

Calcificación miocárdica de etiología multifactorial Myocardial calcification with multifactorial etiology

Juan Luis García-Pérez ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4267-6215>

Patricia Lucía López-García¹ <https://orcid.org/0000-0002-7668-079X>

José Luis Gómez-Márquez² <https://orcid.org/0000-0002-5278-1705>

Mari.Paz Suárez-Mier¹ <https://orcid.org/0000-0003-0071-3572>

¹Servicio de Histopatología del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Madrid. España.

²Sección de Patología Forense del Instituto de Medicina Legal de Galicia (subdirección de Vigo), Galicia. España.

*Autor para la correspondencia: juanluis_grc@hotmail.com

RESUMEN

En el presente trabajo se describe un caso de muerte súbita en una mujer de 70 años que fallece 20 días después de ser dada de alta tras ingreso por infección urinaria secundaria a litiasis renal complicada con shock séptico e insuficiencia renal y respiratoria. En el corazón se identificó una cardiopatía isquémica crónica y extensas áreas de miocardio calcificado. Además, se exponen los tipos de calcificaciones del miocardio existentes y sus causas; y se analizan aquellos factores que en el caso presentado han podido causar la calcificación del miocardio.

Palabras clave: Calcificación miocárdica; muerte súbita, sepsis; calcificación miocárdica sepsis.

ABSTRACT

In the present report, we describe a case of sudden death in a 70-year-old woman who died 20 days after been discharged after admission for urinary infection secondary to renal lithiasis complicated with septic shock and renal and respiratory failure. It has been identified chronic ischemic heart disease and extensive areas of calcified myocardium. Also, we review myocardial calcifications subtypes and its causes, and we analyze the specifics of the presented case.

Keywords: Myocardial calcification; sudden death; sepsis; sepsis myocardial calcification.

Recibido: 12/12/2021

Aprobado: 12/01/2022

Introducción

La calcificación del miocardio es una patología poco frecuente pero potencialmente mortal. Se puede producir por dos mecanismos fundamentalmente: la calcificación distrófica, es la más frecuente y se produce sobre un miocardio dañado con homeostasia normal del calcio como en las cicatrices de infarto, y la calcificación metastásica, que se produce sobre un miocardio sano en el contexto de una hipercalcemia asociada a diversos procesos como hiperparatiroidismo o insuficiencia renal. ⁽¹⁻⁴⁾

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 70 años con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial, hábito tabáquico, obesidad y fibrilación auricular. Entre los tratamientos habituales pautados está el Sintrom, el Pravafenix y el Hidroferol.

En la historia clínica consta ingreso hospitalario reciente por cuadro de shock séptico secundario a litiasis ureteral derecha, fracaso multiorgánico con requerimiento de catecolaminas (noradrenalina), insuficiencia renal aguda secundaria, y bacteriemia por *E. coli*. Al ingreso se realizó radiografía de tórax que no informó hallazgos patológicos. Tras 13 días de ingreso hospitalario tiene buena evolución clínica y es dada de alta. A los 20 días del alta hospitalaria fallece de forma súbita en su domicilio y se realiza autopsia forense.

El estudio histopatológico del corazón evidenció un corazón de 497 g; una ateromatosis calcificada con estenosis >90 % de la luz de la coronaria descendente anterior y estenosis moderada (60-70 %) de las coronarias derecha y circunfleja y cicatriz de infarto en la pared lateral del ventrículo izquierdo. Además, se observaron dos áreas extensas de color blanquecino en pared anterior del ventrículo izquierdo y tabique interventricular (figura 1) que microscópicamente correspondían a calcificación de los miocardiocitos, con fibrosis intersticial perimisial y un infiltrado inflamatorio constituido por células gigantes multinucleadas, linfocitos y células plasmáticas (figura 2). El infiltrado inflamatorio estaba limitado principalmente a las zonas de calcificaciones, aunque se identificó un foco de miocarditis en la periferia de una zona de calcificación. No se reconoció la presencia de granulomas. Con la tinción de Dahl las zonas calcificadas se tiñeron de color naranja-rojizo intenso.

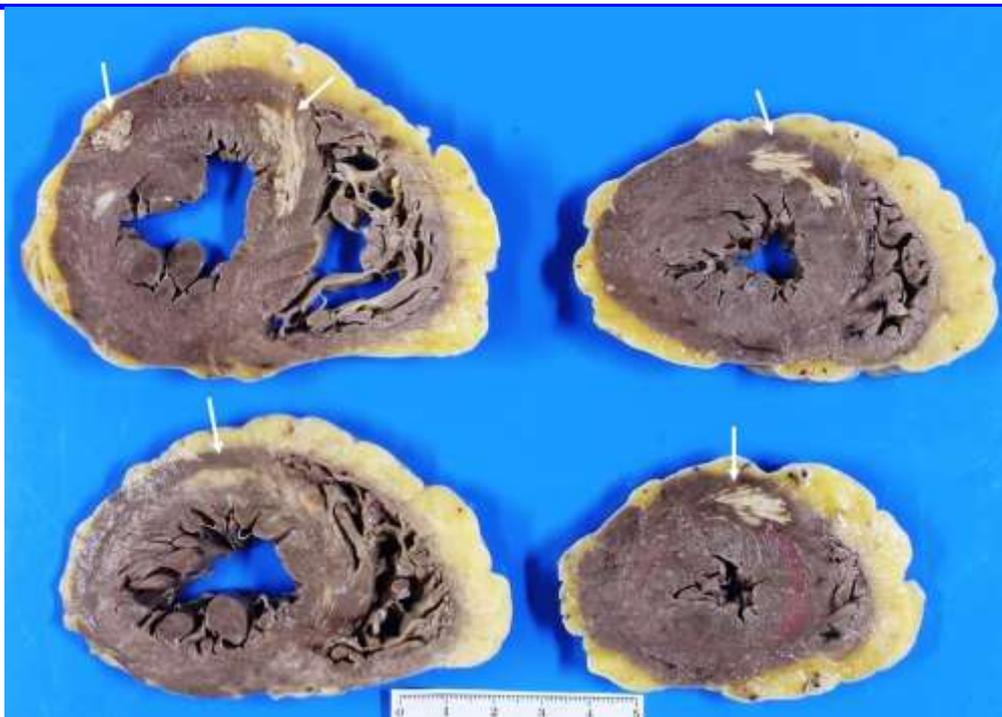


Fig. 1. Secciones biventriculares del corazón. Calcificaciones de color blanquecino en la pared anterior del ventrículo izquierdo y en el tabique interventricular (flechas).

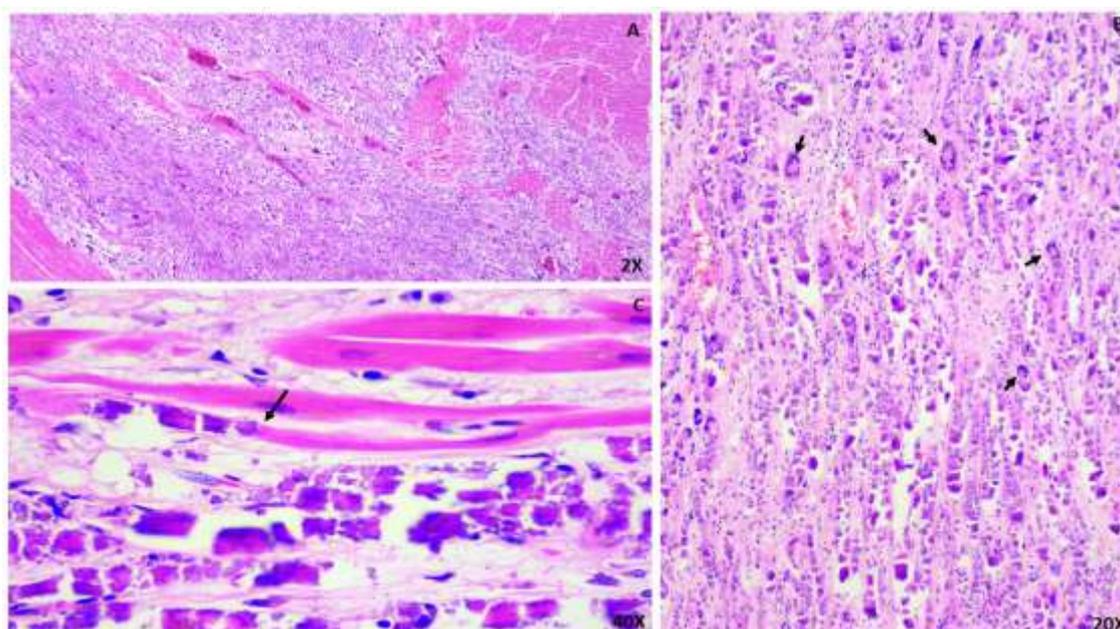


Fig. 2. Detalles microscópicos de la calcificación del miocardio (tinción hematoxilina-eosina). A) Panorámica de área de calcificación del miocardio. B) Fibrosis intersticial perimisial e infiltrado inflamatorio con células gigantes multinucleadas (flechas), linfocitos y células plasmáticas en las zonas de calcificación. C) Miocitos con calcificación del citoplasma (flecha).

Otros hallazgos de autopsia fueron una pielonefritis crónica, ureteritis, litiasis renal y nefroangiosclerosis; glándulas suprarrenales con hiperplasia adrenocortical

difusa y metaplasia mielolipomatosa; y una adenopatía en el hilio del pulmón derecho infiltrada por neoplasia de estirpe linfoide. Se determinó que la causa de la muerte fue la patología cardíaca en su conjunto.

Discusión

La calcificación del miocardio es una afección poco frecuente pero potencialmente mortal. Históricamente se han clasificado como metastásicas o distróficas.⁽⁵⁾ Las calcificaciones distróficas son más frecuentes y se desarrollan sobre un miocardio dañado con necrosis celular y con metabolismo del calcio normal. Se pueden producir más frecuentemente tras un infarto del miocardio, pero también como secuela de una cirugía cardíaca, miocarditis (usualmente viral o fúngica), tuberculosis, enfermedad reumática cardíaca, sepsis, fibrosis endomiocárdica, uso de drogas y fármacos como las catecolaminas, etc. Por otra parte, las calcificaciones metastásicas se asientan sobre un miocardio indemne y son causadas por una enfermedad sistémica, más comúnmente las alteraciones del metabolismo del calcio-fósforo secundarias a la insuficiencia renal, al hiperparatiroidismo de cualquier etiología, a trastornos del metabolismo de la vitamina D, por intoxicación con aluminio en pacientes en hemodiálisis, entre otras causas (Tabla 1).⁽¹⁾

Tabla 1. Etiologías específicas de las calcificaciones del miocardio.

Calcificaciones distróficas	Calcificaciones metastásicas
Isquémicas: Infarto del miocardio. Aneurisma/pseudo aneurisma ventricular.	Fracaso renal. Hiperparatiroidismo. Oxaluria. Intoxicación por aluminio (relacionado con la hemodiálisis). Deficiencia dietética de calcio y/o vitamina D. Sarcoidosis (relacionado con la hiperactivación de la vitamina D).
Traumáticas: Cirugía cardíaca. Cardioversión. Irradiación. Hemorragia.	
Infecciosas: Miocarditis (usualmente fúngica o viral). Absceso miocárdico. Tuberculosis. Enfermedad por Equinocosis.	
Inflamatorias: Enfermedad reumática cardíaca. Sarcoidosis. Sepsis. Fibrosis endomiocárdica. Endo/miocarditis hipereosinofílica. Rechazo celular de trasplante cardíaco.	
Neoplásicas: Enfermedad metastásica. Tumores primarios cardíacos.	
Otras: Drogas, incluidas ciclosporinas, esteroides, cloruro de calcio, catecolaminas. Calcificación caseosa del anillo de la válvula mitral.	

El trabajo de Nance *et. al* incluye una tercera categoría, las calcificaciones idiopáticas, donde se podrían incluir calcificaciones tanto distróficas como metastásicas secundarias a una enfermedad clínicamente oculta o a un proceso patológico remoto. El desarrollo de las calcificaciones en el miocardio puede ocurrir en el transcurso de días o meses. ^(1,6,7)

El *gold standard* para el diagnóstico por imagen es la tomografía axial computarizada (TAC), incluida la tomografía post mortem, ⁽⁸⁾ ya que es una prueba no invasiva que aporta detalles de alta precisión. El estudio de imagen se puede apoyar en la resonancia magnética nuclear (RMN), en la ecocardiografía que aportará información complementaria sobre la función ventricular y en menor medida en la radiografía de tórax. ^(1-3,8)

Las calcificaciones del miocardio, por sí solas y al margen de la influencia de las causas subyacentes, pueden ser causa de muerte, incluida muerte súbita, al provocar arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca, alteraciones focales en la movilidad de la pared o miocardiopatía restrictiva con o sin disminución de la función sistólica. ⁽¹⁻⁴⁾

En nuestro caso, y como recoge la literatura, ⁽⁴⁾ la muerte súbita pudo estar favorecida por la inestabilidad eléctrica del miocardio patológico: calcificado, con cicatrices y/o hipertrófico.

Histológicamente las calcificaciones distróficas suelen ser focales y lineales, mientras que las calcificaciones metastásicas son más difusas, globulares y amorfas. Por otra parte, las calcificaciones metastásicas rara vez se encuentran en una sola zona, pueden aparecer a la vez en la piel, los pulmones, el estómago o los riñones. Las calcificaciones metastásicas pueden disminuir con el tiempo al corregir el factor desencadenante. ⁽¹⁾ En nuestro caso no hemos encontrado calcificaciones en otros órganos aparte del corazón.

Los hallazgos histológicos encontrados en el caso presentado: miocardiocitos calcificados, fibrosis intersticial perimisial, infiltrado inflamatorio mixto con células gigantes multinucleadas y miocarditis, han sido también descritos en otros trabajos publicados. ^(3,4,8-10)

La disfunción cardíaca es una complicación bien reconocida de la sepsis severa y del shock, actuando como un contribuyente importante a la morbimortalidad. ⁽²⁾ La calcificación del miocardio en la sepsis es una complicación rara, sus mecanismos no están del todo claros. ⁽⁹⁾ Bower y col. analizan varios de los mecanismos propuestos para explicar los efectos de la sepsis sobre el miocardio y que crean las condiciones propicias para el desarrollo de calcificaciones. Estos autores plantean que la disfunción miocárdica puede ser consecuencia de la importante respuesta inflamatoria observada en la sepsis y de alteraciones focales en la microcirculación. Estas alteraciones provocan disfunción mitocondrial como consecuencia de la alteración de la membrana mitocondrial y de otras estructuras, lo que desencadena las vías apoptóticas y autofágicas. Además, se describe que la presencia de niveles elevados de óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en la sepsis inducen procesos

citotóxicos y muerte celular. ⁽⁸⁻¹⁰⁾ Otro factor que puede contribuir a la lesión del miocardio en los pacientes sépticos es el uso de catecolaminas, como en el caso presentado, ya que la hiperestimulación adrenérgica puede causar isquemia y necrosis miocárdica. ⁽⁷⁻⁹⁾

Para explicar los escasos casos de calcificaciones cardiacas como consecuencia de la sepsis, Bower y col. sugieren, apoyados en los trabajos de Rossi e Ivandic, ^(10,11) que puede deberse a una predisposición genética a desarrollar estas calcificaciones. Por otra parte, la insuficiencia renal aguda está descrita como causa de hipercalcemia ⁽¹²⁾ por lo que, en nuestro caso, probablemente la insuficiencia renal aguda llevó aparejadas alteraciones en el metabolismo del calcio, favoreciendo aún más, los depósitos de calcio en el miocardio.

La miocarditis aguda secundaria a sepsis por *E. coli* es poco frecuente, aunque la literatura revisada recoge algunos casos. ⁽⁶⁾ En el caso presentado solo encontramos un foco de miocarditis próximo a una zona de calcificación, además no hay evidencias que durante el ingreso hospitalario la paciente haya tenido clínica de miocarditis, por lo que no podemos afirmar que las calcificaciones se hayan desarrollado sobre áreas de miocarditis.

En el caso que presentamos han confluído factores causales tanto de las calcificaciones distróficas como metastásicas, coincidiendo ambos mecanismos: shock séptico que requirió apoyo con catecolaminas e insuficiencia renal aguda.

Referencias bibliográficas

- 1- Nance JW Jr, Crane GM, Halushka MK, Fishman EK, Zimmerman SL. Myocardial calcifications: pathophysiology, etiologies, differential diagnoses, and imaging findings. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015 [acceso: 26/11/2021] Jan-Feb;9(1):58-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2014.10.004>.
- 2- Torfs M, Salgado R, Van Herck P, Corthouts B, Robert D, Parizel PM. A Curious Case of Acute Myocardial Calcifications. *Circulation*. 2016 [acceso: 26/11/2021] Mar 8;133(10):e426-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.019178>.
- 3- Na JY. A heart of stone: an autopsy case of massive myocardial calcification. *Forensic Sci Med Pathol*. 2018 [acceso: 26/11/2021] Mar;14(1):102-105. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12024-017-9936-8>.
- 4- Ripoll-Vera T, Suárez-Mier MP, Martínez-Tejedor JA, Borondo-Alcázar JC, Álvarez-Rubio J. Calcificación miocárdica y muerte súbita: posible relación etiopatogénica. A propósito de 2 casos. *Revista Española de Medicina Legal*. 2019 [acceso: 26/11/2021]; 45(1):32-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reml.2018.09.003>.
- 5- Gore I, Arons W. Calcification of the myocardium; a pathologic study of 13 cases. *Arch Pathol (Chic)* 1949 Jul;48(1):1-12.
- 6- Washino M, Tanaka T, Nakase Y, Aoi T, Endo N, Ishikawa H, Morishita Y. A rare case of myocardial calcification secondary to acute myocarditis due to an *Escherichia coli* infection. *Nagoya J Med Sci*. 2020 [acceso: 26/11/2021] Nov;82(4):775-781. Disponible en: <https://doi.org/10.18999/nagjms.82.4.775>.

- 7- Schellhammer F, Ansén S, Arnold G, Brochhagen HG, Lackner K. Myocardial calcification following septic shock. *Cardiology* 2002 [acceso: 15/11/2021] 98(1-2):102-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000064670>.
- 8- Cappelletti S, Piacentino D, Ciallella C. A systematic review of radiological and histological findings of septic myocardial calcifications. *J Forensic Leg Med.* 2020 [acceso: 15/11/2021] Aug; 74:102026. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2020.102026>.
- 9- Bower G, Ashrafian H, Cappelletti S, Lee LM, Harling L, Ciallella C, Aromatario M, Athanasiou T. A proposed role for sepsis in the pathogenesis of myocardial calcification. *Acta Cardiol.* 2017 [acceso: 26/11/2021] Jun; 72(3):249-255. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1305163>.
- 10- Rossi MA, Santos CS. Sepsis-related microvascular myocardial damage with giant cell inflammation and calcification. *Virchows Arch.* 2003 [acceso: 15/11/2021] Jul;443(1):87-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00428-003-0816-0>.
- 11- Ivandic BT, Qiao JH, Machleder D, Liao F, Drake TA, Lusis AJ. A locus on chromosome 7 determines myocardial cell necrosis and calcification (dystrophic cardiac calcinosis) in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 [acceso: 02/12/2021] May 28;93(11):5483-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.11.5483>.
- 12- Librizzi MS, Salas Jarque J, Trujillo Cuéllar H. Trastornos del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. En: Suárez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, *et al*, editores. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*, Hospital Universitario 12 de octubre. 8ª ed. Madrid: MSD; 2016. p 1151-1166.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

