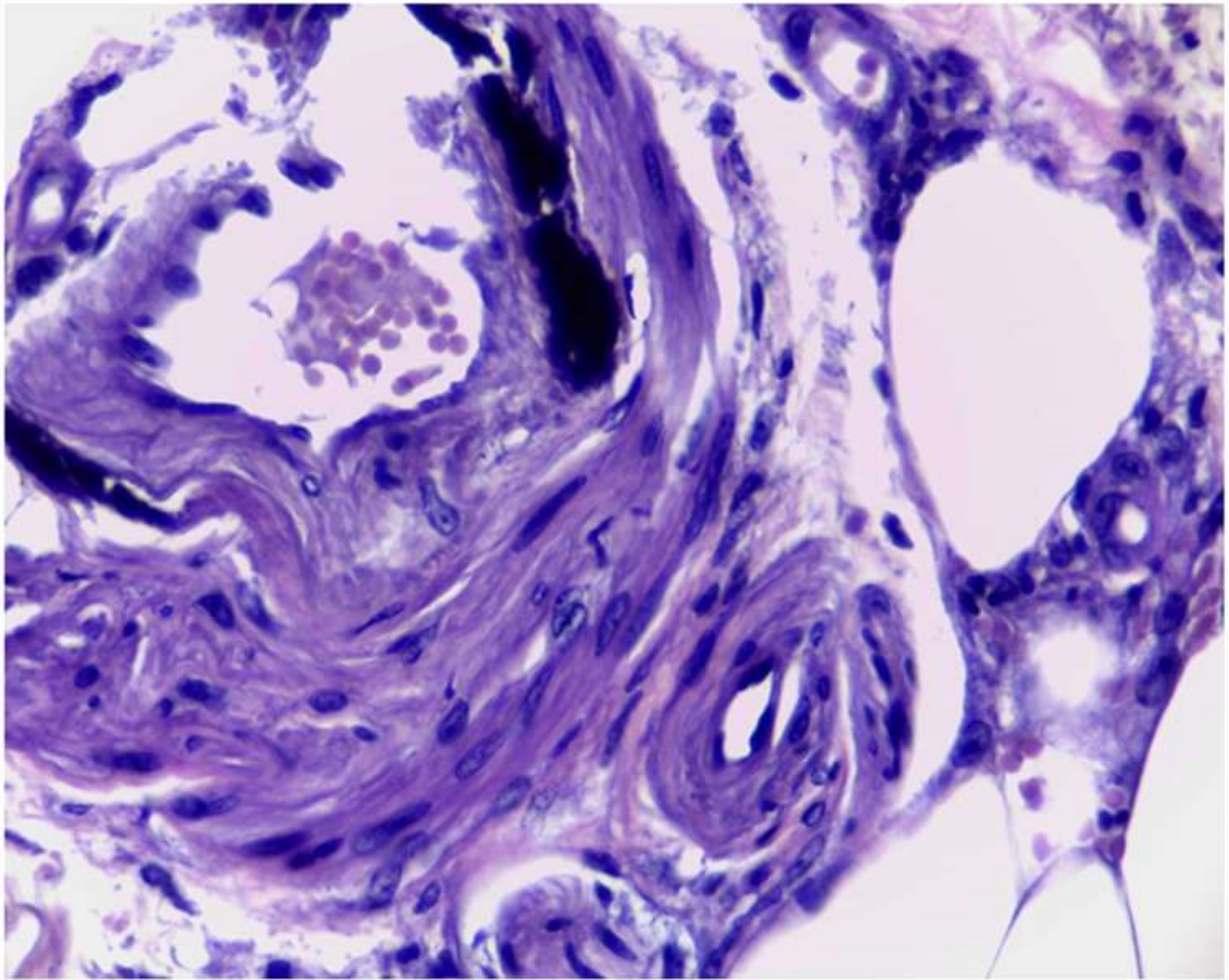


Fig. 6: En un septo del tejido celular subcutáneo se aprecian arteriolas con hiperplasia miointimal y depósitos de calcio. Hematoxilina-eosina(40x).

## REFERENCIAS

1. Fernández M, Morales E, Gutiérrez E, Polanco N, Hernández E, Mérida E. y Praga M Calcifilaxis: más allá de CKD-MBD. *Nefrología* 2017; 37(5): 501-507.
2. Jiménez-Gallo D, Ossorio-García L y Linares-Barrios M. Calcinosis cutis y calcifilaxis. *Actas dermosifiliogr* 2015; 106(10): 785-794.
3. Posada C, Feal C, Abalde M, Flórez A y De la Torre C. Calcifilaxia; serie de 8 casos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2014; 42 (4-6): 91-96.
4. Campoy MV, Ibáñez MJ, Luna A, Matamoros E, Michelena M, Maradeo R, Garritano MV, Arena G, Teberobsky M y Chiavassa AM. Calcifilaxis, a propósito de tres casos. *Arch Arg Dermatol* 2014; 64(6): 219-224.
5. Peris-Caballero JE, Palomar-Llatas F y Fornes-Pujalte B. Calcifilaxis: actualización y serie de casos. *Enferm Dermatol* 2017; 11(30): 76-80.
6. Raimondi N, Del Vecchio JJ, Ghioldi M y Uzair E. Calcifilaxis. *Medicina (B Aires)* 2017; 77: 331-333.
7. García-Lozano JA, Ocampo-Candiani J, Martínez-Cabirales SA y Garza-Rodríguez An update on calciphylaxis. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 599-608.
8. Nigwekar SU, Thadhani R y Brandenburg VM. *N Engl J Med* 2018; 378: 1704-1714.
9. Magro CM, Simman R y Jackson S. Calciphylaxis: a review. *J Am Col Certif Wound Spec* 2010; 2: 66-72.
10. Santos PW, He J, Tuffaha A y Wetmore JB. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in calcific uremic arteriolopathy. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 2247-2256.

11. Ning MS, Dahir KM, Castellanos EM y Mcgirt LY. Sodium thiosulfate in the treatment of non-uremic calciphylaxis. *J Dermatol* 2013; 40: 649-652.
12. Isoherranen K, Bouchard L y Kluger N. Benefits of intralesional injections of sodium thiosulfate in the treatment of calciphylaxis. *Int Wound J* 2017; 14(6): 955-959.
13. Domínguez-López M, Romero-Hernández I, Suarez-Carrascosa FJ, Blanco-Sánchez G, Salguero-Olid A, García-Martín F et al. Sodium thiosulphate in cutaneous necrosis by calciphylaxis treatment. 11A case report. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2016; 23(Suppl 1): A211-A212.
14. Martín-Navarro JA, Pedraza-Cezón LA, De Pablos-Martín MP, González-Monte E, Polanco-Fernández N, Gutiérrez-Sánchez MJ y Petkov-Stoyanov V. Tratamiento con tiosulfato de sodio tópico en calcifilaxia de paciente con trasplante renal activo. *Nefrología* 2016; 36(5): 579-581.