

# Calcifilaxia idiopática: relato de caso

## *Idiopathic calciphylaxis: case report*

Fernanda Trevisol<sup>1</sup>, Ariovaldo Manfio<sup>2</sup>, Jovani Steffani<sup>2</sup>

Recebido da Universidade do Oeste de Santa Catarina.

### RESUMO

A calcifilaxia é uma vasculopatia obliterativa caracterizada por necrose isquêmica cutânea, com instalação aguda e progressiva, secundária à calcificação de vasos sanguíneos de pequeno ou médio calibre. Habitualmente, é uma complicação observada nos pacientes com hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica. Sua patogênese ainda é desconhecida e, provavelmente, multifatorial. Este estudo descreve o caso de um paciente com calcifilaxia idiopática submetido ao tratamento clínico, desbridamento cirúrgico e curativos, com resolução completa após 6 meses. Apesar de ser uma afecção rara e grave na população em geral, o diagnóstico e o tratamento precoce da calcifilaxia permitem a evolução clínica favorável e a melhoria da qualidade de vida do paciente.

**Descritores:** Calcifilaxia/quimioterapia; Úlcera da perna; Desbridamento; Vasculite; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

The calciphylaxis is an obliterative vasculopathy characterized by cutaneous ischemic necrosis, with acute and progressive installation, secondary to calcification of small or medium-sized blood vessels. Usually, is a complication observed in patients with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. Its pathogenesis is still unknown and probably multifactorial. This study describes a case of a patient with idiopathic calciphylaxis, which was submitted to clinical treatment, surgical debridement and dressings, with complete resolution after 6 months. Although being a rare and serious disease in the general population, the

early diagnosis and treatment of calciphylaxis allow favorable clinical evolution and improvement of patient's quality of life.

**Keywords:** Calciphylaxis/drug therapy; Leg ulcer; Debridement; Vasculitis; Humans; Case reports

### INTRODUÇÃO

A calcifilaxia é caracterizada por necrose isquêmica cutânea, de instalação aguda e progressiva, secundária à calcificação de vasos sanguíneos de pequeno ou de médio calibre.<sup>(1)</sup> É considerada uma condição rara, com incidência anual de 1% e prevalência de 4% em pacientes que realizam diálise.<sup>(2)</sup> Embora, seja descrita por como uma condição específica para doença renal terminal,<sup>(3)</sup> alguns indivíduos com função renal normal têm sido igualmente diagnosticados.

Inicialmente, pacientes com calcifilaxia sofrem com a falta de diagnóstico correto e, ao procurarem diferentes especialidades médicas, postergam o diagnóstico. Isto resulta em maior número de complicações, com níveis também maiores de agravamento do caso. Por ser uma doença que se caracteriza por um quadro multissistêmico grave, a instituição do tratamento o mais precocemente possível tende a diminuir a morbimortalidade. No entanto, ainda não há consenso sobre o melhor tratamento a ser usado.

Apesar de não ser muito comum, a falta de consenso quanto ao tratamento da calcifilaxia, a gravidade das comorbidades e a demora no estabelecimento do diagnóstico justificam o presente relato de caso, o qual deve contribuir para o melhor entendimento do quadro clínico, ainda pouco descrito na literatura. Busca-se, assim, facilitar o diagnóstico e o manejo do tratamento, oferecendo à comunidade médica oportunidade de atualização do conhecimento para auxiliar na adoção da melhor conduta terapêutica diante de paciente acometido por esta patologia.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, branco, 62 anos de idade, aposentado, procura atendimento devido ao aparecimento de eritema pruriginoso, que evolui para surgimento de uma bolha e úlcera dolorosa em membro inferior direito há cerca de 3 meses. Inicialmente, observou-se úlcera necrótica, com área de 12x7cm em região lateral, com bordas irregulares, eritemato-violáceas e tecido de granulação cobrindo pequenas áreas ao fundo, com presença discreta de secreção purulenta (Figura 1).

Como comorbidades, apresentava hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e obesidade. Na investigação clínica, foram solicitados exames laboratoriais de sangue, como cálcio, fósforo, paratormônio, ureia, creatinina, hemograma, plaquetas, sódio,

1. Universidade do Oeste de Santa Catarina, Joaçaba, SC, Brasil.

2. Policlínica Municipal, Concórdia, SC, Brasil.

Data de submissão: 07/11/2016 – Data de aceite: 01/12/2016

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Fernanda Trevisol  
Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Rua Getúlio Vargas, 2.125 – Flor da Serra  
CEP: 89600-000 – Joaçaba, SC, Brasil  
Tel.: (49) 3442-3600 – E-mail: fernandadermato@icloud.com

Fontes de fomento: Uniedu – Art. 170 (Edital 06/Unoesc-R/2016).

Número de aprovação do CEP: Fundação Universidade do Oeste de Santa Catarina, 1.684.876, CAAE – 54038116.0.0000.5367.

potássio, ácido úrico, glicemia, TGO, TGP, fosfatase alcalina, albumina, fator reumatoide, fator antinuclear, crioglobulinas, anticorpos anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico, anticorpos anticitrulina, ANCA C, ANCA P, antitrombina III, fator V de Leiden mutante, dosagem de proteína C, proteína S e homocisteína, e também exame parcial de urina.

Todos os exames apresentaram resultados dentro dos padrões da normalidade, exceto os de colesterol, triglicerídeos, proteína C-reativa, que se apresentaram com resultados levemente aumentados. O exame de cultura de secreção da perna direita evidenciava a presença de *Pseudomonas aeruginosa* sensível ao levofloxacino.

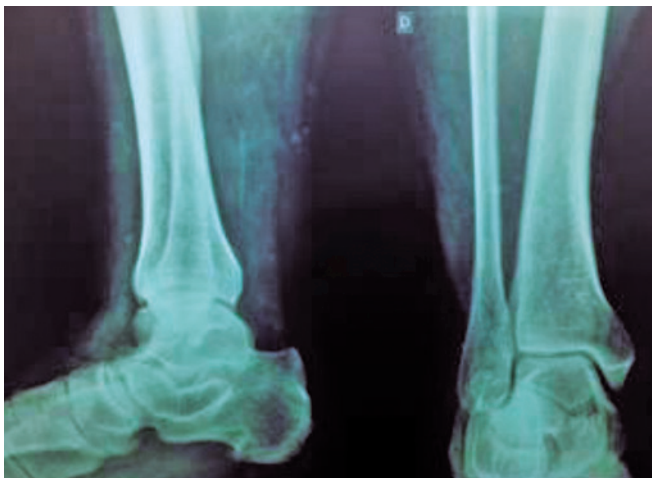
A radiografia simples de tornozelo da perna direita demonstrou espessamento em partes moles e calcificações vasculares junto à extremidade distal da perna e do tornozelo (Figura 2).

A radiografia de tórax não apresentou alterações.

Foi realizado Doppler venoso de membro inferior direito, que demonstrou veias ilíacas, femorais, comum e superficial, poplítea, tibiais, fibulares e musculares da panturrilha compressíveis, sem evidência de trombos no interior.



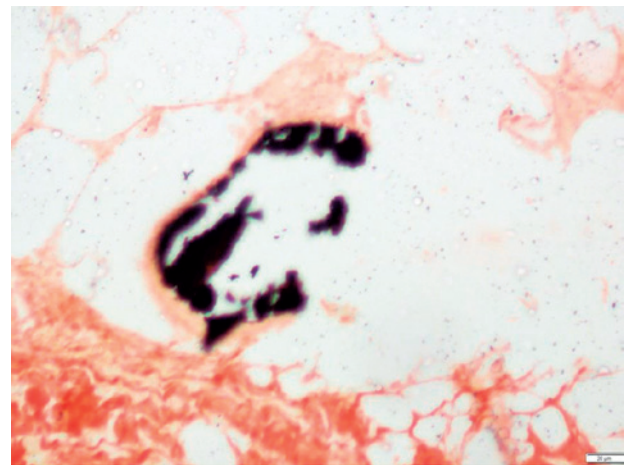
**Figura 1.** Úlcera em perna direita. Imagem feita em junho 2014.



**Figura 2.** Radiografia do tornozelo da perna direita realizada em junho de 2014.

O exame histopatológico mostrou vasculite neutrofilica de pequenos vasos com hemorragia e calcificação distrófica focal de parede do vaso. Também evidenciou calcificação na parede vascular da derme reticular e tecido subcutâneo, mais evidente pela coloração de Von Kossa (Figura 3). Fungos, bacilos, espiroquetas ácido-resistentes, e cultura para bactérias e fungos foram negativos, sugerindo o diagnóstico de calcifilaxia.

Com base na avaliação clínica, apoiada em critérios bioquímicos e histopatológicos, o paciente foi internado e iniciou tratamento com analgesia, por meio da administração de dipirona 1g, por via endovenosa (EV), a cada 6 horas, tramadol 100mg, EV, a cada 8 horas, desbridamento cirúrgico dos tecidos necróticos em centro cirúrgico seguido de curativos locais diários, utilizando soro fisiológico 0,9% para limpeza local, aplicando-se, posteriormente, uma camada local de papaína 2% e cobertura



**Figura 3.** Calcificação distrófica em parede vascular demonstrada pela coloração de Von Kossa.



**Figura 4.** Cicatrização completa de úlcera em perna direita. Imagem feita em janeiro de 2015.

com gaze Rayon estéril. Também foi iniciada antibioticoterapia, conforme cultura de secreção da perna direita, com levofloxacino 750mg, EV, uma vez ao dia, por 3 dias. O tratamento medicamentoso foi mantido no domicílio com uso de dipirona 500mg, via oral (VO), a cada 6 horas, levofloxacino 750mg, VO, por 7 dias, cuidado com a úlcera por meio de curativos locais diários utilizando soro fisiológico 0,9% e colagenase + cloranfenicol. Após 60 dias, foi iniciada aplicação óleo de girassol duas vezes ao dia, evoluindo para cura completa da lesão em 180 dias (Figura 4). Também, foi proposto o tratamento com tiosulfato de sódio 15 a 30g, uma vez ao dia, EV. No entanto, a instituição hospitalar não disponibilizava este medicamento para uso interno, e não foi possível adquiri-lo – motivo pelo qual não foi instituído.

O paciente mantém atualmente acompanhamento ambulatorial já há 2 anos, e as lesões de pele não recidivaram até o presente momento.

## DISCUSSÃO

O quadro clínico da calcifilaxia é multifacetado e pode ser dividido em duas fases.<sup>(4)</sup> A primeira, caracteriza-se por prurido e eritema cutâneo laminar (que não é específico) podendo esta fase ser facilmente mal interpretada. A segunda fase apresenta ulceração dolorosa e necrose.

O diagnóstico de calcifilaxia pode ser feito quando duas características clínicas e achados histopatológicos estiverem presentes<sup>(4)</sup> (Quadro 1).

O paciente deste relato apresentava como característica clínica a úlcera dolorosa no membro inferior direito, associada a achado histopatológico de calcificação distrófica focal de parede do vaso e à calcificação vascular da derme reticular e tecido subcutâneo.

A calcifilaxia é uma doença rara e mal compreendida, que demonstra um desafio para diferentes especialidades.<sup>(5)</sup>

Embora a maioria dos casos de calcifilaxia esteja associada com insuficiência renal crônica, estudos descrevem esta síndrome em pacientes com hiperparatireoidismo primário, doença in-

flamatória intestinal, cirrose, sorologia positiva para imunodeficiência humana, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de anticorpo antifosfolípide e púrpura de Henoch-Schönlein.<sup>(6,7)</sup> O paciente deste estudo apresentava como comorbidades somente hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e obesidade – sendo a última considerada fator de risco.<sup>(8,9)</sup>

O tratamento proposto por Lim et al.<sup>(10)</sup> em paciente com calcifilaxia foi o cuidado primário das úlceras utilizando Varidase® em gel para debridar, seguido de mupirocina tópica e, após o surgimento de infecção das úlceras por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, iniciou-se o uso de sulfato de polimixina em dias alterados. As lesões dos pacientes deste estudo cicatrizaram em torno de 5 meses.

Pitter e Chudoba<sup>(11)</sup> sugeriram o uso de tiosulfato de sódio em doses entre 15 a 30g por dia, EV, em pacientes não submetidos à hemodiálise, e três vezes por semana em pacientes submetidos à diálise ou com efeitos colaterais devido ao tratamento. O período de tratamento nestes pacientes variou de 13 dias a 6 meses.

Pacientes que não apresentam insuficiência renal crônica e hiperparatireoidismo primário ou secundário, podem ser tratados com pamidrato, tiosulfato de sódio, oxigênio hiperbárico e ativador de plasminogênio tecidual.<sup>(12)</sup>

Atualmente não há terapia específica para calcifilaxia, de modo que as medidas instituídas no presente caso foram as de suporte, como analgesia adequada, antibioticoterapia e manejo direto da ferida, por meio de desbridamentos e trocas constantes de curativos, conforme já descrito. Recentemente, também o tiosulfato de sódio foi utilizado para tratar calcifilaxia. A eficácia dessa substância deve ser avaliada por testes clínicos<sup>(4)</sup> – mas, pela falta deste medicamento, não foi possível incluí-lo no presente planejamento terapêutico. Ainda assim, nossos resultados obtidos não foram menos importantes, tendo sido atingida a resolução completa do quadro, com a cicatrização total da úlcera em 180 dias.

Considerando a falta de consenso quanto à melhor forma de tratamento dos pacientes acometidos por calcifilaxia, e apesar da recomendação de alguns autores para o uso tiosulfato de sódio, a conduta terapêutica proposta no presente caso se mostrou eficaz no tratamento deste tipo de doença, mesmo sem o emprego deste medicamento.

Como proposta para estudos futuros, recomenda-se a avaliação dos possíveis benefícios do tiosulfato de sódio, por meio da comparação entre o emprego e o não emprego desse medicamento no tratamento da calcifilaxia.

**Quadro 1.** Características clínicas e achados histopatológicos da calcifilaxia

Características clínicas	Achados histopatológicos
Paciente em hemodiálise portador de doença renal crônica ou com taxa filtração glomerular menor de 15/mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Necrose e ulceração da pele com calcificação da camada média e da membrana elástica interna de pequenas arteríolas da derme e gordura subcutânea
Mais de duas lesões eritemato-violáceas, purpúricas e dolorosas, que evoluem para ulcerações	Estenose concêntrica, devido ao espessamento da camada íntima, visto nas arteríolas da derme e gordura subcutânea
Úlceras dolorosas localizadas em extremidades, no tronco ou nos genitais	

## REFERÊNCIAS

- Roncada EV, De Abreu MA, Pereira MF, Oliveira CC, Nai GA, Soares DF. Calcifilaxia, desafio diagnóstico e terapêutico: relato de um caso bem sucedido. An Bras Dermatol [Internet]. 2012; [citado 2015 jan 22]87(5). Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/101668/Calcifilaxia--desafio-diagnostico-terapeutico--relato-de-um-caso-bem-sucedido>
- Ozbalkan Z, Calguneri M, Onat AM, Ozturk MA. Development of calciphylaxis after long-term steroid and methotrexate use in a patient with rheumatoid arthritis. Intern Med. 2005;44(11):1178-81.
- Yalin AS, Altıparmak MR, Trabulus S, Yalin SE, Yalin GY, Melikoglu M. Calciphylaxis: a report of six cases and review of literature. Ren Fail. 2013;35(1):163-9.

4. Hayashi M. Calciphylaxis: diagnosis and clinical features. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(4):498-503.
5. Tsolakidis S, Grieb G, Piatkowski A, Alharbi Z, Demir E, Simons D, et al. Calciphylaxis - a challenging & solvable task for plastic surgery? A case report. *BMC Dermatol.* 2013;13:1.
6. Mastruserio DN, Nguyen EQ, Nielsen T, Hessel A, Pellegrini AE. Calciphylaxis associated with metastatic breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(2 Pt 2):295-8.
7. Barri YM, Graves GS, Knochel JP. Calciphylaxis in a patient with Crohn's disease in the absence of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):773-6.
8. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001;60(1):324-32.
9. Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(3):376-83.
10. Lim SP, Batta K, Tan BB. Calciphylaxis in a patient with alcoholic liver disease in the absence of renal failure. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(1):34-6.
11. Pitter P, Chudoba J. Biodegradability of organic substances in the aquatic environment. Boca Raton, FL: CRC Press; 1990.
12. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatologia.* 3a ed. São Paulo: Elsevier; 2015.