



sescam

Servicio de Salud de Castilla-La Mancha



Castilla-La Mancha

Calcificación arterial generalizada de la infancia: una rara indicación de TC tóraco- abdominal en pacientes neonatos

Esther Domínguez Ferreras¹,
María Rojo Trujillo¹, Cristina Lozano Cejudo¹

¹Hospital General Universitario, Ciudad Real.

Email contacto: edominguezf@sescam.jccm.es

Objetivo Docente

- Conocer las manifestaciones de la calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI) en la placa simple de abdomen para establecer la sospecha diagnóstica
- Reconocer la necesidad de indicar TC tóraco-abdominal como estudio diagnóstico de elección.
- Conocer la clínica y las posibles manifestaciones en otras pruebas de imagen que podrían facilitar la sospecha diagnóstica

Revisión del tema: la GACI

- La calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), también conocida como calcificación arterial idiopática infantil (IIAC) ha recibido múltiples nombres en el pasado apareciendo referenciada en la literatura como arteriopatía obliterante idiopática, arteriopatía calcificante infantil, arteriopatía infantil oclusiva, esclerosis coronaria medial de la infancia, elastopatía calcificante arterial difusa de la infancia y arteriopatía calcificante infantil, lo que puede llegar a causar confusión.
- Se trata una enfermedad genética rara, con sólo 200 casos publicados en el mundo[1], autosómica recesiva y descrita aleatoriamente en poblaciones de todo el mundo sin clara predilección étnica o racial.
- La GACI se caracteriza por la estenosis y calcificación generalizada de vasos de mediano y gran calibre en la infancia, causando manifestaciones cardiovasculares e isquémicas multiorgánicas (pueden incluir insuficiencia cardíaca, dificultad respiratoria, edema, cianosis, hipertensión y/o cardiomegalia) en pacientes pediátricos, incluidos neonatos.
- Los hallazgos adicionales pueden incluir calcificaciones extravasculares (particularmente periarticulares, incluso en el periodo prenatal), manifestaciones cutáneas y retinianas, pérdida de audición y desarrollo de raquitismo en los pacientes que sobreviven a la infancia.

Revisión del tema: presentación

- En una revisión de la literatura médica en inglés, Chong y Hutchins [1] encontraron 161 individuos con GACI en 110 artículos, y describieron una edad de presentación bimodal:
 - Inicio Precoz (48% casos con un 43% de mujeres): las primeras manifestaciones aparecen intraútero o en la primera semana de vida) y el 52% tenía un inicio tardío (mediana de tres meses). En estos pacientes los hallazgos iniciales más comunes fueron:
 - sufrimiento fetal (46%)
 - insuficiencia cardíaca (44%)
 - polihidramnios (38%)
 - hipertensión (33%)
 - dificultad respiratoria (30%)
 - hidropesía fetal (28%)
 - Inicio tardío (52% casos con un 48% de mujeres): las primeras manifestaciones aparecen después de la primera semana de vida (mediana de tres meses). Los hallazgos de presentación más comunes fueron:
 - dificultad respiratoria (66%)
 - cianosis (43%)
 - rechazo a la alimentación (34%)
 - insuficiencia cardíaca (29%)
 - vómitos (24%)
 - irritabilidad (21%)

Revisión del tema: Diagnóstico

- Se debe sospechar la calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI) en pacientes con las siguientes alteraciones:
 1. Hallazgos cardiovasculares típicos que incluyen:
 - insuficiencia cardíaca
 - dificultad respiratoria
 - Edema
 - Cianosis
 - hipertensión y / o cardiomegalia
 2. Hallazgos característicos de imágenes de calcificación arterial generalizada y/o estrechamiento de vasos grandes y medianos
 3. Aspecto de los hallazgos clínicos e histológicos típicos en la piel del pseudoxantoma elástico (PXE) y /o rayas angioides [2]
 4. Desarrollo del raquitismo después de la infancia
- El diagnóstico definitivo de GACI se establece ante pacientes con síntomas cardiovasculares durante la infancia asociados con calcificación arterial generalizada en imágenes una vez que se han descartado otras causas y con identificación de variantes patogénicas bialélicas en ENPP1 o ABCC6 o, si la prueba genética molecular no es diagnóstica, hallazgos histológicos típicos en la biopsia arterial.
- En el diagnóstico de las alteraciones vasculares los estudios de imagen son de máxima relevancia.

Revisión del tema: Imagen I

- Las **radiografías simples** manifiestan la calcificación extravascular, fundamentalmente periarticular, visibles hasta en el 29% de los casos (figura 1), ver y a veces pueden detectar calcificaciones arteriales (figura 2), pero con baja sensibilidad. Muchas veces las calcificaciones arteriales se detectan sólo al reexaminar las radiografías después del diagnóstico de GACI post mortem [3].



Fig 1.- Paciente de 3 días de vida de padres sanos con antecedente prenatal de polihidramnios. Extensas calcificaciones periarticulares que limitan la movilización, incluso pasiva, en codos, muñeca derecha, cadera izquierda y retropié (flechas)



Fig 2. Calcificación difusa en rail de la aorta torácica y abdominal (flechas negras) así como de las arterias ilíacas en el mismo paciente de la Figura 1.

Revisión del tema: Imagen II

- La **tomografía computerizada** (TC) es la modalidad de imagen de elección para evaluar las calcificaciones de los vasos de mediano y gran calibre (Figura 3) ya que no sólo detecta la calcificación de la pared arterial sino también el engrosamiento de la íntima que causa el estrechamiento luminal siempre que por la edad y situación clínica del paciente sea posible administrar CIV, apareciendo entonces una imagen “en diana” o en “ojo de buey” con un centro de alta atenuación (la luz) rodeado de baja atenuación (la íntima engrosada), que nuevamente está rodeado de alta atenuación (la calcificación de la pared arterial).

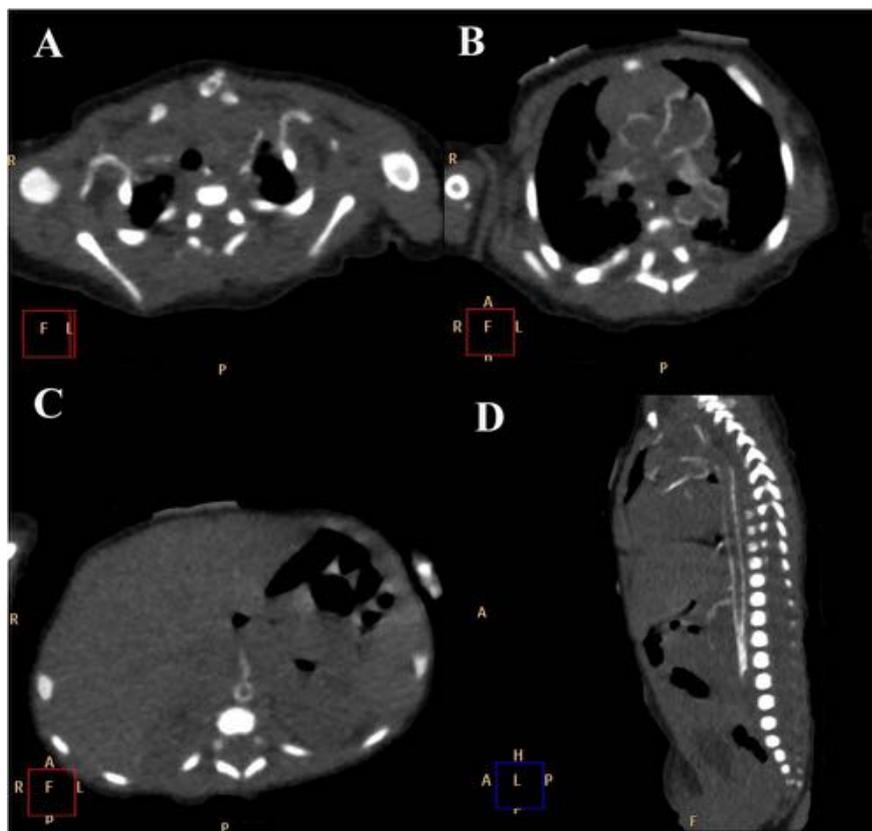


Figura 3: cortes axiales (A, B y C) y sagital (D) del TC tóraco-abdominal sin CIV de un paciente de 8 días con calcificación de todas las arterias de gran y mediano calibre, incluidos TSA, arterias viscerales abdominales y arterias pulmonares. Alta sospecha de GACI, confirmada posteriormente.

Revisión del tema: Imagen III

- **Ecografía abdominal:** permite detectar hiperecogenicidad asociada a calcificación de las paredes de los vasos abdominales (Figura 4).
- **Doppler vascular:** permite detectar la hiperecogenicidad asociada a calcificación de las paredes de los vasos en el modo B y la existencia de estenosis irregular difusa (Figura 5) con aumento de la velocidad del flujo (figura 6)



Fig 4.- Paciente de 8 días de vida con engrosamiento e hiperecogenicidad difusa de las paredes aórticas (flecha negra) secundarias a calcificación. GACI confirmada.

Fig 5.- Imágenes axiales de las ACC (A y B), longitudinal de la vertebral derecha (C) y longitudinal de la ACC izquierda (D) de un paciente de 11 días de vida. Todas las arterias muestran paredes engrosadas de forma irregular e hiperecogénicas en relación con calcificación (flechas blancas) que provocan estenosis difusa irregular (flecha amarilla). GACI confirmada

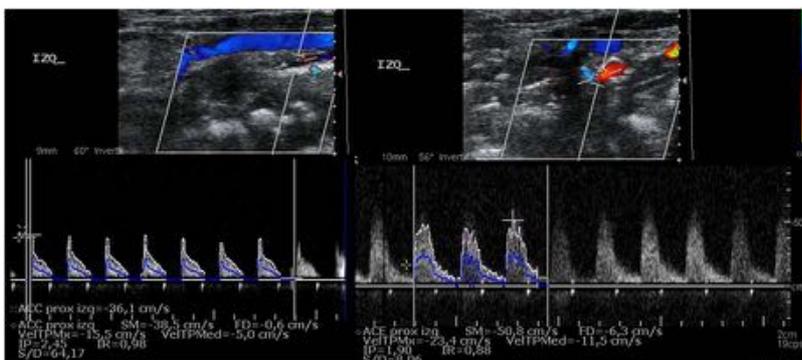
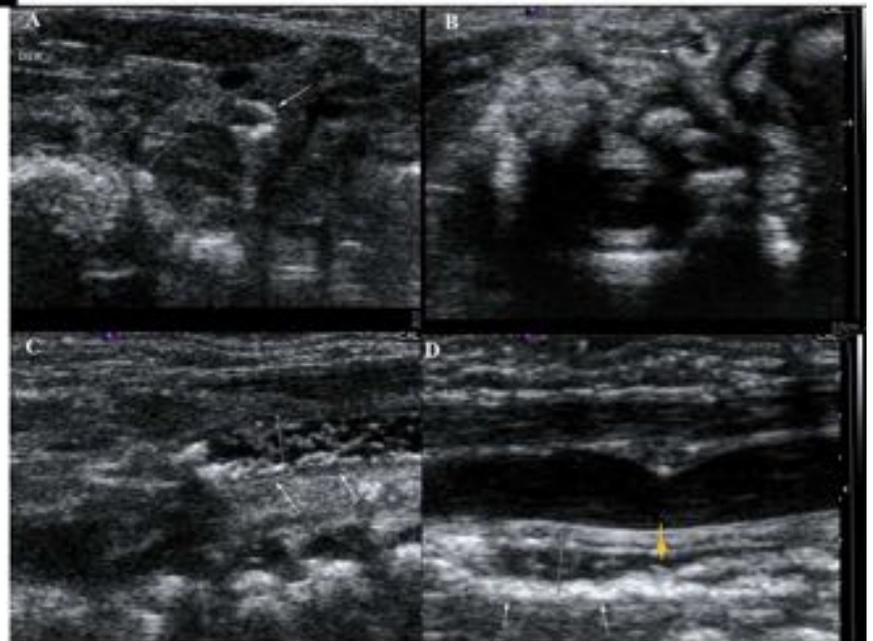


Fig. 6.- Curvas doppler en carótidas común y externa izquierda en el mismo paciente de la figura 4 que muestran aumento de la velocidad del flujo

Revisión del tema: Imagen IV

- El **ecocardiograma** puede:
 - Detectar hiperecogenicidad de la pared de las arterias cercanas al corazón, incluidas las arterias coronarias y pulmonares, la aorta ascendente y el arco aórtico, y los troncos supraaórticos en los pacientes pediátricos.
 - Detectar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y/o derrame pericárdico.
- **RM:** tanto las imágenes planares como los estudios de angiografía por RM son insensibles a la detección de calcificación de la pared arterial, pero pueden detectar estenosis luminal; no obstante la detección de estenosis es mejor cuando se realizan con técnicas de contención de la respiración y de bloqueo cardíaco, muy poco aplicable en pacientes neonatos o con menos de 1 año de vida
- La **angiografía coronaria** puede ser normal a pesar de la presencia de calcificaciones extensas de la pared arterial, probablemente porque la afectación generalizada de todas las arterias coronarias da como resultado un estrechamiento difuso sin las áreas focales de estenosis detectables por angiografía [4].

Revisión del tema: otras pruebas diagnósticas

- Diagnóstico genético: dos posibles estrategias
 - La prueba genética molecular de un solo gen, probando en serie las posibles mutaciones siguiendo el orden de frecuencia de las variantes patogénicas (es decir, ENPP1 seguido de ABCC6).
 - El uso de un panel multigen que incluye ENPP1, ABCC6 y otros genes de interés.
- Diagnóstico histológico
 - Clásico: Antiguamente, el diagnóstico histológico de GACI se hacía muy habitualmente en la autopsia y en los casos en los que se alcanzaba un diagnóstico pre-mortem, el gold-standard era la biopsia de una arteria de tamaño mediano, típicamente la arteria temporal y con menos frecuencia la arteria radial [5 y 6] mostrando cambios histológicos típicos consistentes con GACI.
 - En la actualidad, sin embargo, un procedimiento tan invasivo se ha considerado innecesario para el diagnóstico prefiriéndose la combinación de hallazgos genéticos y pruebas de imagen siempre que sea posible [7].

Revisión del tema: Diagnóstico diferencial

Incluye los trastornos de presentación en la edad pediátrica con calcificación vascular

- El **síndrome de Singleton-Merten**: un trastorno autosómico dominante con calcificación aórtica severa, anomalías dentales (erupción tardía y pérdida temprana de dientes permanentes, erosión ósea alveolar), osteopenia y acroosteólisis. Es una enfermedad genética rara (11 casos publicados en 2013) [8] del que se desconoce la mutación causal. La calcificación aórtica en el síndrome de Singleton-Merten comienza más tarde en la vida (el rango de edad en el momento del diagnóstico es de 6 a 39 años).
- **Calcificación metastásica debida a hipervitaminosis D, hiperparatiroidismo o enfermedad renal en etapa terminal**. En los lactantes que reciben de 20,000 a 40,000 UI de vitamina D diariamente, la calcificación arterial difusa tiende a afectar la media de los vasos, y la calcificación extravascular extensa involucra los túbulos renales, las paredes bronquiales y la mucosa basal y la muscularis mucosa del estómago. En comparación con GACI, la calcificación metastásica exhibe una distribución diferente de la calcificación extravascular, y los cambios vasculares microscópicos ocurren en la media con poca proliferación intimal [7].
- **Sífilis congénita**. La aortitis sífilítica, que se asocia con la calcificación de la aorta ascendente, se puede distinguir de GACI de las siguientes maneras:
 - La calcificación se limita a la aorta proximal;
 - El diagnóstico suele ser más tarde en la vida (rara vez antes de los 19 años)
 - Se acompaña de otros signos de sífilis congénita, como:
 - Dientes de Hutchinson, queratitis intersticial, tibias de sable o nariz en forma de silla de montar
 - Hallazgos histológicos caracterizados por endarteritis obliterante de vasa vasorum con células plasmáticas perivasculares y manguito linfocítico y fibrosis adventicial [7].

Revisión del tema: Pronóstico y Tratamiento

• PRONÓSTICO

- Clásicamente está descrita una elevada tasa de mortalidad (hasta el 85% a los 6 meses de edad).
- No obstante, en series más recientes [9], y tras la instauración de tratamientos intensivos y tratamientos con bifosfonatos, se ha descrito una apreciable reducción de la mortalidad, situándose en el 55% a los 6 meses, y una disminución drástica de la mortalidad después de esa edad, existiendo supervivientes que han alcanzado los 25 años.
- Las causas de muerte más frecuentes son infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial persistente o insuficiencia multiorgánica.

• TRATAMIENTO: sintomático

- el uso de bifosfonatos (el más utilizado es el etidronato) parece aumentar significativamente la supervivencia.
- La terapia antihipertensiva estándar es necesaria.
- La terapia con aspirina debe proporcionarse a pacientes con estenosis coronaria grave que tienen un mayor riesgo de trombosis coronaria.

• CONTROLES:

- No hay pautas específicas.
- Los intervalos apropiados para el control dependen de los hallazgos clínicos.

Revisión del tema: bibliografía

1. Chong CR, Hutchins GM. Idiopathic infantile arterial calcification: the spectrum of clinical presentations. *Pediatr Dev Pathol.* 2008;11:405–15
2. Nitschke Y, Baujat G, Botschen U, Wittkamp T, du Moulin M, Stella J, Le Merrer M, Guest G, Lambot K, Tazarourte-Pinturier MF, Chassaing N, Roche O, Feenstra I, Loechner K, Deshpande C, Garber SJ, Chikarmane R, Steinmann B, Shahinyan T, Martorell L, Davies J, Smith WE, Kahler SG, McCulloch M, Wraige E, Loidi L, Höhne W, Martin L, Hadj-Rabia S, Terkeltaub R, Rutsch F. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am J Hum Genet.* 2012;90:25–39.
3. Glatz AC, Pawel BR, Hsu DT, Weinberg P, Chrisant MRK. Idiopathic infantile arterial calcification: two case reports, a review of the literature and a role for cardiac transplantation. *Pediatr Transplant.* 2006;10:225–33.
4. Hault K, Sebire NJ, Ho SY, Sheppard MN. The difficulty in diagnosing idiopathic arterial calcification of infancy, its variation in presentation, and the importance of autopsy. *Cardiol Young.* 2008;18:624–7.
5. Vera J, Lucaya J, Garcia Conesa JA, Aso C, Balaguer A. Idiopathic infantile arterial calcification: unusual features. *Pediatr Radiol.* 1990;20:585–7
6. Marrott PK, Newcombe KD, Becroft DM, Friedlander DH. Idiopathic infantile arterial calcification with survival to adult life. *Pediatr Cardiol.* 1984;5:119–2
7. Ferreira C, Ziegler S, Gahl WA. Generalized Arterial Calcification of Infancy. 2014 Nov 13. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253403/>
8. Feigenbaum A, Müller C, Yale C, Kleinheinz J, Jezewski P, Kehl HG, MacDougall M, Rutsch F, Hennekam RC. Singleton-Merten syndrome: an autosomal dominant disorder with variable expression. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:360–70.
9. Rutsch F, Böyer P, Nitschke Y, Ruf N, Lorenz-Depierieux B, Wittkamp T, Weissen-Plenz G, Fischer RJ, Mughal Z, Gregory JW, Davies JH, Loirat C, Strom TM, Schnabel D, Nürnberg P, Terkeltaub R; GACI Study Group. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2008;1:133–40

Conclusiones

- Incluso en pacientes neonatos y dado el potencial retraso diagnóstico de los estudios genéticos e histológicos, el TC tóraco-abdominal se utiliza como Gold-Standard para el diagnóstico en pacientes con clínica sospechosa y calcificaciones compatibles visibles en las radiografías simples, debiendo ser considerado una indicación preferente