

# Calcificaciones metastásicas pulmonares en un paciente con transplante renal. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Oscar Vallejo Giraldo, MD\*

Eduardo Higuera Escalante, MD\*\*

## Resumen

Las calcificaciones pulmonares se dividen en metastásicas, dis-tróficas e idiopáticas. Representan un aspecto importante en la diferenciación de las imágenes nodulares torácicas; con frecuencia se identifican imágenes poco específicas en la radiología simple. Por esta razón es necesario realizar una escanografía de tórax en donde se identifican claramente las calcificaciones nodulares metastásicas, siendo el examen de elección para su diagnóstico; sin embargo, no hay que desconocer que en algunos casos especiales se requiere la ayuda de un estudio de medicina nuclear con tecnecio 99. El caso presentado evidencia cómo un paciente asintomático que no requiere ningún manejo médico puede llegar a representar un desafío diagnóstico que nos lleva a una mejor comprensión de las calcificaciones pulmonares en cuanto a su origen, fisiopatología, diagnóstico, pronóstico y manejo, estableciéndose así una visión global de los procesos que producen calcificaciones pulmonares. [Vallejo O, Higuera E. *Calcificaciones metastásicas pulmonares en un paciente con transplante renal. Presentación de un caso y revisión de la literatura. MedUNAB 2006; 9:183-188*].

**Palabras clave:** Calcificaciones metastásicas pulmonares, Transplante renal, Osteodistrofia renal, Hiperparatiroidismo secundario.

## Summary

Pulmonary calcifications are divided in metastatic, dystrophic and idiopathic; they represent an important aspect in the differentiation of the nodular imaging, frequently we identify images with little specificity in simple chest radiology, requiring the accomplishment of the TAC of thorax for the correct interpretation. Settling down chest examination like the gold standard, in some special cases the aid of the nuclear medicine is needed with technetium 99 scintigraphy. Case presentation evidence an asymptomatic patient does not require any medical treatment and can get to represent a diagnostic challenge. It takes a best comprehension of the pulmonary calcifications about the origin, physiopathology, diagnoses, prognosis and treatment, forming a global vision of the processes that produce pulmonary calcifications. [Vallejo O, Higuera E. *Pulmonary calcifications in a kidney transplant patient. Case presentation and review. MedUNAB 2006; 9:183-188*].

**Key words:** Pulmonary calcifications, Kidney transplant, Kidney osteodistrophy renal, Secondary hyperparathyroidism.

\* Residente, Especialización en Radiología e Imágenes Diagnósticas, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

\*\* Profesor Asociado, Facultad de Medicina; Especialización en Radiología e Imágenes Diagnósticas, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Vallejo, Centro Médico Carlos Ardila Lülle, piso 5, módulo 15, Urbanización El Bosque, Bucaramanga, Colombia.  
E-mail: oscarvallejo@hotmail.com

Artículo recibido: 16 de junio de 2006; aceptado: 29 de julio de 2006.

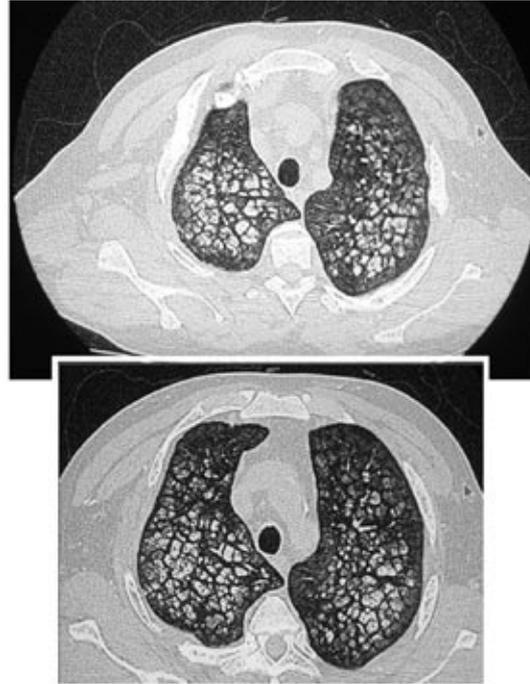
Las calcificaciones pulmonares se presentan en un gran número de entidades tanto regionales como sistémicas. Los síntomas no son específicos y el paciente puede estar desde completamente asintomático hasta en falla respiratoria severa de acuerdo a la patología de las lesiones.<sup>1</sup> En este artículo se presenta el caso de un paciente asintomático, con antecedentes de falla renal terminal, que fue transplantado con éxito ocho años antes de la toma de una radiografía de tórax en la que se observaron infiltrados nodulares difusos bilaterales sin calcificaciones. Se revisan las características de las imágenes que se tomaron en su estudio y se presentan las estrategias de diagnóstico posibles para este tipo de circunstancias.

## Presentación del caso

Un hombre de 51 años, procedente del área rural, asiste al servicio de imaginología para la realización de una radiografía de tórax. En el momento del examen refiere encontrarse asintomático aunque presenta disnea leve luego de grandes esfuerzos, como caminar durante varias horas. Como antecedentes de importancia se le practicó trasplante renal hace ocho años por insuficiencia renal crónica terminal; el paciente estuvo en el programa de



**Figura 1.** Radiografía de tórax posteroanterior y lateral en la cual se observan infiltrados alveolares nodulares bilaterales periféricos hacia los ápices e hilos pulmonares.



**Figura 2.** Tomografía torácica, región apical (A) y media (B). Se aprecian múltiples nódulo calcificados en ambos campos pulmonares.

hemodiálisis por más de 6 años, desarrollando signos de osteodistrofia renal de alto recambio, tratado con calcitriol, carbonato de calcio, dieta y, posterior, paratiroidectomía subtotal dos años antes del trasplante. Actualmente en tratamiento con azatriopina, calcitriol, calcio, prednisona y ciclosporina.

Se le realizó la radiografía de tórax de la figura 1. En esta se observan múltiples nódulos mal definidos localizados en ambos hemotórax, con preferencia por los lóbulos superiores y medio; las bases pulmonares no se encuentran comprometidas y no se observan imágenes que sugieran calcificación. En la escanografía de tórax se demuestran que estos nódulos se encuentran calcificados (figura 2).

## Discusión

Con los hallazgos iniciales en la radiografía de tórax se debe realizar diagnóstico diferencial con neumonía, edema agudo pulmonar, o cualquier entidad que produzca infiltrados nodulares difusos.<sup>2, 3</sup> Con las características clínicas y el estado del paciente es posible descartar la presencia de procesos agudos, especialmente infecciosos. Dado que el paciente tiene el antecedente de enfermedad renal terminal y trasplante renal, manejado con múltiples medicamentos, como antibióticos e inmunosupresores, inicialmente se debe sospechar neumonitis causada por medicamentos (figura 3);<sup>4, 5</sup> con este hallazgo en la radiografía de tórax y la clínica del paciente, se podría considerar este diagnóstico,



Figura 3. Imagen de tórax en AP en las que se encuentran múltiples infiltrados nodulares homogéneos en ambos campos pulmonares correspondientes a neumonitis por ciclofosfamida.

Muchos de los pacientes con neumonitis producida por medicamentos son asintomáticos. En la radiografía de tórax se encuentran infiltrados nodulares difusos, bilaterales y asimétricos, con una distribución más central, sumado al antecedente de tratamiento con medicamentos que producen toxicidad pulmonar, como es el caso de la ciclosporina, lo que hace que esta entidad se sospeche en un principio.<sup>6</sup> Como siguiente paso se realizó una tomografía computarizada pulmonar, en la cual se observaron múltiples nódulos calcificados localizados en los lóbulos medios y los ápices pulmonares, patrón que no corresponde a una neumonitis medicamentosa, para la cual no se observan calcificaciones en la tomografía, y, aunque existe un patrón nodular difuso, éste es más homogéneo, de localización hacia la periferia y que afecta las bases pulmonares.<sup>7</sup>

Con el importante hallazgo en la tomografía el caso toma otro rumbo, el estudio de las calcificaciones pulmonares. En este caso no se observaron calcificaciones en la radiografía inicial, hecho que no es de sorprender, pues calcificaciones difusas generalmente no se visualizan en la radiografía de tórax.<sup>1,8</sup> Por su baja densidad, se requiere de un kilovoltaje diferente que impediría la visualización de las otras estructuras del tórax. Las patologías con calcificaciones pulmonares parenquimatosas difusas son diversas; entre estas están procesos infecciosos como histoplasmosis o neumonía por varicela zoster, silicosis, amiloidosis, calcificaciones metastásicas renales, hemosiderosis, embolismo graso, microlitiasis alveolar, enfermedades malignas metastásicas como osteosarcoma, condrosarcoma o adenocarcinomas, entre otros (tabla 1).

Ya en el contexto clínico, se encontró un paciente asintomático con antecedente de enfermedad renal crónica, en quien la primera causa de calcificaciones pulmonares es la calcificación metastásica pulmonar. Este paciente no

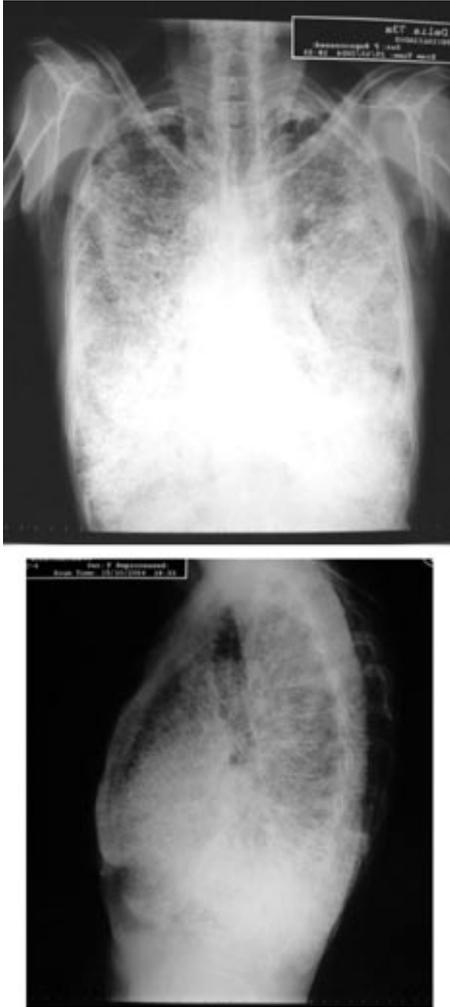
Tabla 1. Clasificación de las calcificaciones pulmonares

I.	Metastásicas
A.	Benignas
	1. Insuficiencia renal crónica
	2. Hiperparatiroidismo primario
	3. Administración excesiva de calcio
B.	Malignas
	1. Carcinoma de paratiroides
	2. Mieloma múltiple
	3. Leucemia
	4. Coriocarcinoma
II.	Distróficas
A.	Infecciosas
	1. Granulomatosis
	a. Tuberculosis
	b. Histoplasmosis
	c. Sarcoidosis
	2. Virales
	3. Parasitarias
B.	Vasculares
C.	Neumoconiosis
D.	Amiloidosis
III.	Idiopáticas
	A. Microlitiasis alveolar

tiene antecedentes de neoplasia, exposición a asbestos o procesos infecciosos agudos o crónicos. La microlitiasis alveolar produce falla respiratoria progresiva con un patrón de calcificación diferente en la tomografía computarizada, presentándose calcificaciones más pequeñas (microcalcificaciones) con una distribución basal y perihiliar, asociada con bulas y quistes subpleurales (figura 4).<sup>3,8</sup> Los nódulos calcificados de la amiloidosis se localizan más en las áreas subpleurales y en las bases pulmonares; además, están presentes linfadenopatías, engrosamiento de los septos interlobulares y consolidaciones. Con la historia clínica del paciente, los hallazgos en la radiografía y la tomografía se diagnosticaron calcificaciones metastásicas pulmonares, no siendo necesario realizar confirmación histopatológica, la cual es una de las ventajas del uso de la tomografía, que evita realizar una biopsia pulmonar abierta.<sup>9</sup>

## Las calcificaciones metastásicas pulmonares

La prevalencia de esta enfermedad es relativamente baja en la población general. En un estudio de 70.000 autopsias no seleccionadas se encontraron solo 14 casos. En contraste, en el 75% de las autopsias realizadas en pacientes en hemodiálisis se encuentra este problema, lo que indica su alta prevalencia en los pacientes con enfermedad renal terminal.<sup>10</sup> Es característico en el examen anatomopatológico el depósito de calcio en la base de las paredes alveolares, las paredes de los vasos capilares bronquiales, paredes bronquiales y en la capa media de las arteriolas pulmonares, observándose también depósito de calcio en



**Figura 4.** Radiografía PA y lateral de tórax en la cual se observan múltiples imágenes calcificadas puntiformes que corresponden a microlitiasis alveolar.

las paredes alveolares.<sup>9</sup> Se han escrito trabajos sobre la asociación de calcificaciones metastásicas pulmonares y falla renal crónica, el primero realizado por Virchow en 1945, en el cual se encuentra que el metabolismo del calcio y del fósforo está alterado en estos pacientes.<sup>11</sup>

La hipercalcemia juega un papel principal acompañada de otros factores predisponentes como cambios previos del parénquima pulmonar o los cambios en el pH; por ejemplo, un aumento del pH de 7,35 a 7,45 disminuye la solubilidad de las sales fosfocálcicas en un 10%. Un medio alcalino favorece las condiciones para que se produzca la calcificación, aclarando que la tendencia del paciente renal es la acidosis. En ocasiones, estos depósitos tienen un curso más complejo, especialmente por hiperparatiroidismo secundario, que se presenta debido al estímulo que produce el desbalance del calcio.<sup>12</sup> Es de peor pronóstico, en cuyo caso se debe realizar paratiroidectomía, mucho más recomendada en pacientes con falla renal crónica, lo

que mejora el pronóstico del paciente y evita el desarrollo fatal de la enfermedad. Al paciente que acá se presenta se le realizó hemodiálisis durante más de seis años, hecho que aumentó su predisposición a formar calcificaciones renales metastásicas por varias razones.<sup>13</sup> Primero, la acidosis que ayuda a la liberación de calcio del hueso; segundo, el aumento de la liberación de hormona paratiroidea secundaria al balance negativo de calcio creado por la imposibilidad del riñón en convertir la provitamina D en 1,25-vitamina D,<sup>12, 13</sup> resultando así en mayor liberación ósea de calcio; finalmente, estos pacientes desarrollan una forma terciaria de hiperparatiroidismo, la cual se torna autónoma complicando el pronóstico del paciente, acompañado de hiperparatiroidismo por severa hipercalcemia. Los factores descritos anteriormente acompañados de la falla renal crónica con alteraciones del equilibrio ácido básico, lo que sumado a la administración de calcio exógeno y citrato, son elementos que explican el porqué de la alta asociación entre esta patología y la enfermedad renal terminal, sobre todo luego de hemodiálisis.<sup>14</sup> Otra observación importante es que estos pacientes con calcio y fósforo elevado han recibido en varias ocasiones transfusiones intraoperatorias o por anemia secundaria, con productos sanguíneos que contienen calcio exógeno.<sup>15</sup>

La importancia de los casos de calcificaciones metastásicas pulmonares de progreso lento radica en la confusión que generan en las radiografías de tórax de los pacientes con enfermedad renal crónica hemodializados o postransplante renal. Estos pacientes se encuentran en riesgo de complicaciones tanto infecciosas como vasculares por inmunosupresión, falla cardíaca o trastornos metabólicos secundarios. Cuando se presenta una radiografía de tórax con múltiples infiltrados nodulares difusos bilaterales se realizan diagnósticos erróneos e incluso manejos inapropiados. En las calcificaciones masivas se presentan trastornos fisiopatológicos con restricción en la ventilación pulmonar e hipoxemia, que conlleva a falla respiratoria severa y, posteriormente, a la muerte, hecho que solo se presenta en muy pocos casos, ya que la progresión de las calcificaciones es muy lenta, sin alterar el funcionamiento pulmonar.

El tratamiento específico es corregir tanto hipercalcemia como hiperfosfatemia. Generalmente una vez realizado un trasplante renal satisfactorio estos pacientes se estabilizan y se detiene el progreso de la enfermedad, aunque en algunos casos ocurre lo contrario y se desarrolla hiperparatiroidismo secundario progresivo que requiere de tratamiento quirúrgico, paratiroidectomía total o subtotal, que detienen el progreso de la enfermedad.

## El papel de las imágenes

Un punto importante es diferenciar las calcificaciones pulmonares (tabla 1) de las osificaciones del mismo tejido (tabla 2). En las calcificaciones pulmonares hay un depósito de sales cálcicas en el tejido pulmonar, mientras

**Tabla 2.** Causa de osificaciones pulmonares

I.	Idiopáticas
II.	Enfermedad pulmonar preexistente
	A. Fibrosis pulmonar idiopática
	B. Amilodosis
	C. Sarcoidosis
	D. Síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto
	E. Histoplasmosis
	F. Tuberculosis
	G. Cáncer de mama
III.	Trastornos cardiacos preexistentes
	A. Falla cardiaca izquierda
	B. Estenosis mitral
	C. Estenosis hipertrófica subaortica idiopática
IV.	Trastornos extracardiopulmonares preexistentes
	A. hiperparatiroidismo
	B. estenosis pilórica con alcalosis
	C. hipervitaminosis D

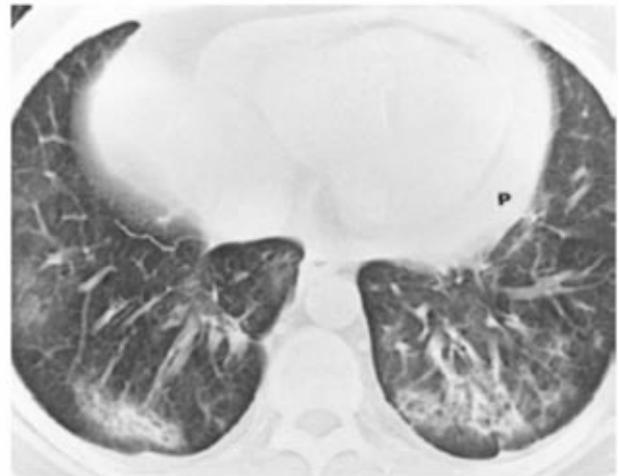
que en las osificaciones hay neoformación de hueso con matriz ósea.

Las calcificaciones en el pulmón se pueden dividir en metastásicas, distróficas e idiopáticas (microlitiasis alveolar).<sup>3</sup> Las calcificaciones metastásicas se presentan en el tejido pulmonar previamente sano; pueden ser benignas o malignas. La más frecuente es la que se presenta en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. Otras causas menos frecuentes son hiperparatiroidismo primario y secundario, hipervitaminosis D, osteopetrosis, síndrome de álcali leche y, mucho menos frecuente, las de causa maligna como en mieloma múltiple, linfoma o carcinoma de paratiroides, entre otros. Las calcificaciones distróficas se presentan generalmente en infecciones granulomatosas (sarcoidosis y tuberculosis) como resultado de necrosis y fibrosis pulmonar (figura 5). Se asocia a patologías como amilodosis o neumoconiosis. La microlitiasis alveolar se considera un grupo aparte por su naturaleza idiopática y características clínicas.

Uno de los factores más importantes en la formación de calcificaciones metastásicas pulmonares es la concentración sérica de calcio y el pH alcalino del medio, que predispone a la precipitación de las sales cálcicas en los tejidos. Esto explica que los depósitos de calcio a nivel del pulmón se localicen en los lóbulos superiores, que están más aireados y con pH alcalino. En los pacientes con calcio sérico normal o bajo, la azoemia, la concentración de hormona paratiroidea y el aporte de vitamina D exógeno, producen una mayor sensibilidad de los tejidos para formar las calcificaciones. La etiología de la microlitiasis alveolar es desconocida, pero se sospecha que hay estímulos aún no definidos que alteran la pared alveolar y predisponen la precipitación del calcio.<sup>4</sup>

La tomografía de alta resolución es el método de diagnóstico, sin necesitarse generalmente futuras investigaciones como la biopsia pulmonar o la medicina nuclear. La extensión de las calcificaciones no necesariamente se correlaciona con el estado clínico del paciente y el grado de daño de los tejidos. El examen más sensible para detectarlas es la tomografía computarizada de alta resolución.<sup>1,2</sup>

La radiografía de tórax es útil para detectar algunas calcificaciones pleurales, nodulares o mediastinales. Cuando las calcificaciones son difusas se observan infiltrados nodulares en ambos hemitorax, generalmente no perceptibles a los rayos x. Su distribución es más frecuente en los lóbulos superiores, en la llingula y en el lóbulo medio. Se



**Figura 5.** Radiografía de tórax tomada en PA, en la cual se observa múltiples imágenes nodulares entre 1-3 mm localizados de forma generalizada en ambos campos pulmonares, imágenes que corresponden a tuberculosis miliar.

debe hacer diagnóstico diferencial con edema pulmonar, hemorragia intraparenquimatosa, neumonía o lesiones metastásicas.

A su vez, la tomografía axial computarizada y, en especial, la tomografía de alta resolución es el examen más sensible en la detección de pequeñas cantidades de calcio; además, permite una valoración más detallada y completa del parénquima pulmonar y solo en una minoría de casos se necesitaría de otros exámenes complementarios.<sup>1, 2</sup> Son varios los patrones descritos en la literatura, como áreas nodulares múltiples difusas, zonas de consolidación en vidrio esmerilado, y focos de consolidación lobar que simulan una neumonía. A pesar de ser más sensible que la radiografía para la detección de calcificaciones, puede tener presentaciones diferentes a las descritas anteriormente, debido a la mayor o menor densidad de los depósitos de calcio y a los cortes que se realizan en la tomografía (generalmente de 10 mm). Las calcificaciones metastásicas, presentan un patrón nodular en anillo más específico. Para su diagnóstico hay que tener en cuenta los antecedentes y la clínica del paciente. En casos dudosos, la gammagrafía con tecnecio 99 ayuda en el diagnóstico diferencial depositándose el radiofármaco en las calcificaciones metastásicas.<sup>16</sup>

## Conclusión

Las calcificaciones metastásicas pulmonares deben ser un diagnóstico diferencial obligado en todo paciente con enfermedad renal crónica terminal, sea posrasplante renal o en diálisis, así como en inmunosuprimidos renales que presenten infiltrados nodulares difusos en la radiografía de tórax. Las alteraciones en el metabolismo de calcio y el fósforo, adicionado al desbalance en la homeostasis de la hormona paratiroidea están presentes en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario antes del trasplante están en mayor riesgo de desarrollar las calcificaciones metastásicas. Generalmente, los pacientes se encuentran asintomáticos pero se debe hacer un control frecuente de niveles de calcio y hormona paratiroidea para evitar la progresión de la enfermedad. Los cursos severos conllevan a un peor pronóstico. Finalmente, se recomienda la paratiroidectomía en los casos en que no se controle el hiperparatiroidismo secundario o terciario, estabilizando la progresión de la enfermedad y mejorando sustancialmente el pronóstico del paciente.

## Bibliografía

1. Hartman TE, Muller N, Primack SL, Johkoh T, Takeuchi N, Ikezoe J, et al. Metastatic pulmonary calcification in patients with hypercalcaemia: findings on chest radiographs and CT scans. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 799–802.AE
2. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz MI, Lingam RK, et al. Metastatic pulmonary calcification in renal failure: a new HRCT pattern. *Br J Radiol* 2002; 75:74–7.
3. Kobayashi T, Satoh K, Nakano S, Toyama Y, Ohakawa M. A case of metastatic pulmonary calcification after transient acute renal failure. *Radiat Med* 2005; 23:435-8.
4. Kingam B, The J, Sharma A, Friedman E. Metastatic pulmonary calcification in renal failure: a new HRCT pattern. *Br J Radiol* 2002; 75:74–7.
5. Breitz HB, Sirotta PA, Nelp WB, Ott S, Figley MM. Progressive pulmonary calcification complicating successful renal transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1480–2.
6. Musiatowicz B, Sulkowka M, Sulik M, Famulski W, Dzieciol J, Sobaniec M. [Cyclophosphamide in diffuse lung damage]. *Rocz Akad Med Bialymst* 1997; 42 (Suppl 2):73-8.
7. Brown K, Mund DF, Aberle DR, Batra P, Young DA. Intrathoracic calcifications: radiographic features and differential diagnoses. *Radiographics* 1994; 14:1247–61.
8. Kuhlman JE, Ren H, Hutchins GM, Fishman EK. Fulminant pulmonary calcification complicating renal transplantation: CT demonstration. *Radiology* 1989; 173:459–60.
9. Kanne JP, Godwin JD, Takasugi JE, Schmidt RA, Stern EJ. Diffuse pulmonary ossification. *J Thorac Imag* 2004 ; 19:98-102.
10. Ullmer E, Borer H, Sandoz P, Mayr M, Dalquen P, Soler M. Diffuse pulmonary nodular infiltrates in a renal transplant recipient. *Chest* 2001; 120:1394-8.
11. Romagnoli M, Mourad G, Serre I, Senac JP, Paradis L, Godard P, et al. Diffuse Pulmonary calcinosis without calcium metabolism abnormalities. *Eur Respir J* 1997; 10:958–60.
12. Stanbary SW, Lamb GA. Parathyroid function in chronic renal failure. A statistical survey of the plasma biochemistry in azotaemic renal osteodystrophy. *Q J Med* 1966; 35:1–23.
13. Torralba FJ, Albero MD, Gil MT, Rivera F, Aranda I, Martín C, et al. Calcificaciones metastásicas pulmonares en un paciente en hemodiálisis. *Rev Esp Nefrol* 1999; 19:23-8.
14. Murrís-Espin M, Lacassagne L, Didier A, Voigt JJ, Cisterne JM, Giron J, et al. Metastatic pulmonary calcification after renal transplantation. *Eur Respir J* 1997; 10:1925–7.
15. Ullmer E, Borer H, Sandoz P, Mayr M, Dalquen P, Markus Soler M. Diffuse pulmonary nodular infiltrates in a renal transplant recipient. *Chest* 1997; 112:1438-41.
16. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Pathology* 2006; 38:229-38.