



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CASO CLÍNICO

Oxalosis y livedo reticularis

E. Jorquera-Barquero^{a,*}, M.C. Suárez-Marrero^a, F. Fernández Girón^b
y J.J. Borrero Martín^c

^a Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^c Servicio Anatomía Patológica, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

PALABRAS CLAVE

Oxalosis;
Livedo reticularis;
Vasculopatía

KEYWORDS

Oxalosis;
Livedo reticularis;
Vasculopathy

Resumen La oxalosis es una enfermedad derivada del depósito de oxalato cálcico fuera del aparato urinario. Los lugares de depósito extrarrenales más frecuentes incluyen el hueso, el miocardio, la retina, los vasos sanguíneos y la piel, lo que da lugar a las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

En la piel las alteraciones pueden deberse a la afectación de los vasos sanguíneos, lo que da lugar a la aparición de cuadros de livedo reticularis, acrocianosis, úlceras y gangrena.

Presentamos el caso de una mujer de 60 años con historia de litiasis renal recidivante, que le llevó a una insuficiencia renal terminal que requirió hemodiálisis y posteriormente diálisis peritoneal. La paciente desarrolló de forma súbita la aparición de elementos cutáneos de color rojo-violáceo, dolorosos a la palpación compatibles con livedo reticularis que evolucionaron a úlceras. La biopsia cutánea reveló una vasculopatía por oxalato.

En este artículo se describen las características de este raro proceso, su diagnóstico diferencial con la calcifilaxia y las alternativas terapéuticas.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Oxalosis and Livedo Reticularis

Abstract Oxalosis is a disease caused by the deposition of calcium oxalate in extrarenal tissues, most commonly bone, myocardium, retina, blood vessels, and skin, causing the clinical manifestations of the disease. Involvement of the blood vessels of the skin can give rise to livedo reticularis, acrocyanosis, ulcers, and gangrene. We present the case of a 60-year-old woman with a history of recurrent renal lithiasis that had led to terminal renal failure requiring hemodialysis and, subsequently, peritoneal dialysis. The patient developed tender red-violaceous skin discoloration of sudden onset, consistent with livedo reticularis; the lesions progressed to form ulcers. Skin biopsy revealed oxalate vasculopathy. In this article we describe the characteristics of this rare disorder, its differentiation from calciphylaxis, and the therapeutic options.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorroc@aedv.es (E. Jorquera-Barquero).

Introducción

La oxalosis se define como la acumulación sistémica de oxalato cálcico, sal insoluble del ácido oxálico, fuera del aparato urinario. El proceso patológico responsable de la oxalosis sistémica incluye las hiperoxalurias primarias y secundarias. Las localizaciones más proclives al depósito del oxalato son los riñones, el hueso, el miocardio, los vasos sanguíneos y la piel, lo que conduce a la aparición de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

Los hallazgos cutáneos asociados a la hiperoxaluria primaria suelen ser el resultado del depósito de oxalato en las paredes de los vasos sanguíneos, lo que lleva a la aparición de livedo reticularis, acrocianosis, ulceración y gangrena periférica. Sin embargo, las alteraciones cutáneas derivadas de la hiperoxaluria secundaria a insuficiencia renal son raras, y cuando ocurren dan como resultado el depósito extravascular del oxalato cálcico, provocando la aparición de nódulos calcificados y pápulas tipo milio.

Caso clínico

Mujer de 60 años con insuficiencia renal terminal secundaria a pielonefritis crónica litiásica en tratamiento con hemodiálisis y posterior diálisis peritoneal desde hacía 3 años. Consulta por la aparición súbita de elementos cutáneos maculosos de color rojo-violáceo localizados en las extremidades inferiores, de aspecto racimoso y muy dolorosos a la palpación (fig. 1).

Se procedió a la realización de una biopsia que mostró la existencia en las capas medias de las arteriolas de la dermis reticular e hipodermis depósitos de un material de aspecto parduzco (fig. 2 A) que eran intensamente birrefringentes bajo la luz polarizada (fig. 2 B), adoptando los cristales las clásicas espículas de las sales de oxalato (fig. 3). También existían imágenes de adiponecrosis. Con estos hallazgos histopatológicos se llegó al diagnóstico de vasculopatía por cristales de oxalato.

Revisando la historia clínica se encontró que desde los 40 años de edad la paciente había padecido episodios reiterados de litiasis renal en ambos riñones. En un estudio antiguo



Figura 1 Elementos maculosos rojo-violáceos en la superficie interna del muslo de aspecto racimoso, compatibles con livedo reticularis.

se detectó una determinación de oxalato en orina de 24 horas de 101 mg/1,73 m² (4-44 mg/1,73 m²) y en el momento de la clínica se detectaron niveles de ácido oxálico en sangre de 11,3 mg/l (< 6 mg/l). Los estudios realizados para descartar una posible calciflaxia asociada (determinación de los niveles de calcio, fósforo y arteriografías) estuvieron dentro de los límites de la normalidad. En las pruebas complementarias de extensión realizadas (electrocardiograma y ecocardiograma) no se encontró afectación cardíaca y el fondo de ojo no mostró la presencia de depósitos retinianos.

El cuadro clínico empeoró de forma gradual, con un mayor desarrollo de elementos de livedo reticularis en todas las extremidades, apareciendo necrosis en los pulpejos del segundo y tercer dedo de la mano derecha, necrosis en el área del talón derecho y en las nalgas. De forma aguda desarrolló dolor abdominal intenso y vómitos con hipotensión refractaria, lo que condujo al fallecimiento de la paciente.

Discusión

La existencia de un cuadro de insuficiencia renal terminal, historia de litiasis y la aparición de un cuadro de livedo reticularis deben poner en alerta al clínico para valorar el diagnóstico de una hiperoxaluria¹.

La hiperoxaluria se clasifica como primaria o secundaria (tabla 1). Entre las hiperoxalurias primarias se diferencian varios subtipos que derivan de una alteración genética de tipo autosómico recesivo y que se diferencian entre sí en función de un déficit enzimático existente en las células hepáticas. La hiperoxaluria primaria tipo 1 es la más frecuente. Está causada por una deficiencia de la enzima peroxisomal hepática dependiente de piridoxina, alanina: glioxilato aminotransferasa. El gen que codifica esta proteína está localizado en el cromosoma 2q37.3 y se compone de 11 exones. Hasta la fecha se han descrito hasta 30 mutaciones. La tipo 2 está causada por un déficit en glioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa, una enzima citosólica. La tipo 3 está ligada a una enzima codificada por las mitocondrias. Es probable que existan otras alteraciones aún por dilucidar^{2,3}. La hiperoxaluria secundaria aparece cuando existe demasiada ingesta de oxalato y puede encontrarse en el contexto de otros procesos, entre los que se incluye la propia hemodiálisis⁴. Ya que el oxalato solo es excretado por los riñones, el fracaso renal de cualquier origen que lleve a la hemodiálisis puede provocar la saturación de la sal oxálica en los tejidos, pero siempre en una menor extensión que en las hiperoxalurias primarias. En primer lugar, el exceso

Tabla 1 Tipos de hiperoxalurias

Hiperoxalurias Primarias	<ul style="list-style-type: none"> Hiperoxaluria primaria tipo 1 (Déficit de alanina: glioxilato aminotransferasa). Hiperoxaluria primaria tipo 2 (Déficit de glioxilato reductasa/ hidroxipiruvato reductasa). Hiperoxaluria primaria tipo 3 (Ligado a una enzima mitocondrial aún por dilucidar).
Hiperoxalurias Secundarias	

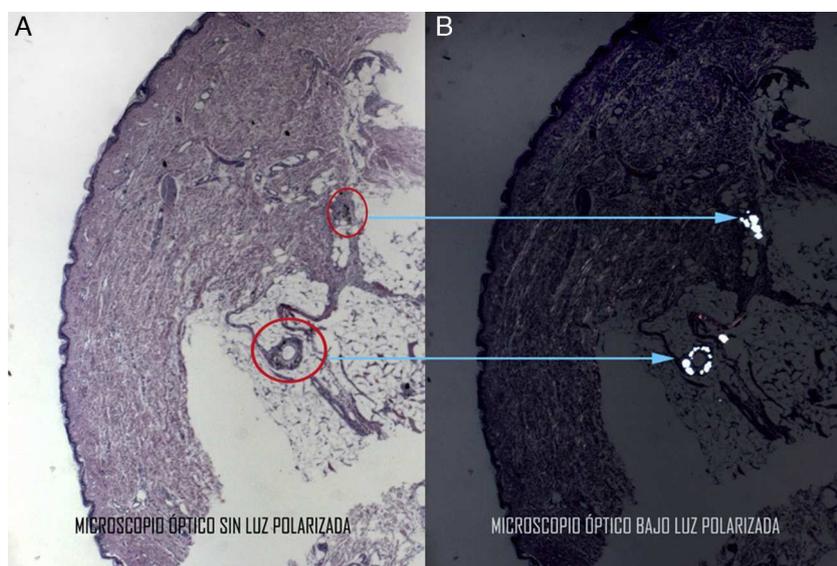


Figura 2 A. Depósito de material amorfo en las capas medias de las arteriolas situadas en la hipodermis (hematoxilina-eosina $\times 37,5$). B. Demostración de la intensa birrefringencia del material localizado en arteriolas (hematoxilina-eosina $\times 37,5$).

de oxalato precipita como oxalato cálcico en los riñones y después en otros tejidos. Se ha querido demostrar que las litiasis renales derivadas de las hiperoxalurias primarias adoptan imágenes diferentes a las litiasis comunes (superficie lisa blanquecina, corte desorganizado, oxalato cálcico monohidrato casi puro)⁵.

Las manifestaciones cutáneas de las hiperoxalurias no son frecuentes y son escasas las publicadas en la literatura⁶⁻¹⁰. La mayoría de las lesiones cutáneas de las hiperoxalurias primarias proceden de las complicaciones vasculares derivadas del depósito de oxalato en las paredes de los vasos arteriales, lo que lleva a la aparición de livedo, acrocianosis y a la gangrena, mientras que en la hiperoxaluria secundaria aparecen leves signos cutáneos derivados del depósito extravascular causando la aparición de pápulas o nódulos acrales o faciales¹¹.

Llama la atención la elevada edad de la paciente en el momento del diagnóstico. Por lo general las hiperoxalurias primarias suelen tener un inicio precoz (7-13 años);



Figura 3 Con la birrefringencia se observan los característicos cristales espiculados del oxalato cálcico (luz polarizada $\times 300$).

sin embargo, existen casos como este de aparición en la sexta década de la vida. A causa de su rareza la mayoría de los hallazgos se establecen entre los 24-33 años, cuando gran parte de ellos están en estado de insuficiencia renal terminal. El diagnóstico de estos procesos supone un auténtico reto para el clínico¹², los niveles de oxalato elevados en orina de 24 horas, del L-glicerato o del índice oxalato/creatinina apoyan este proceso. Sin embargo, estos estudios son poco útiles una vez que se produce la anuria. En los casos sospechosos se pueden medir los niveles séricos de oxalato (en nuestra paciente francamente elevados) y ante ello se puede realizar una biopsia hepática y estudios genéticos que en nuestro caso no llegaron a realizarse por su rápido deterioro y fallecimiento. En cuanto a este hecho, se sospecha que la paciente presentada falleció por una isquemia mesentérica aguda que está descrita como causa de muerte frecuente en las hiperoxalurias primarias¹³.

El principal diagnóstico diferencial se debe establecer con la calcifilaxis. La calcifilaxis se presenta en la clínica de forma parecida a la de nuestra paciente, pero suele verse en aquellos sometidos a hemodiálisis de larga duración, alteraciones en el cociente calcio/fósforo y alteraciones en los niveles de parathormona, así como datos radiológicos e histopatológicos con depósitos basofílicos de calcio y calcificación de tejidos blandos¹⁴.

El tratamiento de la hiperoxaluria depende de la causa. En los pacientes con función renal conservada se puede administrar piridoxina oral, ya que puede incrementar los niveles de actividad de la enzima hepática deficiente, puesto que actúa como un cofactor. Una vez producido el fracaso renal el único tratamiento eficaz será el doble trasplante hepático/renal. El hígado debe ser trasplantado al unísono, dado que es ahí donde radica el problema enzimático. La diálisis convencional no es adecuada en estos pacientes, ya que no consigue mejorar los excesos de oxalato sintetizados en el hígado. Hay que recalcar que en este caso la eliminación del oxalato por hemodiálisis supera al

conseguido por la diálisis peritoneal¹⁵, lo que podría explicar el desencadenamiento de la clínica cutánea al encontrarse la paciente en esta modalidad.

Como conclusiones finales presentamos el caso de una paciente de 60 años, con historia de litiasis renal recidivante e insuficiencia renal terminal, que tras iniciar un programa de diálisis peritoneal desarrolló un cuadro de livedo reticularis y necrosis cutánea, cuyo estudio histopatológico permitió descubrir la existencia de depósitos de oxalato cálcico en las paredes arteriales, lo que apoya el diagnóstico de una hiperoxaluria primaria de base. Tras este hallazgo la paciente se deterioró con rapidez, falleciendo a los pocos meses, sin poderse confirmar mediante estudios genéticos ni biopsia hepática qué tipo de hiperoxaluria primaria padecía.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Duval A, Pouchot J. Livedo. De la physiopathologie au diagnostic. *Rev Med Intern.* 2008;29:380-92.
- Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P. Primary hiperoxaluria. *Int J Nephrol.* 2011;2011:864580.
- Leumann E, Hoppe B. The primary hiperoxalurias. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1986-93.
- Cochat P. Primary hiperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 1999;55:2533-47.
- Daudon M, Jungers P. Peculiar morphology of stones in primary hiperoxaluria. *N Engl J Med.* 2008;359:100-2.
- O'Reilly MA, Meadows KP, Egan CA. Necrotizing livedo reticularis. *Arch Dermatol.* 2001;137:957.
- Bogle MA, Teller CF, Tschen JA, Smith CA, Wang A. Primary hiperoxaluria in a 27-year-old woman. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:725-8.
- Spiers EM, Sanders DY, Omura EF. Clinical and histologic features of primary oxalosis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:952-6.
- Blackmon JA, Jeffy BG, Malone JC, Knable Jr AL. Oxalosis involving the skin. Case report and literature review. *Arch Dermatol.* 2011;147:1302-5.
- Takenaka H, Yasuno H, Fukuda T, Ono T, Kishimoto S. Widespread cutaneous oxalosis in a patient with primary hiperoxaluria. *Br J Dermatol.* 2003;149:1075.
- Ohtake N, Uchiyama H, Furue M, Tamaki K. Secondary cutaneous oxalosis: Cutaneous deposition of calcium oxalate dihydrate after long-term hemodialysis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:368-72.
- Milliner DS. The primary hiperoxalurias: an algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol.* 2005;5:154-60.
- Johnson JS, Short AK, Hutchinson A, Parrott NR, Roberts ISD. Small intestinal infarction: a fatal complication of systemic oxalosis. *J Clin Pathol.* 2000;53:720-1.
- Strippoli D, Simonetti V, Russo G, Motolese A. Calciphylaxis: a case report. *Dermatol Ther.* 2008;21:S26-8.
- Hoppe B, Graf D, Offner G, Latta K, Byrd DJ, Michalk D, et al. Oxalate elimination via hemodialysis or peritoneal dialysis in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1996;10:488-92.