

# Necrose de múltiplas extremidades em quadro fatal de calcifilaxia: Relato de caso

## Multiple extremity necrosis in fatal calciphylaxis: Case report

### Autores

Diego Ennes Gonzalez<sup>1</sup>   
 Renato Demarchi Foresto<sup>1</sup>   
 Ana Luiza Santos Maldonado<sup>1</sup>  
 Wallace Stewart Carvalho  
 Padilha<sup>1</sup>   
 Fernanda Badiani Roberto<sup>1</sup>   
 Maria Eduarda Vilanova da  
 Costa Pereira<sup>1</sup>  
 Marcelino de Souza Durão  
 Junior<sup>2</sup>   
 Aluizio Barbosa Carvalho<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Hospital do Rim, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Departamento de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 07/02/2020.

Data de aprovação: 04/05/2020.

### Correspondência para:

Diego Ennes Gonzalez.  
 E-mail: diegoennesgonzalez@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0025>

### RESUMO

**Introdução:** O impacto clínico da calcificação vascular está bem estabelecido no âmbito de morbimortalidade cardiovascular, mas outras síndromes clínicas, como a calcifilaxia, apesar de menos frequente, têm significativo impacto na doença renal crônica. **Métodos:** Relato de caso de mulher, 27 anos, com queixa de dor em pododáctilos bilateralmente havia 3 dias, com presença de pequenas áreas necróticas nos locais referidos. Antecedente pessoal de diabetes tipo 1 (há 25 anos), com doença renal crônica, em diálise peritoneal, além de artrite reumatoide. Teve internação hospitalar, que antecedeu o quadro atual, devido à exacerbação da artrite reumatoide, evoluindo com trombo intracardíaco por complicação de cateter venoso, quando iniciou uso de varfarina. A isquemia progrediu para pés com necessidade de amputações bilaterais. Quirodáctilos também foram acometidos. Trombofilias, vasculites, endocardite ou outras fontes emboligênicas foram pesquisadas e descartadas. Anatomopatológico evidenciou: necrose de pele e partes moles superficiais com trombose arterial recente e calcificação medial de Monckeberg. Tratamento foi instituído com bisfosfonato e tiosulfato de sódio, conversão para hemodiálise e substituição de varfarina por heparina não fracionada. Apesar de toda a terapia, a paciente foi a óbito após quatro meses de evolução. **Discussão:** A calcifilaxia é uma rara síndrome de calcificação da microvasculatura que resulta em graves lesões isquêmicas. Tem patogênese relacionada ao distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica combinado com o desbalanço entre promotores e inibidores de calcificação vascular, com particular importância ao antagonismo da vitamina K. **Conclusão:** A estratégia preventiva é fundamental, uma vez que a terapia é complexa e de eficácia pouco validada.

**Descritores:** Calcificação Vascular; Insuficiência Renal Crônica; Calcifilaxia; Esclerose Calcificante da Média de Monckeberg.

### ABSTRACT

**Introduction:** The clinical impact of vascular calcification is well established in the context of cardiovascular morbidity and mortality, but other clinical syndromes, such as calciphylaxis, although less frequent, have a significant impact on chronic kidney disease. **Methods:** Case report of a 27-year-old woman, who had complained of bilateral pain in her toes for 3 days, with the presence of small necrotic areas in the referred sites. She had a history of type 1 diabetes (25 years ago), with chronic kidney disease, on peritoneal dialysis, in addition to rheumatoid arthritis. She was admitted to the hospital, which preceded the current condition, due to exacerbation of rheumatoid arthritis, evolving with intracardiac thrombus due to venous catheter complications, when she started using warfarin. Ischemia progressed to her feet, causing the need for bilateral amputations. Her chirodactyls were also affected. Thrombophilia, vasculitis, endocarditis or other embolic sources were investigated and discarded. Her pathology report evidenced skin necrosis and superficial soft parts with recent arterial thrombosis, and Monckeberg's medial calcification. We started treatment with bisphosphonate and sodium thiosulfate, conversion to hemodialysis and replacement of warfarin with unfractionated heparin. Despite all the therapy, the patient died after four months of evolution. **Discussion:** Calciphylaxis is a rare microvasculature calcification syndrome that results in severe ischemic injuries. It has pathogenesis related to the mineral and bone disorder of chronic kidney disease combined with the imbalance between promoters and inhibitors of vascular calcification, with particular importance to vitamin K antagonism. **Conclusion:** The preventive strategy is fundamental, since the therapy is complex with poorly validated effectiveness.

**Keywords:** Vascular Calcification; Renal Insufficiency, Chronic; Calciphylaxis; Monckeberg Medial Calcific Sclerosis.



## INTRODUÇÃO

A calcificação vascular (CV) é um processo degenerativo resultante de depósitos de sais de fosfato e de cálcio na parede das artérias, com consequente perda de sua elasticidade. Enquanto a calcificação da camada íntima arterial está associada ao processo inflamatório aterosclerótico, localizado principalmente na aorta, nas coronárias e em outros grandes vasos, a calcificação da camada média, conhecida como esclerose calcificante de Monckeberg, tem como fatores precipitantes a idade, o diabetes e a doença renal crônica.<sup>1</sup> A CV trata-se não apenas de um processo passivo de deposição mineral, mas, principalmente, de um processo ativo de alteração da regulação proteica que modifica as células vasculares musculares lisas em osteoblastos símile.<sup>2</sup> Tal diferenciação é determinada pelo balanço entre fatores mediadores promotores e inibidores da calcificação.<sup>3</sup>

O impacto clínico da CV está bem estabelecido no âmbito de morbimortalidade cardiovascular, presente desde estágios iniciais da doença renal crônica (DRC).<sup>4,5</sup> Apesar de menos frequente, a calcifilaxia representa um espectro dessa condição de indubitável importância, de manejo diagnóstico-terapêutico desafiador, significativa letalidade e profundo prejuízo na qualidade de vida do paciente em terapia renal substitutiva.<sup>6</sup>

A seguir, será descrito um relato de caso de uma paciente com evolução atípica e grave de calcifilaxia em concomitância com esclerose de Monckeberg, seguida de revisão de literatura.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, com 27 anos, adentra o serviço de urgência com queixa de dor em dedos dos pés havia 3 dias, sobretudo em primeiro pododáctilo direito, associado a escurecimento cutâneo em mesma topografia. Progrediu rapidamente para dor em lado contralateral no segundo pododáctilo, o que motivou a procura por atendimento.

Dentre os antecedentes pessoais da paciente, destacam-se: diabetes *mellitus* tipo I havia 25 anos, artrite reumatoide havia 15 anos e doença renal crônica em terapia renal substitutiva havia 9 meses da apresentação – inicialmente hemodiálise, permanecendo por quatro meses, sendo convertida para diálise peritoneal por dificuldades de acesso

vascular. No mesmo ano, havia sido internada (três meses antes da admissão atual) devido à exacerbação de artrite reumatoide e endocardite de valva mitral, desencadeada por acesso venoso central, com resposta clínica, microbiológica e ecocardiográfica satisfatórias à terapia antimicrobiana. Naquela ocasião ainda, diagnosticou-se presença de trombo atrial direito, sendo iniciada anticoagulação oral plena com antagonista da vitamina K (varfarina). Além dessa, fazia uso das seguintes medicações: insulina, hidralazina, clonidina, leflunomida, prednisona, eritropoetina, atorvastatina e carbonato de cálcio. Os hábitos de vida e antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame físico, mostrava-se sem alterações de parâmetros vitais ou outras particularidades cardiopulmonares e o índice de massa corporal era de 26 kg/m<sup>2</sup>. Os pulsos poplíteos, pediosos e tibiais posteriores eram impalpáveis bilateralmente, com perfusão periférica presente, porém lentificada. A ectoscopia dos pés evidenciava lesões necróticas



**Figura 1.** Aspecto inicial (A - setas brancas) e evolutivo das lesões em 1 mês (B) e em 3 meses (C).

distais em segundo pododáctilo esquerdo e primeiro pododáctilo direito (Figura 1-A).

Os exames laboratoriais evidenciaram: hemoglobina 7,5 g/dL, leucócitos 22.100 (VR: 4.000-10.000), plaquetas 463.000 (VR: 150.000-450.000), proteína C-reativa (PCR) 21,39 mg/dL (VR: < 5,00), ureia 156 mg/dL, cálcio iônico 1,10 mmol/L (VR: 1,10-1,40), fósforo 7,5 mg/dL (VR: 2,5-4,5), relação normatizada internacional (RNI) 2,08 (VR: 1,25). Suspeitado inicialmente de embolização arterial, a provável fonte cardiogênica foi pesquisada pela realização de ecocardiograma transesofágico, o qual encontrou trombo aderido à parede de átrio direito

(medindo 18 x 30 mm – de características semelhantes ao exame realizado três meses antes), sem sinais de vegetações valvares. As hemoculturas foram negativas e a fundoscopia ocular evidenciou retinopatia diabética proliferativa crônica. A radiografia de tórax mostrou-se normal.

Uma vez descartada a possibilidade de endocardite de outras fontes embólicas, realizou-se angiotomografia arterial de membros inferiores, que evidenciou irregularidades de circulação distal, com ateromatose difusa, sem evidências sugestivas de tromboembolismo arterial agudo. Sem conclusão diagnóstica e com a progressão das lesões (Figura 1-B), em um contexto prévio de doença reumatológica, novos exames foram realizados: fator antinúcleo (FAN), fator reumatoide, crioglobulinas, anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos (ANCA), anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, tendo sido todos não reagentes. As frações C3 e C4 do complemento estavam dentro da normalidade.

O quadro evolutivo foi grave e rápido. Submetida à amputação transfemoral direita, necessitou, 90 dias após o quadro inicial, de amputação transfemoral contralateral. O exame anatomopatológico demonstrou trombose arterial recente, calcificação medial de Monckeberg, necrose de pele e partes moles superficiais, além de achados morfológicos sugestivos de calcifilaxia. Tal contexto suscitou uma investigação retrospectiva da paciente para melhor compreensão do importante acometimento vascular. Foram avaliadas então radiografias de membros, realizadas no início do mesmo ano referido, em ambulatório da reumatologia, nas quais foi constatada extensa calcificação em território arterial de membros superiores e inferiores (Figura 2). Em paralelo, levantou-se um evolutivo dos parâmetros laboratoriais do distúrbio mineral e ósseo, desde o



**Figura 2.** Radiografias simples evidenciando extensa calcificação de território arterial (setas brancas).

início de seguimento pela nefrologia, quando ainda em tratamento conservador (Tabela 1).

Em relação à terapêutica instituída, houve conversão de modalidade da terapia renal substitutiva de diálise peritoneal para hemodiálise intermitente, infusão de pamidronato endovenoso, tiosulfato de sódio, suspensão da varfarina (sendo substituída por heparina não fracionada em infusão contínua), além de analgesia otimizada com opioides e bloqueio anestésico local. Apesar de todas as medidas adotadas, em internação hospitalar prolongada, a paciente complicou com diversas infecções nosocomiais, evoluindo a óbito.

## DISCUSSÃO

A esclerose de Monckeberg foi inicialmente descrita como a calcificação arterial medial que acometia pacientes idosos. Entretanto, na ocasião se desconhecia, nem tampouco se relacionava, os achados histopatológicos à função renal dos pacientes estudados. Posteriormente, viu-se tratar de um estágio evolutivo e avançado de processo aterosclerótico calcificante, com mínimo processo inflamatório, sendo que, na literatura, o termo vem constantemente atrelado à condição clínica de calcifilaxia. Interpreta-se, portanto, que a esclerose medial de Monckeberg é uma manifestação da calcifilaxia sobreposta à aterosclerose sistêmica; um *continuum* de osteogênese extraesquelética, cujas características clínicas predominantes são: necrose cutânea, calcificação de partes moles e isquemia periférica grave com necessidade de amputação.<sup>7</sup>

A calcifilaxia é uma rara síndrome de calcificação vascular caracterizada por oclusão da microvasculatura subcutânea, que resulta em lesões isquêmicas dolorosas, de espectro clínico heterogêneo. Tipicamente presente na DRC estágio 5D, sua incidência atinge cerca de 35 casos a cada 10.000 pacientes em programa de diálise, conferindo preocupante prognóstico, com mortalidade superior a 50%.<sup>6</sup> Diversos fatores de risco, atrelados ou não à DRC, são descritos, com destaque para: sexo feminino, obesidade, diabetes, hipoalbuminemia, uso de varfarina e distúrbio mineral ósseo – sobretudo doença óssea adinâmica e hiperfosfatemia.<sup>8,9</sup> Convém ressaltar que elevados valores do hormônio paratireoidiano (PTH) não se associam a maior incidência de calcifilaxia.<sup>10,11</sup> Adicionalmente, o papel da vitamina K tem particular importância

**TABELA 1** PERFIL LABORATORIAL DO DISTÚRBO MINERAL-ÓSSEO. CAI = CÁLCIO IÔNICO, P = FÓSFORO, FA = FOSFATASE ALCALINA, PTH = PARATORMÔNIO. "0" REFERE-SE AO MÊS DE INÍCIO DAS LESÕES. OS VALORES NEGATIVOS REFEREM-SE AOS MESES QUE ANTECEDERAM O QUADRO DESCRITO; OS VALORES POSITIVOS, AOS MESES QUE O SUCEDERAM.

Mês	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3
Cai (mmol/l)	1,21	1,23	1,15	1,33		1,12	1,09	0,88	0,87	0,96	0,84	1,05	1,25	1,3	1,4
P (mg/dL)		5,4	4,7	2,9	4,3	4,8	6,7	8,5	8,8	12,1	11,6	8,1	3,8	6,2	7,2
FA (U/L)		173				154				122		154	83		
PTH (pg/mL)		256			449	649				491	800		341		

nessa condição. A proteína Gla da matriz (MGP), em sua forma carboxilada, é um potente inibidor da calcificação vascular, cujo processo depende de vitamina K. Concomitantemente a isso, a MGP carboxilada inibe as proteínas procalcificantes ósseas morfogenéticas (BMP). Portanto, a ação farmacológica da varfarina, por inibir a ação da MGP, desencadeia importante papel no desenvolvimento da calcifilaxia.<sup>12</sup>

O quadro clínico é caracterizado por lesões isquêmicas de topografia proximal (abdome, coxas) ou distal (pernas, dedos), inicialmente de características purpúricas e eritematosas; com a evolução, tornam-se ulceradas e necróticas. Quando presentes em totalidade, confirma-se o diagnóstico com os seguintes critérios: (a) DRC, em diálise, ou taxa de filtração glomerular menor que 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; (b) mais que duas lesões dolorosas ulceradas, com púrpura; (c) localizadas em tronco, extremidades ou pênis.<sup>13</sup> Na ausência de um dos critérios clínicos, faz-se necessário análise histopatológica com coloração de *Von Kossa*, específica para depósitos teciduais de cálcio.<sup>14</sup>

O tratamento da calcifilaxia é multidisciplinar e multidirecionado, com o objetivo de combater a CV e a trombose, manejo das lesões e analgesia. No que se refere à calcificação, o tiosulfato de sódio, substância com propriedade quelante de cálcio e efeitos antioxidantes e vasodilatadores, em estudos observacionais, demonstrou ser eficaz na resolução das lesões, porém com a ressalva de haver necessidade de ensaios clínicos, estando inclusive um deles em andamento (NCT03150420).<sup>15</sup> Há, também, relatos de melhora das lesões com uso de bisfosfonatos (pamidronato), além de otimização da terapia dialítica. Soma-se a isso a conversão para hemodiálise, caso o paciente esteja em programa de diálise peritoneal.<sup>16</sup> O manejo de feridas quanto ao desbridamento de tecidos desvitalizados, bem como a analgesia, com otimização de opioides e adjuvantes,

é fundamental, uma vez que as lesões podem adotar proporções graves e incapacitantes.

A validação das terapias, quando analisadas sistematicamente, falham em mostrar impacto positivo em mortalidade, o que urge necessidade de ensaios randomizados.<sup>17</sup> Além do olhar terapêutico, é fundamental ressaltar a necessidade do enfoque preventivo à CV do paciente com DRC, que vai além do controle do distúrbio mineral ósseo. Exemplo disso, a suplementação da vitamina K mostrou ter resultados positivos quando estudada no contexto de calcificação coronariana<sup>18</sup> e a sua eficácia na calcifilaxia está sendo testada de forma prospectiva (NCT02278692). Em paralelo, o papel do magnésio como substância “anticalcificante” vem sendo estudado, com resultados promissores, sem efeitos adversos significativos.<sup>19</sup>

O caso ilustrado, apesar de raro, comprometeu de forma grave e rápida uma paciente jovem, com forte impacto na qualidade de vida e desfecho fatal. Alude a um importante problema na DRC, em que o manejo preventivo e terapêutico multifacetado é, sem dúvida, a alternativa que visa à melhora de sobrevivência e qualidade de vida da população em questão.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse no presente estudo.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram de forma semelhante para a redação, diagramação e revisão do artigo.

## REFERÊNCIAS

- Hénaut L, Chillon JM, Kamel S, Massy ZA. Updates on the mechanisms and the care of cardiovascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2018 May;38(3):233-50.
- Jablonski KL, Chonchol M. Vascular calcification in end-stage renal disease. *Hemodial Int.* 2013 Oct;17(Suppl 1):S17-21.
- Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall?. *Kidney Int.* 2017 Apr;91(4):808-17.

4. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, et al. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. *JAMA Cardiol.* 2017 Jun;2(6):635-43.
5. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Sep;18(9):1731-40.
6. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018 May;378(18):1704-14.
7. McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS. Accelerated atherosclerotic calcification and Mönckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1585-98.
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 Jul;60(1):324-32.
9. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Apr;27(4):1580-4.
10. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbiel J, Specht P, et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Jan;32(1):126-32.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017 Jul;7(1):1-59.
12. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, Vermeer C, Booth SL, Xu D, et al. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1717-22.
13. Hayashi M. Calciphylaxis: diagnosis and clinical features. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Aug;17(4):498-503.
14. Chen TY, Lehman JS, Gibson LE, Lohse CM, El-Azhary RA. Histopathology of calciphylaxis: cohort study with clinical correlations. *Am J Dermatopathol.* 2017 Nov;39(11):795-802.
15. Peng T, Zhuo L, Wang Y, Jun M, Li G, Wang L, et al. Systematic review of sodium thiosulfate in treating calciphylaxis in chronic kidney disease patients. *Nephrology.* 2018 Jul;23(7):669-75.
16. Brandenburg VM, Evenepoel P, Floege J, Goldsmith D, Kramann R, Massy Z, et al. Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis?. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Aug;31(8):1211-9.
17. Udomkarnjananun S, Kongnatthasate K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Treatment of calciphylaxis in CKD: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep.* 2019 Feb;4(2):231-44.
18. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jun;89(6):1799-807.
19. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Pasch A, Brandt L. The effect of increasing dialysate magnesium on serum calcification propensity in subjects with end stage kidney disease: a randomized, controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Sep;13(9):1373-80.