

Caso Clínico

CALCIFILAXIA URÉMICA SOB O EFEITO DO CALCIMIMÉTICO CINACALCET

Leonor Ramos¹, I. Coutinho¹, L. Linhares², M. M. Brites³, José Carlos Cardoso³, Óscar Tellechea⁴, Margarida Gonçalo⁵

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC, Portugal

²Interno de Medicina Interna/Resident, Internal Medicine, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HG, Portugal

³Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC, Portugal

⁴Chefe de Serviço, Professor Auxiliar da FMUC/Consultant Chief, Professor of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra Portugal

⁵Chefe de Serviço; Assistente Convidada/Consultant Chief, Invited Professor of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra Portugal

Trabalho foi apresentado como Poster na Reunião de Primavera da SPDV (2012); Presented as a Poster at the Spring SPDV Meeting, 2012.

RESUMO – A calcifilaxia urémica é uma complicação rara mas grave dos doentes dialisados. A patogenia não está claramente estabelecida, sendo os principais factores de risco o hiperparatiroidismo e a consequente elevação do produto fosfo-cálcico. Uma doente do sexo feminino de 72 anos de idade, sob hemodiálise há 15 anos, com hiperfosfatémia, normocalcémia e hiperparatiroidismo grave apesar da terapêutica com cinacalcet e sevelâmero, foi observada com lesões ulceradas dolorosas, de configuração geográfica, superfície necrótica central e bordos hemorrágicos na perna direita com 6 semanas de evolução. A biópsia cutânea revelou deposição de cálcio na parede de múltiplos vasos da derme profunda e hipoderme, confirmando a hipótese clínica evocada de calcifilaxia. Com o aumento das doses do cinacalcet e sevelâmero houve melhoria discreta das lesões ulceradas. Porém, a doente faleceu devido a múltiplas co-morbilidades. Relata-se um caso de ineficácia do cinacalcet no controlo dos parâmetros laboratoriais e nas consequentes lesões cutâneas.

PALAVRAS-CHAVE – Calcifilaxia; Cinacalcet; Hiperparatiroidismo.

UREMIC CALCIPHYLAXIS UNDER THE CALCIMIMETIC CINACALCET

ABSTRACT – Uremic calciphylaxis is a rare but serious complication of dialysis patients. Its pathogenesis is not completely understood, although many risk factors have been identified, such as hyperparathyroidism. Cinacalcet (a calcimimetic agent) is used to keep calcium, phosphorus and PTH within the normal range. A 72-year old female patient, under hemodialysis for 15 years with hyperphosphatemia, normocalcemia and hyperparathyroidism despite therapy with cinacalcet and sevelamer, presented with several painful ulcerated lesions of the right leg, with a geographical configuration, central necrotic surface and hemorrhagic borders that progressed for 6 weeks. Cutaneous biopsy revealed vascular deposits of calcium in deep dermal and hypodermal vessels, confirming the clinical diagnosis of calciphylaxis. The necrotic borders of the ulcer improved when cinacalcet and sevelamer were administered in maximum doses. However, the patient passed away in consequence of comorbidities.

Caso Clínico

We report a case in which cinacalcet was ineffective in controlling the phosphate and calcium abnormalities in an hemodialysis patient and, consequently, his cutaneous lesions.

KEY-WORDS – Calciphylaxis; Cinacalcet; Hyperparathyroidism.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.ª Leonor Castendo Ramos

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra, Portugal
E-mail: leonoricr@gmail.com

INTRODUÇÃO

A causa mais frequente de calcificação metastática da pele e dos tecidos moles é a doença renal crónica (DRC)¹. A calcifilaxia urémica caracteriza-se por calcificação vascular progressiva resultando em necrose isquémica da pele, tecido adiposo e, eventualmente, tecido muscular. A patogenia não está claramente estabelecida, havendo uma multiplicidade de factores implicados, nomeadamente o hiperparatidoismo secundário e a desregulação do metabolismo fosfo-cálcico com elevação do produto dos valores do cálcio e fósforo séricos.

As lesões de calcifilaxia iniciam-se geralmente como máculas ou manchas reticuladas de tonalidade violácea, que podem evoluir para bolhas e ulceração, e que são tipicamente muito dolorosas.

O tratamento é difícil, controverso, mal estabelecido e pouco eficaz. Assenta essencialmente na tentativa de controlo dos factores de risco e no tratamento local da lesão ulcerada para evitar sobreinfecção. As complicações são frequentes (sépsis e gangrena), sendo a mortalidade também elevada.

CASO CLÍNICO

Uma doente do sexo feminino de 72 anos de idade, hemodialisada desde há 15 anos por nefropatia hipertensiva, com mau estado nutricional e baixo peso (45 kg), foi observada com múltiplas lesões ulceradas de configuração geográfica, com superfície necrótica centralmente e bordos hemorrágicos, que se tornaram rapidamente confluentes, abrangendo praticamente toda a face anterior da perna direita (Fig. 1). A doente referia queixas álgicas muito intensas. As lesões haviam surgido sem traumatismo prévio, com progressão rápida em cerca de 6 semanas. Os pulsos distais (tibiais e pediosos) eram palpáveis e a circulação capilar normal. Do ponto de vista cutâneo não havia outras alterações significativas.

Como antecedentes pessoais relevantes, destacava-se uma insuficiência renal crónica (IRC) secundária a HTA sob diálise há 15 anos, estenose mitral severa secundária a endocardite bacteriana subaguda e fibrilhação auricular.

A doente era seguida em consultas de Nefrologia e Cardiologia e estava medicada com cinacalcet 60mg id,

Caso Clínico



Fig 1 - Lesões ulceradas, com configuração geográfica, com superfície necrótica, fundo fibrinoso e bordos hemorrágicos.

carbonato de sevelâmero 800mg 3id, epoietina α 2000UI 3x/semana, lactulose 15ml 3id, poliestireno sulfonato de cálcio 15g 2id, varfarina, amiodarona 200mg id, midodrina 5mg id e sinvastatina 20mg id.

Dos exames complementares realizados verificou-se a existência de anemia normocítica normocrômica (Hb 10,1g/dl), elevação da creatinina 6,38 mg/dl (normal < 1,18mg) e azoto ureico 58 mg/dl (normal <20.9mg/dl), elevação da fosfatase alcalina 259U/L (normal 30-120U/L), hiperfosfatemia 6,4mmol/L (normal <4,5mmol/l), normocalcemia 10,4mmol/L (8,8-10,6mmol/dl), e hiperparatireoidismo grave com PTH 2375pg/ml (normal <72pg/ml). O estudo de coagulação e auto-imunidade eram normais.

A biópsia cutânea realizada num dos bordos da úlcera mostrou deposição de cálcio em vasos da derme profunda e hipoderme (Fig. 2), tanto no lúmen (Fig. 3A)

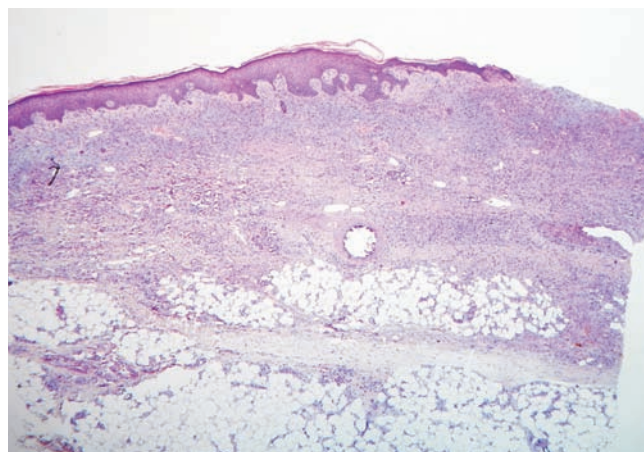


Fig 2 - Ulceração dermo-epidérmica com neovascularização, infiltrado inflamatório escasso e deposição vascular de cálcio (HE 40x).

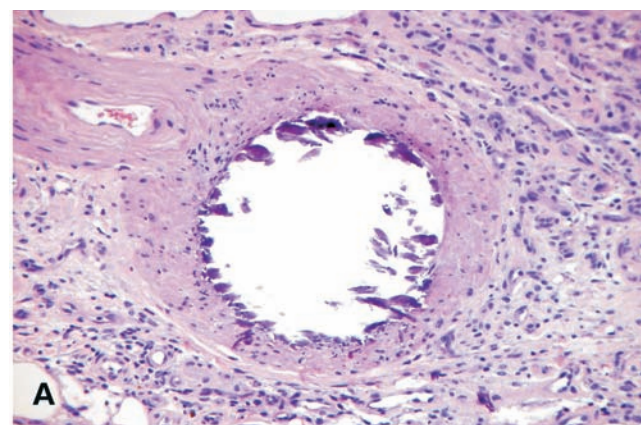


Fig 3 - A. Deposição de cálcio no lúmen de um vaso de parede muscular na derme profunda (HE 200x) B. Deposição de cálcio na parede de um vaso da hipoderme com espessamento da íntima (HE 400x).

Caso Clínico



Fig. 4 - Aspecto clínico das úlceras após optimização da terapêutica, com diminuição do componente necrótico, das dimensões e das queixas algícas.

como na parede vascular (Fig. 3B), com infiltrado inflamatório escasso e neovascularização na derme circundante (Fig.s 2 e 3), confirmando a hipótese clínica evocada de calcifilaxia.

Para melhor controlo do hiperparatiroidismo secundário (e consequentemente melhorar as lesões cutâneas), elevaram-se ao máximo as doses do cinacalcet (90mg id) e sevelâmero (1600mg 3 id). Foi também aumentada a frequência da hemodiálise (5x/semana), com recurso a solução com baixo teor em cálcio. A medicação antálgica foi ajustada pela Consulta da Dor (tramadol 100 mg 2 id, paracetamol 1g 3id, metamizol magnésico 575mg 2id e gabapentina 300mg 2id). Houve melhoria discreta das lesões ulceradas com diminuição do componente necrótico (Fig. 4) e melhoria das queixas algícas.

No entanto, a doente veio a falecer em 6 semanas, certamente também pelas importantes co-morbilidades associadas.

DISCUSSÃO

A calcifilaxia é uma síndrome pouco compreendida e com elevada mortalidade, sendo provavelmente a complicação cutânea mais temida da DRC terminal². Apesar de rara, ocorre em cerca de 4% dos doentes com DRC,² com uma incidência de 1%/ano,⁴ mais frequentemente no sexo feminino, numa proporção de 3:1³.

As complicações são frequentes e a mortalidade elevada, podendo alcançar os 60-80%. A causa de morte mais frequente é a sépsis, com ponto de partida nas ulcerações cutâneas^{1,3,4}.

A etiopatogenia da calcifilaxia é ainda obscura, existindo múltiplos factores de risco associados, dos quais se destacam DRC, diálise (essencialmente peritoneal), hipercalcémia, hiperfosfatémia, elevação do produto fosfo-cálcico, hiperparatiroidismo, sexo feminino, tratamento com varfarina, diabetes *mellitus* e obesidade ou má nutrição^{2,3,4}. No presente caso estavam presentes muitos destes factores que poderão ter contribuído para o desenvolvimento das lesões de calcifilaxia.

Estudos moleculares e citoquímicos mais recentes revelaram o papel crucial de alguns factores envolvidos no metabolismo ósseo na patogénese da calcifilaxia. Destacam-se o receptor activador do factor nuclear κ B (RANK), ligando RANK e osteoprotegerina, que terão uma acção na regulação da mineralização esquelética e extra-esquelética,³ e que estarão alterados em doentes em estado urémico.

As lesões de calcifilaxia desenvolvem-se e progridem muito rapidamente. Podem ser únicas ou múltiplas e estão, em 90% dos casos, localizadas aos membros inferiores, embora possam também ocorrer nas mãos, dorso e abdómen^{3,4}. Por regra, as lesões proximais (abdómen, coxas, glúteos) acarretam um pior prognóstico⁴.

As lesões cutâneas iniciais são geralmente lesões do tipo do *livedo reticularis*, podendo também surgir como pápulas, placas e nódulos eritematosos. As lesões já estabelecidas têm configuração irregular, tonalidade purpúrica e ulceração necrótica, sendo extremamente dolorosas^{1,3,4}. As lesões cutâneas resultam de alterações agudas micro-oclusivas dos vasos de pequeno e médio calibre, podendo levar a *livedo necrotizante* (mais comumente nos membros inferiores), necrose da gordura abdominal ou mesmo necrose digital².

O diagnóstico definitivo é histológico, pelo que as biópsias incisionais deverão ser profundas (abragendo o tecido adiposo) para que se sejam observadas as alterações características: calcificação das arteríolas de pequeno e médio calibre, hiperplasia da íntima e fibrose, como no presente caso.

O tratamento da calcifilaxia é difícil e controverso, já que as opções terapêuticas disponíveis são limitadas e insatisfatórias, baseando-se essencialmente em medidas de suporte⁴. Os factores desencadeantes deverão ser identificados e controlados, bem como os factores de risco cardiovascular. As concentrações de cálcio e fósforo deverão ser (tanto quanto possível) normalizadas de modo a manter o produto fosfo-cálcico e PTH dentro de valores normais. Nesse âmbito, deve ser assegurada a utilização de quelantes de fósforo sem cálcio ou alumínio na sua constituição (de que é exemplo o sevelâmero) e diálise com baixo teor de cálcio, podendo ser também necessário aumentar a frequência e a duração das sessões de diálise.

O cuidado local das lesões é crucial de modo a evitar sobreinfecções, umas das complicações mais temidas e mais frequentes.

A paratiroidectomia, controlando definitivamente o problema do hiperparatiroidismo, é advogado por múltiplos autores^{2,4}. Associa-se a uma melhoria da cicatrização das ulcerações, bem como da taxa de sobrevivência⁴. No entanto, pelo risco de doença óssea adinâmica, este tratamento está limitado aos doentes com calcifilaxia associada a hiperparatiroidismo².

Os bifosfonatos aumentam a produção de osteoprotegrina e inibem a calcificação vascular, podendo ser também utilizados como adjuvantes no tratamento da calcifilaxia³. O recurso a câmara hiperbárica, pela estimulação da angiogénese, foi também tentado no tratamento desta patologia¹. O tiosulfato de sódio endovenoso ou intraperitoneal pode ser também encarado como uma alternativa terapêutica. Devido ao seu efeito antioxidante e ao seu poder de solubilização dos depósitos de cálcio, têm vindo a surgir vários relatos na literatura relativos ao seu uso *off-label* nesta patologia³.

O cinacalcet é um agente calcimimético que, ao aumentar a sensibilidade do receptor de cálcio das células da paratiróide ao cálcio extracelular, diminui a

produção de PTH^{2,3}, sendo actualmente utilizado na doença renal crónica associada a hiperparatiroidismo secundário. No tratamento de calcifilaxia em doentes com contra-indicação cirúrgica para paratiroidectomia o cinacalcet é cada vez mais utilizado, estando comprovado o seu papel na redução dos níveis de PTH, cálcio e fósforo e os seus efeitos benéficos nestes doentes²⁻⁶. É mesmo apontado por alguns como alternativa terapêutica válida e eficaz^{2,4,5}.

Os autores descrevem um caso de calcifilaxia com desfecho fatal no qual o cinacalcet, mesmo nas doses mais elevadas, e em associação a outras medidas, se revelou ineficaz no controlo dos valores da PTH e fósforo sérico e nas consequentes lesões cutâneas. A prevenção e o diagnóstico precoce são os factores fundamentais para diminuir a incidência desta patologia.

REFERÊNCIAS

1. Fairley JA. Calcifying and ossifying disorders of the skin. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology* 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.p. 653-9.
2. Pallure V, Comte C, Leray-Mouragues H, Dereure O. Cinacalcet as first-line treatment for calciphylaxis. *Acta DermVenereol*. 2008; 88:62-3.
3. Nunley J, Khjan S, Vinson R, Meffert J, Gelfand J, Elston D Calciphylaxis. *Medscape*. 2013. [consultado em 16 Julho 2014]. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/1095481-overview>.
4. Mohammed I, Sekar V, Bibtana A, Mitra S, Hutchison A. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic "cinacalcet". *Nephrol Dial Transplant*. 2008; (23):387-9.
5. Velasco N, MacGregor M, Innes A, MacKay I. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet – an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:1994-2004.
6. Robinson M, Augustine J, Korman N. Cinacalcet for the treatment of calciphylaxis. *Arch Dermatol*. 2007; 143(2):152-4.