

Calcificaciones pulmonares metastásicas, 3 casos clínicos

LORENA NORIEGA A.¹, ERIC GUEVARA R.¹,
ILEANA SALDAÑA² y MÓNICA MAYELA CH.³

Metastatic pulmonary calcifications. Three clinical cases

Metastatic pulmonary calcifications refer to a metabolic disease, characterized by calcium deposits in healthy lung tissue. The etiology is broad and includes malignant and benign diseases, the kidney failure being the most frequent cause. It is a condition, which, despite being frequent, is usually underdiagnosed, because it presents few or no symptoms. We present three clinical cases associated with pre- and post-transplant kidney disease.

Key words: *Metastatic pulmonary calcification, kidney failure, kidney transplantation.*

Resumen

Las calcificaciones pulmonares metastásicas, hacen referencia a una enfermedad metabólica, caracterizada por depósitos de calcio en tejido pulmonar sano. La etiología es amplia e incluye enfermedades malignas y benignas, siendo la falla renal la causa más frecuente. Es una condición, que, a pesar de ser frecuente, suele ser subdiagnosticada, por presentar pocos o ningún síntoma. Presentamos tres casos clínicos asociados a enfermedad renal crónica, pre y post trasplante.

Palabras clave: *Calcificación pulmonar metastásica, falla renal, trasplante renal.*

Introducción

Las calcificaciones pulmonares corresponden a una enfermedad metabólica caracterizada por depósitos de calcio en el tejido pulmonar, y pueden ser de dos tipos, la calcificación metastásica que corresponde a depósito de calcio en tejido pulmonar normal, o la calcificación distrófica, cuando el depósito es sobre tejido pulmonar dañado o lesionado¹. Esta condición se asocia a múltiples enfermedades, tanto malignas como benignas, siendo la asociación con la insuficiencia renal crónica, una de las causas más comunes². Se ha encontrado hasta en un 60 a 75% en tejido histopatológico de autopsia de pacientes con falla renal en hemodiálisis, y generalmente está asociado al hiperparatiroidismo secundario^{1,3}. Es

una condición que suele ser subdiagnosticada por cursar asintomática, y la sensibilidad de la radiografía de tórax puede ser baja para su detección⁴.

Presentamos tres casos clínicos de calcificación pulmonar metastásica asociados a falla renal crónica.

Caso 1

Mujer de 54 años que consulta por tos y disnea de moderados a mínimos esfuerzos. Tiene antecedentes de lupus eritematoso sistémico desde hace más de 20 años, e insuficiencia renal crónica, trasplantada en 2013, recibe tratamiento con micofenolato mofetilo y tacrolimus. El examen físico y pulmonar es normal. En la radio-

¹ Especialista en Medicina Interna y Neumología.

² Especialista en Neumología.

³ Especialista en patología, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid de la Caja de Seguro Social, Ciudad de Panamá, Panamá.

grafía de tórax se observa microcalcificaciones dispersas en el tejido pulmonar (Figura 1A). En la tomografía computarizada de tórax se visualizan áreas de aumento de densidad, calcificaciones puntiformes, áreas de vidrio despolido dispersas, bilaterales (Figura 2A).

Las pruebas de función pulmonar mostraron: volúmenes pulmonares con capacidad pulmonar total normal (TLC): 96% teórico, VEF₁/CVF: 0,75, VEF₁: 57% teórico, CVF: 63% teórico y capacidad residual funcional (CRF): 127% teórico, con resistencias aumentadas (261 cm H₂O/L/s), lo cual corresponde a un patrón obstructivo. En la prueba de marcha de 6 minutos, caminó 435 metros, equivalente al 80% del predicho, sin desaturación durante la prueba.

Se realizó broncoscopia, donde no se observaron lesiones endobronquiales, el lavado bronquioloalveolar fue negativo para células malignas o infecciones. Se realizó biopsia transbronquial, por técnica de criobiopsia, en la Figura 3 se muestran los hallazgos de tejido pulmonar con focos de depósito cálcico granular fino en las paredes alveolares, asociado a glóbulo de hueso laminar en el intersticio. En el estudio de laboratorio, se confirma niveles séricos elevados de parathormona (250 pg/ml, valores normales 15-65 pg/ml).

Caso 2

Mujer de 17 años, con falla renal crónica en hemodiálisis desde los 13 años, sin síntomas respiratorios, que acude para evaluación preoperatoria para trasplante renal. Antecedentes de asma bronquial desde los 5 años en tratamiento con antileucotrienos, historia de tromboembolismo pulmonar resuelto hace 4 años. El examen físico y pulmonar es normal.

En las pruebas de función pulmonar se encontró: VEF₁/CVF: 0,83, VEF₁: 89% teórico, CVF: 98% teórico, TLC: 101% teórico, CRF: 104% teórico, resistencia vía aérea: 160 cmH₂O/L/seg. Se realiza broncoscopia sin encontrarse lesiones endobronquiales, lavado bronquioloalveolar negativo para células malignas o infecciones. Laboratorios: Anticuerpos antinucleares y anti DNA negativos, complemento C3 y C4 normales, ANCA's negativos.

En la radiografía de tórax se observa una imagen radiopaca que impresiona calcificada en campo pulmonar derecho, hacia el tercio superior (Figura 1B) y en la tomografía de tórax (Figuras 2B y C) opacidades de ocupación alveolar calcificadas típicas, por lo que se concluye el diagnóstico de calcificación pulmonar metastásica secundaria a falla renal.

Caso 3

Mujer de 38 años, con antecedente de lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica, con falla renal crónica en hemodiálisis de 5 años de evolución, que acude a evaluación preoperatoria para trasplante renal. Niega antecedente de neumo-patía crónica y niega síntomas respiratorios, con examen físico pulmonar normal.

En las pruebas de función pulmonar se documentó obstrucción moderada: VEF₁/CVF: 0,95, CVF: 63% teórico, VEF₁: 60% teórico con cambio significativo post-broncodilatador: 29%, con reversibilidad en la vía área pequeña de 54%, y FeNO: 37 ppb.

En los estudios de imágenes (Figura 1C) se observa zona radiopaca en tercio inferior del campo pulmonar derecho, sobre el diafragma, y en la tomografía del tórax (Figura 2D) se observa zona



Figura 1. Radiografías de tórax de tres pacientes con calcificaciones pulmonares metastásicas. **Imagen A:** caso 1, microcalcificaciones dispersas en el campo pulmonar derecho. **Imagen B:** caso 2, radiopacidades en campo pulmonar derecho. **Imagen C:** caso 3, radiopacidades basales bilaterales.

calcificada basal derecha. Se realiza broncoscopia con obtención de tejido por técnica de criobiopsia: Tejido alveolar con arquitectura histológica con-

servada y foco de calcificación aislada (Figura 3). Compatible con sospecha de calcificación pulmonar asociada a enfermedad renal crónica.

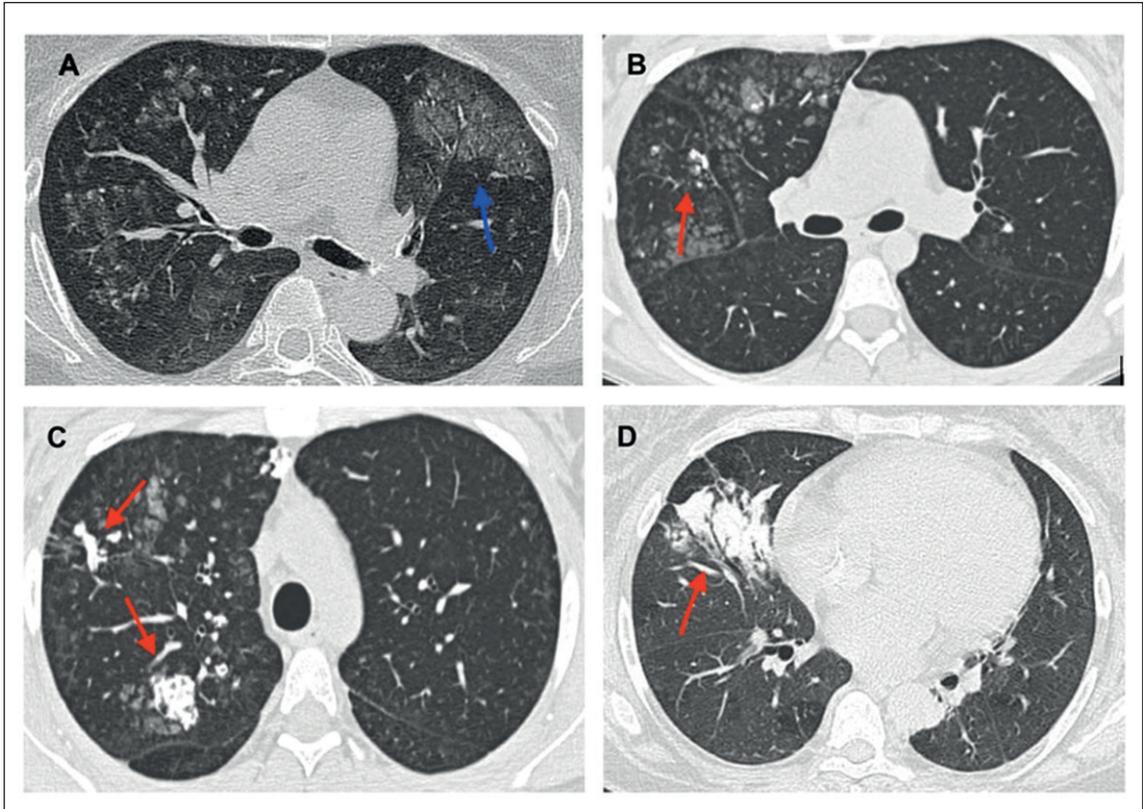


Figura 2. Tomografía computarizada de tórax de alta resolución de los tres pacientes con calcificaciones pulmonares metastásicas. **Imagen A:** caso 1, áreas de aumento de densidad, calcificaciones puntiformes, áreas de vidrio despolido dispersas (flecha azul). **Imágenes B y C:** caso 2, zonas de aumento de densidad calcificadas. **Imagen D:** caso 3, zona de aumento de densidad, calcificada en base pulmonar derecha.

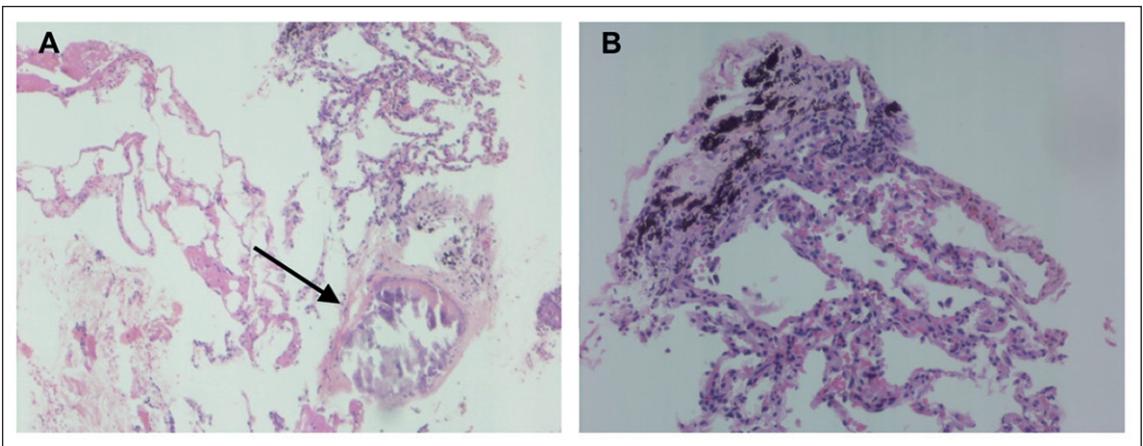


Figura 3. A y B: Tejido pulmonar producto de criobiopsia, compuesto de tabiques alveolares con focos de depósito cálcico granular fino en paredes alveolares, con osificación ovoide compuesta por hueso laminar que ensancha el intersticio asociado a calcificación periférica finamente granular en la pared alveolar (flecha). El parénquima pulmonar acompañante sin evidencia de enfermedad granulomatosa, fibrosis u otra lesión.

Discusión

Etiología

Las calcificaciones pulmonares metastásicas tienen múltiples etiologías que pueden ser benignas como: insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, la más común; trasplante hepático, hiperparatiroidismo primario, administración exógena de calcio y vitamina D, osteopetrosis, enfermedad de Paget. También causas malignas como: carcinoma de paratiroides, mieloma múltiple, linfoma, leucemia, carcinoma escamoso de hipofaringe, sarcoma sinovial, carcinoma de mama y coriocarcinoma^{2,4}.

Las calcificaciones están relacionadas con el producto calcio-fósforo sérico crónicamente elevado, y las sales de calcio se depositan principalmente en las paredes alveolares, ocasionalmente en la pared bronquial, venas y arterias pulmonares. Preferentemente en tejidos con algún grado de alcalinidad, por lo tanto, el ápice pulmonar, donde hay una mayor relación ventilación/perfusión y por lo tanto, mayor PaO₂, menos PaCO₂ y un pH más elevado, es más comúnmente afectado, que la base del pulmón^{3,4}.

En pacientes con enfermedad renal crónica, hay varios factores que parecen contribuir con la elevación del producto calcio-fósforo: el hiperparatiroidismo secundario, como se documenta en el caso 1, y la acidosis en la falla renal intermitente, que aumentan la resorción ósea de calcio y fósforo, la alcalosis intermitente que acompaña a cada sesión de hemodiálisis, y la disminución de la filtración glomerular de fosfato, también contribuyen al aumento del producto calcio-fósforo en la sangre^{1,5}.

Manifestaciones clínicas

Suele ser una entidad asintomática, cuando presenta síntomas, la disnea desde mínimos a grandes esfuerzos y tos crónica no productiva, son los más frecuentes^{1,6}. No suele existir correlación entre los síntomas y la extensión de las calcificaciones pulmonares.^{1,7} En raras ocasiones, se pueden presentar casos severos con hipoxemia, falla respiratoria y muerte.^{8,9,10} Los casos 1 y 3 presentados, cursaban con disnea como síntoma principal, sin embargo, el caso 2 fue asintomático.

Función pulmonar

Los hallazgos de las pruebas de función pulmonar pueden ser normales. Debido a que los tabiques alveolares están involucrados de manera difusa, la capacidad de difusión de monóxido de carbono suele estar disminuida, y los cambios

anatómicos, debidos a depósitos de calcio, pueden dar alteraciones en los volúmenes pulmonares con patrón restrictivo. La capacidad vital se ha correlacionado inversamente con la gravedad histológica de la calcificación^{1,11}. El caso 1 presentaba un patrón principalmente obstructivo, con aumento de resistencia de la vía aérea. En el caso 2, aumento de la resistencia de la vía aérea, pero el resto de los volúmenes pulmonares estaban normales. No se pudo realizar DLCO en ninguno de los casos, por falta de disponibilidad del mismo.

Estudio de imágenes

La radiografía simple o convencional del tórax es de poca utilidad, suelen ser normales o muestran opacidades confluentes o en parches del espacio aéreo, que simulan un proceso infeccioso o edema pulmonar. La estabilidad de estos infiltrados pulmonares, a diferencia de los procesos asociados a infecciones, y la ausencia de respuesta al tratamiento, tienen valor en el diagnóstico, pero debe excluirse siempre la infección, por ser pacientes inmunosuprimidos, en la mayoría de los casos^{1,12,13}.

La tomografía de tórax de alta resolución es mucho más sensible para detección de pequeñas cantidades de calcificación, corroborando el diagnóstico y evitando así la necesidad de una biopsia pulmonar. Las alteraciones son más evidentes en los campos pulmonares superiores, y se han descrito tres patrones: múltiples nódulos calcificados de distribución difusa o localizada en lóbulos superiores, áreas parcheadas de opacidad o consolidación en vidrio deslustrado, y consolidación parenquimatosa predominantemente lobar.^{1,14,15}

En los casos 1 y 2, se observaron principalmente microcalcificaciones y áreas de vidrio despulido y consolidaciones calcificadas difusas. Mientras que en el caso 3, se observaron opacidades con densidad cálcica localizadas en el lóbulo superior derecho, en el lóbulo inferior derecho y en la base pulmonar izquierda.

La resonancia magnética de pulmón también es útil para la caracterización de la acumulación de calcio causada por un trastorno metabólico, aunque la imagen nuclear con tecnecio-99m-difosfonato de metileno (Tc99m-MDP) es un método de diagnóstico más específico y menos costoso^{1,16}.

Histopatología

En la histopatología lo que suele observarse son depósitos de calcio en los espacios alveolares y tejido óseo en el intersticio pulmonar, en un tejido pulmonar que por lo demás es sano^{3,17,18}.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con la sospecha clínica, en un paciente de riesgo, con la presencia de calcificaciones pulmonares demostradas en la tomografía de tórax de alta resolución u otro método de medicina nuclear, o tejido histopatológico, donde se observan depósitos de calcio en la submucosa, como el caso 3^{14,15,16}. También contribuye al diagnóstico, valores elevados de hormona paratiroidea sérica, como se observa en el caso 1 presentado.

Tratamiento y evolución

El tratamiento va dirigido a normalizar las concentraciones de calcio y fósforo, uso de quelantes de folatos libres de calcio, ajuste en la diálisis, uso de bifosfonatos, paratiroidectomía y trasplante renal. Las lesiones son irreversibles y el tratamiento va dirigido a evitar su progresión y/o a brindar soporte respiratorio en casos avanzados^{1,2,4,16,19}.

Los tres casos presentados corresponden a pacientes con falla renal crónica, con hallazgos tomográficos típicos y la demostración histopatológica en uno de los casos.

Conclusión

La calcificación pulmonar metastásica suele ser una condición frecuente en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, con frecuencia es subdiagnosticada, ya que es asintomática en muchos casos. Una vez que se producen depósitos de calcio en el pulmón, es irreversible, por lo que debemos estar atentos en el seguimiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica, y tener dentro de nuestro diagnóstico diferencial esta entidad al momento de su evaluación.

Referencias

- 1.- BELÉM LC, ZANETTI G, SOUZA AS JR, HOCHHEGGER B, GUIMARÃES MD, NOBRE LF, et al. Metastatic pulmonary calcification: state-of-the-art review focused on imaging findings. *Respir Med.* 2014; 108 (5): 668-76.
- 2.- PUY MC, RODRÍGUEZ-ARIAS JM, CASAN P. Calcificaciones pulmonares asociadas a insuficiencia renal crónica. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43 (6): 349-51.
- 3.- CHAN ED, MORALES DV, WELSH CH, MCDERMOTT MT, SCHWARZ MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (12): 1654-69.
- 4.- ALKAN O, TOKMAK N, DEMIR S, YILDIRIM T. Metastatic pulmonary calcification in a patient with chronic renal failure. *J Radiol Case Rep.* 2009; 3 (4): 14-7.
- 5.- DI LEO C, GALLIENI M, BESTETTI A, TAGLIABUE L, COZZOLINO M, CARPANI P, et al. Cardiac and pulmonary calcification in a hemodialysis patient: partial regression 4 years after parathyroidectomy. *Clin Nephrol.* 2003; 59 (1): 59-63.
- 6.- TEH SP, NG YL, YII CAA, CHOONG HLL, WONG J. Metastatic pulmonary calcification: Experience from a single center in Singapore. *Hemodial Int.* 2018; 22 (4): E63-E67.
- 7.- BENDAYAN D, BARZIV Y, KRAMER MR. Pulmonary calcifications: a review. *Respir Med.* 2000; 94 (3): 190-3.
- 8.- TANIWAKI M, KAWAMOTO K, YAMASAKI M, FUNAISHI K, MATSUMOTO Y, MATSUMOTO N, et al. Severe metastatic pulmonary calcification. *Am J Med.* 2019; 132 (10): e733-e734.
- 9.- MERT M, UZUNCAN FB, AYDIN MM, KOCABAY G, ORTAKOYLU A. A hyperparathyroid case with pulmonary edema: can hypercalcemia trigger pulmonary edema? *Am J Emerg Med.* 2012; 30 (3): 512.e1-3.
- 10.- JIA Y, WANG L, YANG G, MAO G, CHENG Y, CAO Y. Primary hyperparathyroidism characterized by diffuse homogeneous metastatic pulmonary calcification: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (44): e13107.
- 11.- MARCHIORI E, MÜLLER NL, SOUZA AS JR, ESCUISSATO DL, GASPARETTO EL, DE CERQUEIRA EM. Unusual manifestations of metastatic pulmonary calcification: high-resolution CT and pathological findings. *J Thorac Imaging.* 2005; 20 (2): 66-70.
- 12.- SANDERS C, FRANK MS, ROSTAND SG, RUTSKY EA, BARNES GT, FRASER RG. Metastatic calcification of the heart and lungs in end-stage renal disease: detection and quantification by dual-energy digital chest radiography. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149 (5): 881-7.
- 13.- CHUNG MJ, LEE KS, FRANQUET T, MÜLLER NL, HAN J, KWON OJ. Metabolic lung disease: imaging and histopathologic findings. *Eur J Radiol.* 2005; 54 (2): 233-45.
- 14.- RAJU S, GHOSH S, MEHTA AC. Chest CT signs in pulmonary disease: A pictorial review. *Chest.* 2017; 151 (6): 1356-74.
- 15.- KUHLMAN JE, REN H, HUTCHINS GM, FISHMAN EK. Fulminant pulmonary calcification complicating renal transplantation: CT demonstration. *Radiology* 1989; 173 (2): 459-60.
- 16.- TAGUCHI Y, FUYUNO G, SHIOYA S, YANAGIMACHI N, KATO H, MATSUYAMA S, et al. MR appearance of pulmonary metastatic calcification. *J Comput Assist Tomogr.* 1996; 20 (1): 38-41.
- 17.- CHAN ED, MORALES DV, WELSH CH, MCDERMOTT MT, SCHWARZ MI. Calcium deposition with

- or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (12): 1654-69. ELIMINAR: Repite la referencia número 3.
- 18.- SPENCER'S PATHOLOGY OF THE LUNG. PHILLIP HASLETON, DOUGLAS FLIEDER. Cambridge University Press 6^{ta} edition 2014-Pulmonary Pathology. Dani S Zander. Carol F. Farver. Elsevier Second Edition 2018. Foundations in Diagnostic Pathology.
- 19.- MCLACHLAN MS, WALLACE M, SENEVIRATNE C. Pulmonary calcification in renal failure. Report of three cases. *Br J Radiol.* 1968; 41: 99-106.
- 20.- VEGA J, GOECKE H, VALENZUELA H, SANTAMARINA M. Calcificaciones pulmonares metastásicas en un trasplantado renal con un injerto con función renal adecuada: Caso clínico. *Rev Med Chil.* 2013; 141 (12): 1589-53.

Correspondencia a:
Dra. Lorena Noriega Aguirre
Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias M. de la Caja
de Seguro Social. Ciudad de Panamá, Panamá.
Email: lnoriega@gmail.com