Nefrocalcinosis y calcificaciones sistémicas asociadas a granulomas grado 4 por polímeros estéticos. Presentación de caso y revisión de la literatura

Guillermo Navarro-Blackaller^{1*}, Jonathan S. Chávez-Iñiguez¹, David E. Carmona-Navarro² y Jorge I. Michel-González²

¹Servicio de Nefrología; ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

Resumen

Presentamos el caso de un hombre de 42 años con enfermedad renal crónica (ERC) grado 5 en hemodiálisis. Desde hace 14 años, personal no profesional en salud le ha venido inyectando material subcutáneo (polímeros de silicona y aceite de parafina) para obtener una apariencia atlética. Posteriormente desarrolló un excepcional trastorno mineral óseo, caracterizado por hipercalcemia, deficiencia de 25 hidroxí vitamina D, aumento de 1,25-OH-vitamina D y disminución de la paratohormona intacta. Además, calcificaciones en los sitios donde aplico el material como muslos y zona lumbar y en órganos diana como la aorta abdominal, nefrocalcinosis, litiasis renal y granulomas. Este caso ejemplifica la calcificación sistémica desarrollada por la interacción entre la inflamación del material extraño inyectado y el metabolismo mineral óseo.

Palabras clave: Calcificaciones. Granulomas. Polímeros. Nefrocalcinosis.

Nefrocalcinosis and systemic calcifications associated with grade 4 granulomas by aesthetic polymers. Case presentation and literature review

Abstract

We present the case of a 42-year-old man with chronic kidney disease grade 5 in hemodialysis who has been injected for 14 years by non-professional health personnel, subcutaneous material (silicone polymers and paraffin oil) to obtain an appearance athletic subsequently developed an exceptional bone mineral disorder, characterized by: hypercalcemia, deficiency of 25 hydroxy Vitamin D, increase of 1,25-OH-Vitamin D and decrease of intact parathormone. In addition, calcifications in the places where I apply the material such as: thighs, lumbar area and in target organs such as abdominal aorta, nephrocalcinosis, renal lithiasis and granulomas. This case exemplifies the systemic calcification developed by the interaction between the inflammation of the injected foreign material and the bone mineral metabolism.

Key words: Calcifications. Granulomas. Polymers. Nephrocalcinosis.

Correspondencia:

*Guillermo Navarro-Blackaller

E-mail: greenavarroblackalle@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-05-2018

Fecha de aceptación: 19-08-2019

DOI: 10.24875/NEFRO.19000042

Disponible en internet: 18-12-2019

Nefro Latinoam. 2019;16:58-63

www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2019 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades granulomatosas alteran el metabolismo del calcio, secundario a una mala regulación del sistema inmune, y de la 25-hidroxivitamina D, la 1,25-hidroxivitamina D y la paratohormona (PTH) intacta. Estos granulomas pueden producirse por materiales extraños utilizados en la medicina estética. La reacción inflamatoria e hipercalcemia resultante provoca un depósito de calcio sistémico, con deterioro de la función de órganos diana. Este caso se presenta con enfermedad renal crónica (ERC), nefrocalcinosis, litiasis renal y calcificaciones sistémicas. A propósito del caso, realizamos una revisión de la literatura enfocados en la asociación de granulomas por materiales estéticos y calcificaciones sistémicas.

Caso clínico

Hombre de 42 años que trabaja en un circo como domador de leones y haciendo de *Tarzán*, argumenta que por ello necesita mantener una «presentación atlética», y desde hace 14 años se inyecta polímeros de silicona y aceite de parafina para aumentar el volumen de los glúteos, piernas y abdomen. Durante este periodo de tiempo acudió esporádicamente al médico por traumas leves debidos a su actividad laboral, hasta que presentó múltiples episodios de cólico renoureteral, y ameritó litotomía de riñón izquierdo 3 años antes al diagnóstico de ERC grado 5. En el último episodio de cólico renoureteral se le colocó un catéter doble J en el riñón derecho que disfuncionó, posteriormente se le colocó una nefrostomía derecha que le condicionó infecciones urinarias de repetición. El paciente presenta síndrome urémico e inició con hemodiálisis, se asumió que era secundario a litiasis renal de etiología indeterminada. El paciente no contaba con enfermedades crónicas como diabetes *mellitus*, hipertensión, sin tabaquismo, ni glomerulopatías. Solo se documentó, por los ingresos previos por litiasis en urología, la persistencia de la hipercalcemia y la aplicación de los polímeros durante 14 años. De la exploración fue se destaca: signos vitales normales, induración petrosa, difusa en la zona lumbar, glúteos y muslos, nefrostomía derecha funcional con orina turbia. Los exámenes de laboratorio antes del inicio de hemodiálisis muestran anemia leve, uremia, sin alteración del ácido-base, hipercalcemia, deficiencia de 25 hidroxivitamina D, aumento de 1,25-OH-vitamina D y disminución de PTH intacta, como se muestra en la [tabla 1](#). Se le realizó una tomografía abdominal simple ([Fig. 1](#)), en la que se mostró

Tabla 1. Exámenes de laboratorio tomados antes de iniciar la terapia de sustitución renal (hemodiálisis)

	Resultado	Rango de referencia
Hemoglobina (g/dl)	11.9	11-16
Leucocitos (por ml)	6,300	3,600-11,000
Creatinina (mg/dl)	4.8	0.3-1.1
Urea (mg/dl)	220	8-20
Calcio (mg/dl)	9.8	8.6-10
Calcio corregido con albumina (mg/dl)	10.4	8.6-10
Fósforo (mg/dl)	3.4	2.4-4.5
Magnesio (mg/dl)	2.1	1.2-2.7
Potasio (mg/dl)	3.8	3.5-5
Sodio (mg/dl)	137	136-145
Fosfatasa alcalina (U/L)	89	20-130
Bicarbonato (mmol/L)	24	22-28
AST (U/L)	17	10-34
ALT (U/L)	16	10-39
Albumina (g/dL)	3.2	3.2-4.8
25 hidroxivitamina D (pg/ml)	8	30-100
1,25-OH-vitamina D (pg/ml)	76	18-70
PTH intacta (ng/ml)	13.1	15-65
pH	7.43	7.35-7.45
Bicarbonato sérico (mmol/l)	25	22-26

aorta calcificada, lito caliceal derecho, nefrocalcinosis bilateral, calcificaciones en glúteos, espalda y piernas (zonas de aplicación del polímero). Inicia manejo con repleción de volumen con cristaloides, antibióticos y hemodiálisis intermitente. Ante la hiperfosfatemia crónica se planteó la posibilidad de utilizar ligadores no cálcicos de fósforo (sevelamer o lantano), pero por cuestiones económicas no se logró su adquisición; en conjunto, decidimos no utilizar ligadores cálcicos de fósforo (carbonato de calcio) por la probabilidad de empeorar la hipercalcemia y sus calcificaciones extraóseas, por lo que se optimizó la dieta a una ingesta de máximo 800 mg al día de fósforo, limitando sobre todo las fuentes de fósforo inorgánico. La concentración de

Figura 1. Tomografía axial computarizada. **A y B:** se observan calcificaciones de tejidos blandos en muslos, glúteos y espalda baja (flechas). **C y E:** aorta calcificada (asterisco), riñón derecho con lito caliceal y cáteter de nefrostomía, así como nefrocalcinosis bilateral (flechas). **D y F:** calcificaciones en glúteos, espalda y piernas (zonas de aplicación del polímero) (flechas).

Figura 2. Biopsia de tumoración de muslo. **A:** tumoración en el muslo izquierdo. **B:** zona lumbar donde se aplicaba los polímeros, con tumoración petrosa. **C:** excéresis de tumoración del muslo. **D:** material indurado que se obtiene.

calcio en las sesiones de hemodiálisis siempre fue de 2.0 mmol/l, no había posibilidad de modificar esta prescripción por no contar con concentraciones distintas, la tasa de filtrado glomerular no permitía agentes antirresorptivos. Este tratamiento era notoriamente ineficiente

durante su evolución. Se obtiene biopsia del material indurado del muslo (Fig. 2), donde se observan zonas de calcificación distrófica, reacción celular fibrohistiocítica y material extraño (Fig. 3). Después de 2 semanas es egresado con mejoría clínica y ajuste de manejo.

Figura 3. Examen histopatológico del material indurado extraído del muslo izquierdo. **A:** tinción con hematoxilina y eosina. Se aprecian zonas de calcificación distrófica. **B:** reacción celular fibrohistiocítica y material extraño (polímero).

Epidemiología

La aplicación de «rellenos dérmicos» fue el segundo procedimiento cosmético no quirúrgico más realizado en los EE.UU. en el año 2011¹. Se complican con reacciones granulomatosas en el 0.1-1% de los casos². Esta reacción varía según el material utilizado, la silicona (43.48%) es el más comúnmente utilizado, seguido de otros como polimetilmetacrilato (30.43%), aceite de parafina (8.70%), ácido hialurónico (0.02- 0.4%) y con colágeno bovino en (0.04-0.3%). Estos granulomas se definen como tumores inflamatorios, compuestos por macrófagos o secundarios a inflamación crónica^{2,3}. Se desarrollan desde los primeros 5 meses hasta 15 años después de su aplicación³. Otros efectos adversos de estos productos son infección, daño al nervio periférico, vasculitis, ulceración, externalización y migración del material, necrosis, embolismo pulmonar, hemorragia alveolar y calcificaciones extraóseas^{4,5}. Esta última es raramente responsable de hipercalcemia (<10% de los casos), la cual, no es dependiente de la PTH o secundaria a malignidad⁶. En la revisión de Tachamo, et al., la hipercalcemia se desarrolló a los 7 años aproximadamente desde el inicio del uso de polímeros estéticos, todos con aumento de 1,25-OH-vitamina D (calcitriol), mientras que la 25-hidroxivitamina D y la PTH fueron bajas en la mayoría de casos⁷. La ERC fue la complicación más frecuente (82,35% de los casos) y dos pacientes fallecieron⁷.

Fisiopatología

La formación de granulomas es secundaria a la acumulación de macrófagos en respuesta a materiales extraños que no pueden ser fagocitados. Estos contienen células gigantes multinucleadas y fibroblastos activados que pueden desencadenarse después de 1.5 hasta 5 años de la aplicación del material extraño^{7,8}.

Estos granulomas pueden calcificarse, reacción descrita con materiales utilizados para procesos estéticos como: parafina, ácido hialurónico, silicona, colágeno, gel de poliácridamida, ácido poliláctico, polimetilmetacrilato, hidroxiapatita de calcio, esteroides anabólicos, petrolato y aceites^{2,7-10}.

Hay enfermedades granulomatosas que causan hipercalcemia, como tuberculosis, fungemias sistémicas y sarcoidosis. El mecanismo de este evento es por incremento de calcitriol secundario al aumento en la actividad de la 1 α -hidroxilasa por macrófagos activados^{2,11}; dentro del granuloma, la 25-hidroxivitamina D se convierte en 1,25 hidroxivitamina D sin regulación homeostática, lo que provoca hipercalcemia y supresión de niveles séricos de PTH. También, la intervención de interferón gamma y linfocitos T activados en el estímulo de producción de 1,25 hidroxivitamina D⁸. Consecuentemente, estos niveles altos de 1,25 hidroxivitamina D promueven absorción intestinal de calcio e hipercalcemia si la función renal es adecuada^{11,12}, evento que puede desencadenar litiasis renal por calcio. La

hipercalcemia prolongada es nefrotóxica y produce nefrocalcinosis¹³. En pacientes con ERC secundaria a este padecimiento existe persistencia de niveles elevados de 1,25 (OH) 2 vitamina D y supresión de PTH, contrario al resto de los nefrópatas crónicos^{14,15}.

Manifestaciones clínicas

Puede generar manifestaciones locales y sistémicas como eritema, engrosamiento y endurecimiento de la zona donde se aplicó, ruptura de la piel y extrusión del material¹⁶. Cuando el volumen aplicado es prominente, las complicaciones son más serias, con casos reportados de necrosis de piel y músculo, pérdida del movimiento articular y afectación mecánica al nervio periférico^{2,13}. Pueden aparecer como nódulos subcutáneos y deformación regional. Si existe migración del material al torrente sanguíneo, puede presentarse como tromboembolia pulmonar, vasculitis y hemorragia alveolar, muchas de estas asociadas a materiales oleosos⁴, así como depósitos encontrados en órganos, como hígado, bazo y riñón, en usuarios de silicona¹.

Jean Min Lee, et al¹² proponen una clasificación histológica, de acuerdo a la gravedad de la reacción granulomatosa:

- Grado 0: Reacción no visible.
- Grado 1: Reacción leve con pocas células inflamatorias.
- Grado 2: Reacción inflamatoria clara con una o dos células gigantes.
- Grado 3: Fibrosis en tejido con células inflamatorias, linfocitos y células gigantes.
- Grado 4: Granuloma con material implantado encapsulado.

Incluso puede manifestarse con síntomas por hipercalcemia como, alteración del estado de alerta, debilidad, trastornos en el ritmo cardíaco, calcificaciones extraóseas vasculares y en tejidos blandos¹⁷.

Tratamiento

La reacción granulomatosa a estos diversos polímeros estéticos puede ocurrir años a décadas después de la inyección. Debido a la naturaleza inflamatoria de la reacción granulomatosa activada por el material inyectado^{2,4,5}, se ha intentado modular el sistema inmunológico y suprimir la actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa. El tratamiento de los granulomas por polímeros estéticos puede ser un desafío, y se han implementado una serie de modalidades con diversos grados de éxito¹⁸.

El tratamiento de la hipercalcemia en estos casos debe estar dirigido a reducir la absorción intestinal de calcio y la síntesis de calcitriol. Esto puede conseguirse mediante una reducción de la ingesta de calcio (no más de 400 mg/día), la eliminación de los suplementos de vitamina D en la dieta¹⁸, y de primera elección los corticoides de aplicación local como triamcinolona con lidocaína, antineoplásicos locales como 5- fluorouracilo con bleomicina y el inductor de interferón imiquimod^{2,13}. En el caso de los esteroides orales han dado resultado en la estabilidad de la enfermedad, al disminuir la hipercalcemia, aunque en algunos casos no puede detener la progresión de la enfermedad. El mecanismo de acción de los esteroides es por inhibición de la síntesis de calcitriol por las células mononucleares activadas (inhibición de la 1-hidroxilasa), aunque también puede contribuir la inhibición de la absorción intestinal de calcio y de la actividad osteoclástica^{2,18}.

Para reacciones sistémicas, los corticoides sistémicos inhiben la producción de calcitriol, ya que suprimen las citocinas proinflamatorias. Se recomienda prednisona oral, con muchos efectos adversos conocidos, minociclina (100 mg 2 veces al día) u otra tetraciclina, por su acción antiinflamatoria, inmunomoduladora y antigranulomatosa al inhibir las collagenasas y metaloproteinasas de la matriz, que tiene un importante papel en la remodelación del tejido conectivo¹⁹. Otros fármacos utilizados por efecto inmunomodulador son etanercept (dosis de 25 mg 2 veces por semana) y tacrolimus en caso de fracaso a tetraciclinas^{18,19}. Medicamentos utilizados en el tratamiento de granulomas por sarcoidosis como alopurinol, agentes antirresortivos como bifosfonatos, con pobre respuesta y con limitaciones por la función renal del paciente, cloroquina e hidroxicloroquina (que actúan disminuyendo la actividad inflamatoria de la enfermedad y, parece ser que también disminuyen la conversión de 25(OH)D3 a 1,25(OH)2D); sin embargo, aún se carecen de estudios que comprueben su eficacia, sobre todo en los casos reportados donde la función renal ya está afectada^{2,18}, en el caso del ketoconazol antifúngico que inhibe enzimas del citocromo P-450, que convierte el 25(OH)D3 en 1,25(OH)2D3. Disminuye, por lo tanto, la producción de calcitriol renal y extrarrenal y se ha utilizado para tratar la hipercalcemia asociada a hiperparatiroidismo primario, enfermedades granulomatosas como sarcoidosis, tuberculosis con hipercalcemia refractaria a esteroides con éxito¹⁸.

Por último, está el tratamiento quirúrgico, que consiste en escisión, incisión y drenaje, y en casos de lesiones más profundas colgajos para cubrir el área

reseca, donde se ha reportado éxito de resolución completa cuando la intervención es temprana².

Conclusiones

Considerar que dentro de las complicaciones por la formación de granulomas por polímeros estéticos, la ERC es la complicación más común.

Debido a la cronología clínica y la plausibilidad biológica, consideramos que, en el caso presentado, la aplicación de polímeros provocó una intensa reacción inflamatoria con aumento en la actividad de la 1 α -hidroxilasa y 1,25 hidroxivitamina D que provocó hipercalcemia, que parece aumentar la absorción intestinal de calcio, acompañada de hipercalcemia y supresión de niveles séricos de PTH intacta, posteriormente calcificaciones sistémicas, que resultó en ERC por nefrocalcinosis, litiasis renal y granulomas sistémicos. Donde los tratamientos disponibles en pacientes ya con enfermedad renal crónica en terapia de soporte renal son limitados para mejorar su función renal, sin embargo podrían ser útiles en la hipercalcemia y calcificaciones extraóseas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación.

Agradecimientos

Un agradecimiento muy especial merece la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos de mi familia y amigos. Especial reconocimiento merece el interés mostrado por mi trabajo y las sugerencias recibidas de mis maestros en la Nefrología en el Hospital Civil de Guadalajara.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Baumann LS, Halem ML. Lip Silicone granulomatous foreign body reaction treated with adara (Imiquimod 5%). *Dermatol Surg.* 2003;29:429-32.
- Khan O, Sim JJ. Silicone-Induced Granulomas and Renal Failure. *Dial Transplant.* 2010;39:254-9.
- Casagrande Figueiredo V, Pedrosa da Silva PR, de Souza Trindade R, Henrique De Rose E. Cosmetic Doping: the Problems of Intramuscular Application of Oils. *Rev Bras Med Esporte.* 2011;17(1):56-61.
- Fernandez-Flores A, Valdez S, Crespo LG, Rodríguez R. Granulomatous Response due to Anabolic Steroid Injections. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2011;19(2):103-6.
- Carlos-Fabuel L, Marzal-Gamarra C, Martí-Álamo S, Mancheño-Franch A. Foreign body granulomatous reactions to cosmetic fillers. *J Clin Exp Dent.* 2012;4(4):e244.
- Agrawal N, Altiner S, Mezitis NH, Helbig S. Silicone-Induced Granuloma after Injection for Cosmetic Purposes: A Rare Entity of Calcitriol-Mediated Hypercalcemia. *Case Rep Med.* 2013;2013:807292.
- Tachamo N, Donato A, Timilsina B, Nazir S, Lohani S, Dhital R, et al. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: A systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):425-30.
- Ellis LZ, Cohen JL, High W. Granulomatous reaction to silicone injection. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5(7):44-7.
- Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2013;12(6):295-316.
- Visnyei K, Samuel M, Heacock L, Cortes JA. Hypercalcemia in a male-to-female transgender patient after body contouring injections: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;26:8:71.
- Negri AL, Rosa Diez G, Del Valle E, Piulats E, Greloni G, Quevedo A, et al. Hypercalcemia secondary to granulomatous disease caused by the injection of methacrylate: a case series. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(1):44-8.
- Lee JM, Kim YJ. Foreign Body Granulomas after the Use of Dermal Fillers: Pathophysiology, Clinical Appearance, Histologic Features, and Treatment. *Arch Plast Surg.* 2015;42 (2):232-9.
- Lee JH, Choi HJ. Rare Complication of Silicone Fluid Injection Presenting as Multiple Calcification and Skin Defect in Both Legs: A Case Report. *Int J Low Extrem Wounds.* 2015;14(1):95-7.
- Rados DV, Furlanetto TW. An unexpected cause of severe and refractory PTH-independent hypercalcemia: case report and literature review. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(3):277-80.
- Sølling ASK, Tougaard BG, Harsløf T, Langdahl B, Brockstedt HK, Byg KE, et al. Non-parathyroid hypercalcemia associated with paraffin oil injection in 12 younger male bodybuilders: a case-series. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):K29-37.
- Woodward J, Khan T, Martin J. Facial Filler Complications. *Facial Plast Surg Clin N Am.* 2015;23:447-58.
- Edwards BJ, Saraykar S, Sun M, Murphy WA Jr, Lin P, Gagel R. Resection of granulomatous tissue resolves silicone induced hypercalcemia. *Bone Rep.* 2015;5:163-7.
- Peces R. Hipercalcemia en las enfermedades granulomatosas. *Nefrología.* 2000;20(5):393-5.
- Paul S, Goyal A, Duncan LM, Smith GP. Granulomatous reaction to liquid injectable silicone for gluteal enhancement: review of management options and success of doxycycline. *Dermatol Ther.* 2015;28(2):98-101.