

Hipercalcemia Secundária à Necrose de Tecido Adiposo Subcutâneo

Marcelo H. da Silva
Canto-Costa
Suzana Pacheco Simão
Bianca Souza Maas
Renata Sodero Victório

Serviço de Endocrinologia e Metabologia e Endocrinologia Pediátrica do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo - IAMSPE, SP.

Recebido em 29/10/02
Revisado em 01/04/03
Aceito em 04/04/03

RESUMO

A necrose de tecido adiposo subcutâneo (NASC) do recém nascido é uma hipodermatite aguda que aparece nas primeiras quatro semanas de vida. Desenvolve-se em crianças vítimas de parto complicado ou de sofrimento fetal. Formam-se placas ou nódulos subcutâneos inflamatórios de coloração violácea e tamanhos variados que costumam regredir espontaneamente dentro de um ano. Pode ser acompanhada de hipercalcemia, por vezes grave, pondo a vida da criança em risco. Descrevemos um caso de NASC em que as lesões não eram visíveis e o cálcio plasmático atingiu níveis de 24,5mg/dL. Apesar da hipercalcemia extremamente elevada, o paciente teve evolução satisfatória sendo tratado com hidratação, corticoesteróides e dieta restritiva de cálcio e vitamina D. Alguns aspectos fisiopatológicos e de tratamento são discutidos. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/2:198-202)

Descritores: Hipercalcemia; Adiponecrose; Necrose tecido subcutâneo; Tratamento de hipercalcemia no neonato; Hipercalcemia PTH-independente

ABSTRACT

Hypercalcemia Secondary to Subcutaneous Fat Necrosis.

The necrosis of the subcutaneous fat tissue (NSFT) of the newborn is an acute hypodermatitis that has its onset during the first four weeks of life. It occurs in children born after complicated labors or who suffer fetal distress. Inflammatory purplish plaques or subcutaneous nodules of different sizes appear, usually waning spontaneously after a year. These lesions may be associated to hypercalcemia which can be serious and life-threatening. We describe a case of NSFT in which the lesions were not visible and serum calcium levels reached 24.5mg/dl. Despite the extremely severe hypercalcemia, the patient had a good outcome, being treated by hydration, corticosteroids, and diet with low calcium and vitamin D levels. Some fisiopathologic aspects and treatment are addressed. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/2:198-202)

Keywords: Hypercalcemia; Adiponecrosis; Subcutaneous tissue necrosis; Treatment of hypercalcemia in the newborn; Hypercalcemia not related to PTH

NECROSE DO TECIDO ADIPOSEO subcutâneo (NASC) do recém nascido é uma hipodermatite aguda rara, de evolução benigna e de etiologia incerta, na qual ocorrem lesões em pele frequentemente sobre proeminências ósseas e extremidades (1-2). Geralmente acomete neonatos nascidos a termo com história de dificuldade durante o parto envolvendo hipotermia, aspiração de mecônio e/ou asfixia.

As lesões cutâneas requerem apenas tratamento sintomático, mas às vezes vêm acompanhadas de uma condição que pode pôr a vida do recém-nascido em risco, que é a hipercalcemia (3). Esta se desenvolve de alguns

dias a algumas semanas após a necrose subcutânea. Há pacientes que permanecem assintomáticos apesar de níveis elevados de cálcio sérico; outros, no entanto, apresentam sintomas de anorexia, vômitos, adinamia, poliúria e polidipsia. O tratamento envolve hidratação, corticoesteróides, diuréticos e uma dieta pobre em cálcio e vitamina D.

RELATO DO CASO

Paciente nascido de parto cesariano devido a sofrimento fetal com anóxia neonatal grave. Teve Apgar com 1, 5 e 10min de 3/4/7, respectivamente. Era grande para idade gestacional (GIG); nasceu com 4.480g. Por conta de hipertensão pulmonar e aspiração meconial ficou internado na UTI neonatal com ventilação mecânica por 9 dias e, após recuperação, recebeu alta hospitalar. Retornou um mês depois com quadro de desnutrição, desidratação e vômitos, que se iniciaram havia cerca de 2 semanas. Antes do retorno ao hospital, passara em posto de saúde onde lhe fora prescrito Dige-san® e Aditil®, 2 gotas por dia. Foi internado e foram solicitados alguns exames laboratoriais que revelaram cálcio total de 24,5mg/dL (VR 8,5 a 11,5mg/dL), albumina de 3,2g/L (VR 4 a 5,3g/L), magnésio de 1,2mg/dL (VR 1,9 a 2,5mg/dL), uréia de 51mg/dL (VR 10 a 45mg/dL), creatinina de 1mg/dL (VR 0,3 a 0,7mg/dL) e fósforo de 4,3mg/dL (VR 3,8 a 5,9mg/dL). A relação cálcio/creatinina em amostra isolada de urina foi de 2,86 (normal <0,2). Prontamente foi iniciada hidratação venosa e administrada calcitonina na dose de 0,3ml/ SC a cada 12 horas por 2 dias, além de restrição de dietética de cálcio. O ultrassom de rins mostrava sinais de nefrocalcinose e litíase bilateral (figura 1). A dosagem do paratormônio intacto

foi inferior a 1pg/ml (12-72pg/ml). Foi dosado também o PTH-rp, cujo resultado foi de 0,3pmol/L (normal <1,3pmol/L). Diante do PTH suprimido e PTH-rp normal, estava claro tratar-se de uma hipercalcemia independente de PTH. Pensando-se em possível intoxicação por vitamina D, foi solicitada a dosagem da 25-OH-vitamina D que teve como resultado o valor de 13ng/mL (8 a 38ng/mL). Durante a investigação da hipercalcemia, chamava a atenção o fato de o RN apresentar, à palpação, massas endurecidas em região bucal bilateral simétricas de aproximadamente 2cm de diâmetro. A tomografia computadorizada de crânio mostrou a presença de imagens nodulares densas em região de mandíbula sem características específicas (figura 2). Com os resultados dos exames e mais a presença destas tumorações, pensou-se na possibilidade de tratar-se de hipercalcemia por necrose de tecido subcutâneo, que foi confirmada por punção aspirativa (figura 3). Foi instituído tratamento com hidrocortisona na dose de 20mg de 6/6h EV. Após uma semana, com melhora dos parâmetros clínicos e laboratoriais, prescreveu-se prednisolona 1mg/kg/dia VO.

Dois meses após internação, o paciente já não mostrava sintomas de hipercalcemia. O PTH, nesta ocasião, era de 12,6pg/mL e o cálcio total de 12,3mg/dL. As bochechas ainda apresentavam as tumorações. Recebeu alta hospitalar em uso de prednisolona e com orientação de restrição alimentar de cálcio e vitamina D. Continua sendo acompanhado no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HSPE. Usou corticóide até que houvesse normalização do cálcio plasmático, que ocorreu por volta de 6 meses após o início do tratamento. Só após um ano do início do quadro houve normalização ultrassonográfica dos rins. Atualmente com 2 anos de idade, tem desenvolvimento adequado e todos os seus exames laboratoriais dentro da normalidade.

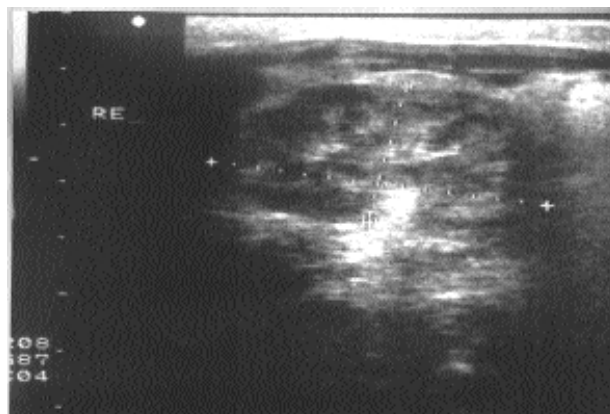
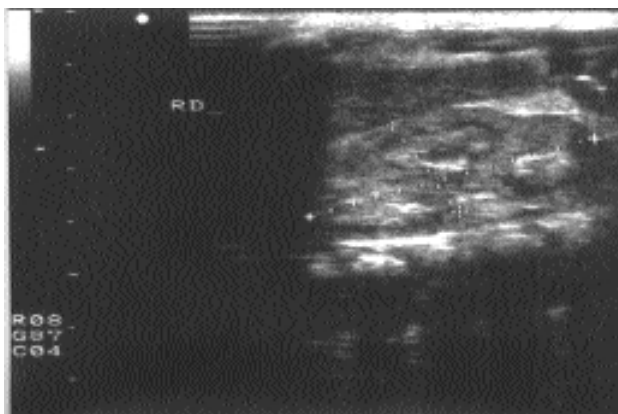


Figura 1. Ultrassonografia de rim D e E mostrando a presença de calcificações nas pirâmides renais e litíases.

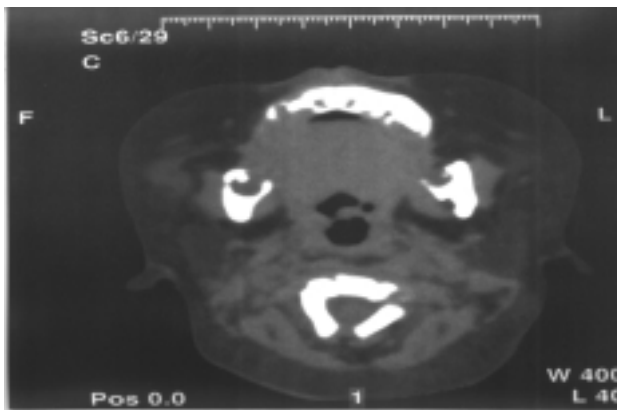


Figura 2. CT de crânio mostrando imagens nodulares densas, bilaterais nas partes moles da face, junto aos músculos masséteres e ramos mandibulares.

DISCUSSÃO

A necrose do tecido adiposo subcutâneo do recém-nascido foi primeiramente descrita por Harrison & McNee em 1926 (4). Trata-se de uma desordem rara com poucos casos relatados na literatura. Apesar de evolução geralmente benigna, pode vir acompanhada de hipercalcemia por vezes alta o suficiente para pôr em risco a vida do recém-nascido (3). Esta associação entre NASC e hipercalcemia foi inicialmente descrita por Clay em 1956 (4).

Este recém-nascido representa um caso típico de NASC complicada por hipercalcemia grave. A necrose gordurosa do tecido subcutâneo acomete neonatos nascido a termo ou pós-termo, alguns dias ou semanas após o nascimento, e em um contexto de trauma obstétrico, sofrimento fetal ou hipotermia (1,2,5). Houve poucos relatos de NASC ao nascimento (6). Após uma fase de edema inflamatório, formam-se placas endurecidas, firmes e móveis ou nódulos bem delimitados de tamanhos e formas variáveis. As lesões aparecem principalmente no dorso, nádegas, coxas e braços. Podem ser difusas, nos casos de sofrimento fetal, ou mais restritas, relacionadas sobretudo a trauma cutâneo no parto. A pele sobre as lesões é de difícil pinçamento, pouca mobilidade sobre planos profundos e quase sempre de coloração eritemato-violácea. Nosso paciente não apresentava esta coloração e as lesões só podiam ser identificadas pela palpação. Os nódulos não costumam persistir por mais de 6 meses. A hipercalcemia, quando ocorre, é sempre posterior ao surgimento das lesões cutâneas e pode ser sintomática. Sua aparição nem sempre corresponde à intensidade das lesões, assim como a extensão das lesões não se correlaciona com a gravidade da injúria (3). Com esta

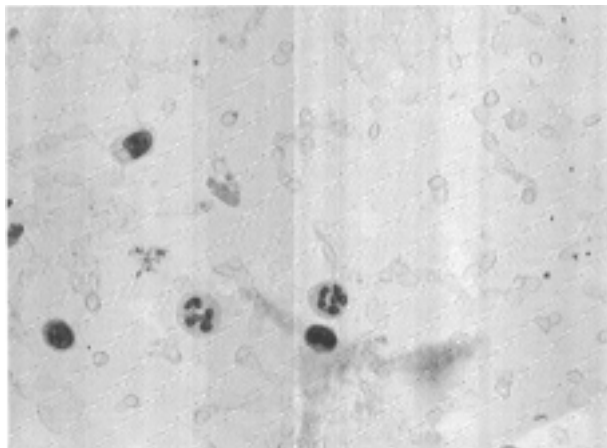


Figura 3. Aspirado das lesões evidenciando a presença de polimorfonucleares, vultos celulares e gotículas de gordura dispersas sugestivo de necrose de tecido adiposo. HE 400X.

noção, deve-se proceder investigação sistemática de sinais clínicos de hipercalcemia e dosagens seriadas de cálcio a todas as crianças com NASC.

O diagnóstico é clínico e um exame invasivo é raramente necessário, salvo quando há dificuldade em estabelecer o diagnóstico nos pacientes normocalcêmicos. Nestes casos, pode-se proceder a uma biópsia ou mesmo a uma punção com agulha fina. Esta vem assumindo uma importância cada vez maior pela sua simplicidade de execução e capacidade de diagnóstico. Os achados típicos à citologia incluem a presença de células adiposas rotas de vários tamanhos com cristais de dupla refração à luz polarizada do microscópio, arranjados em feixes ou padrão de estrela. São vistos também infiltrados com linfócitos, histiócitos, polimorfonucleares e células multinucleadas gigantes. O exame histológico mostra uma cristalização intra-adipocitária envolta por granuloma lipofágico (reação inflamatória granulomatosa). Calcificações intra ou extra-adipocitárias podem ser observadas (7,8).

Os principais diagnósticos diferenciais das lesões subcutâneas em neonatos incluem escleroderma neonatal, lipogranulomatose e infecção de tecidos profundos (9), como dito anteriormente, facilmente distintos por biópsia ou punção. Exames de imagem podem ser úteis em algumas situações. A ultrassonografia, por exemplo, ajudaria a diferenciar uma NASC bem localizada de uma adenopatia ou tumor vascular. Na tomografia computadorizada, a área de NASC apresenta uma densidade maior que a gordura normal. A diminuição de sinal em T1 e T2 em tecido subcutâneo à Ressonância Nuclear Magnética é muito sugestiva de NASC (10).

Várias são as causas de hipercalcemia no RN. A hipercalcemia induzida pela hipofosfatemia ocorre

mais freqüentemente em crianças nascidas com baixo peso e com aleitamento materno exclusivo, pois o leite materno apresenta um conteúdo de fósforo relativamente baixo. Na hipofosfatemia, ocorre um aumento da 1,25 (OH)₂ vitamina D que irá, por sua vez, aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo (1). Na hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna (HHFB), ocorre uma mutação *missense* do receptor sensor do cálcio e, quando há transmissão de ambos os pais, o RN apresenta um quadro de hipercalcemia importante, o hiperparatiroidismo severo neonatal, cujos sintomas, que surgem já na primeira semana de vida, são hipotonia, dificuldade de alimentação, desidratação e insuficiência respiratória (11). O hipoparatiroidismo materno pode causar um hiperparatiroidismo transitório no RN, pois a hipocalcemia *in utero* estimula as paratiróides do feto. Mesmo sendo transitório, complicações como fraturas ou deformidades ósseas podem ocorrer. Já a hipercalcemia infantil idiopática pode ser isolada ou associada à síndrome de Williams. Esta apresenta como principais características estenose aórtica supraavalar, retardo mental, fácie de elfo e hipercalcemia transitória nas primeiras semanas de vida. Sua fisiopatologia parece estar relacionada a um defeito na secreção de calcitonina (12). Dentre as causas de hipercalcemia com supressão PTH destacamos as hipervitaminoses D e A, tumores produtores de PTH-rp, tumores que aumentam a reabsorção óssea e a ativação excessiva da vitamina D para 1,25 (OH)₂ vitamina D. Esta se dá por aumento da atividade da 1 α -hidroxilase, que pode ocorrer em sarcoidose, tuberculose, necroses do tecido adiposo subcutâneo e malignidades como linfoma (1). Em nosso paciente, houve suspeita inicial de intoxicação vitamínica, pois havia histórico de uso de Aditil[®].

A etiologia da NASC é desconhecida. Provavelmente vários fenômenos interajam: (i) Existência de certas afecções na mãe: diabete, pré-eclâmpsia; (ii) Dificuldade no parto: prolongado, complicado; (iii) Hipóxia ou hipotermia: responsáveis por vasoconstricção periférica com conseqüente diminuição no aporte sanguíneo ao tecido adiposo (5); (iv) Defeito subjacente no metabolismo dos adipócitos: existência de dislipidemia nos neonatos (11) e; (v) Imaturidade fisiológica relativa ao tecido adiposo: há uma composição predominante de gordura saturada, de ponto de fusão elevado, adaptado à vida intra-uterina, nos adipócitos dos recém-nascidos. Ao nascimento, a relação de gordura saturada/insaturada se inverte. A hipotermia favorece a cristalização da gordura saturada (13).

A patogênese da hipercalcemia na NASC é incerta. Embora haja elevação da prostaglandina E,

que estimula a reabsorção óssea, o principal mecanismo atualmente aceito tem sido atribuído à produção extra renal e desregulada de 1,25 (OH)₂ vitamina D pelas células granulomatosas que surgem em áreas de NASC (14). Este mecanismo é similar à produção extra renal de 1,25 (OH)₂ vitamina D por ativação de macrófagos em outras doenças como a sarcoidose (15,16). A elevação da 1,25 (OH)₂ vitamina D promove aumento da absorção intestinal de cálcio, causando hipercalcemia, apesar do nível baixo de PTH (hipercalcemia PTH-independente). A hipercalcemia tipicamente ocorre de 6 a 8 semanas do nascimento.

A maioria das crianças com NASC descritas tiveram sintomas de hipercalcemia, com dificuldade de alimentação, vômitos, febre ou irritabilidade. Não se sabe se poderia existir calcemia mais baixa associada a esta patologia em que a criança fosse livre de sintomas; caso ocorra, muitos pacientes assintomáticos poderiam estar sendo subdiagnosticados. Nosso paciente demonstra que algumas crianças podem permanecer clinicamente estáveis, apesar de calcemias muito elevadas, níveis nunca antes descritos em NASC.

Embora na maioria dos casos relatados a criança não apresente seqüelas, durante a hipercalcemia pode correr risco de vida, principalmente por complicações cardíacas e neurológicas. Alguns casos apresentaram infartos cerebrais por embolia gordurosa. Pode ainda haver disfunções renais devido à nefrocalcinose persistente ou lesões causadas pelas nefrolitíases (4). Sem significados maiores, tem-se atribuído à NASC a ocorrência de trombocitopenia e hipoglicemia antes do surgimento das lesões e dislipidemia durante seu aparecimento, com melhora em alguns meses (17) (tabela 1).

Geralmente a NASC tem evolução benigna e resolução espontânea ainda no primeiro ano (1-3). Uma vez que a severidade e duração da hipercalcemia são variáveis, a dosagem sérica e urinária de cálcio e o tratamento devem ser feitos até que as lesões cutâneas

Tabela 1. Complicações da NASC.

Complicações Gerais
Hipercalcemia
Hipercalcemia sintomática
Calcificações subcutâneas
Litíase renal
Nefrocalcinose
Dislipidemia
Trombocitopenia
Hipoglicemia
Complicações Locais
Ulceração
Atrofia cutânea
Dor

sejam resolvidas. É importante estarmos atentos para a monitorização dos pacientes que têm o diagnóstico de NASC precocemente, pois a hipercalcemia, caso ocorra, surge alguns dias ou semanas depois do aparecimento das lesões. Deve-se, assim, fazer seguimento sistemático destes pacientes, pois não existem medidas que impeçam o surgimento da hipercalcemia (embora nem sempre esta ocorra).

O tratamento da NASC é essencialmente sintomático. As hipercalcemias severas devem ser tratadas com hidratação venosa e furosemida. Glicocorticóide irá reduzir a produção local de $1,25(OH)_2$ vitamina D, além de diminuir a absorção intestinal de cálcio estimulada pela vitamina. A longo prazo, o tratamento inclui dietas pobres em cálcio e vitamina D até que haja normalização da calcemia (1-3,18,19).

Mais recentemente, alguns artigos têm proposto o uso de bisfosfonatos no tratamento da hipercalcemia da NASC. Sabe-se que a vitamina D causa hipercalcemia por aumento da absorção intestinal de cálcio e também por ação direta no osso, aumentando sua reabsorção, tanto que estes pacientes apresentam níveis elevados de marcadores de reabsorção óssea. Desta forma, o uso dos bisfosfonatos, cuja ação é diminuir atividade dos osteoclastos, vem somar-se ao tratamento da hipercalcemia em NASC (18,19).

REFERÊNCIAS

1. Ghirri P, Bottone U, Coccolli L, Bernardini M, Vuerich M, Cuttano A, et al. Symptomatic hypercalcemia in the first months of life: Calcium-regulating hormones and treatment *J Endocrinol Invest* 1999;22:349-53.
2. Lum C K, Solomon IL, Bacharach LK. Asymptomatic hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis. *Clin Pediatr* 1999;38:547-50.
3. Puzenat E, Aubin F, Zyka F, Fromentin CH, Humbert P. Cytostéatonécrose du nouveau-né compliquée d'une hypercalcémie. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:1087-9.
4. Gu LL, Daneman A, Binet A, Kooh SW. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis due to subcutaneous fat necrosis with hypercalcemia in two full-term asphyxiated neonates: sonographic findings. *Pediatr Radiol* 1995;25:142-4.
5. Chuang SD, Chiu HC, Chang CC. Subcutaneous fat necrosis of the newborn complicating hypothermic cardiac surgery. *Br J Dermatol* 1995;132:805-10.
6. Hernandez-Martin A, de Unamuno P, Fernández-Lopez E. Congenital ulcerated subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Dermatology* 1998;197:261-3.
7. Gupta RK, Naran S, Selby RE. Fine needle aspiration cytodiagnosis of subcutaneous fat necrosis of newborn. *Acta Cytol* 1995;39:759-61.
8. Walker WP, Smith RJH, Cohen MB. Fine-needle aspiration biopsy of subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Diagn Cytopathol* 1993;9:329-32.
9. Taieb A, Ball M. Quel est votre diagnostic? *Ann Dermatol Venereol* 1989;116:47-9.
10. Anderson DR, Das Narla L, Dunn NL. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Pediatr Radiol* 1999;29:794-6.
11. Pearce SH, Trump D, Wooding C, Besser GM, Chew SL, Grant DB, et al. Calcium-sensing receptor mutation in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1995;96:2683-92.
12. Black JA, Bonham C, Carter RE. Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcemia. *Lancet* 1963;2:745-9.
13. Vonk J, Janssens PMW, Demacker PNM, Folkers E. Subcutaneous fat necrosis in a neonate, in association with aberrant plasma lipid and lipoprotein values. *J Pediatr* 1993;123:462.
14. Marani M, Biasini A, Lotti V, et al. Adiponecrosi del neonato associata a ipercalcemia e dislipidemia. *Ped Med Chir* 1982;4:563-4.
15. Channon HJ. The chemical nature of the subcutaneous fat in the normal and scleromatous infant. *Biochem J* 1986;20:84-92.
16. Sharata H, Postellon DC, Hashimoto K. Subcutaneous fat necrosis, hypercalcemia, prostaglandin E. *Pediatr Dermatol* 1995;12:43-7.
17. Kruse K, Irle U, Uhlig R. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D serum concentration in infants with subcutaneous fat necrosis. *J Pediatr* 1993;122:460-3.
18. Finne PH, Sanderud J, Aksnes L, Bratlid D, Aaskog D. Hypercalcemia with increased and unregulated 1,25-dihydroxyvitamin D production in a neonate with subcutaneous fat necrosis. *J Pediatr* 1998;112:792-4.
19. Turba F, Biachi C, Cella D, Rondanini GF. Trombocytosis and neonatal subcutaneous adiponecrosis. *Minerva Pediatr* 1994;46:343-6.
20. Khan N, Licata A, Rogers D. Intravenous bisphosphonate for hypercalcemia accompanying subcutaneous fat necrosis: A novel treatment approach. *Clin Pediatr* 2001;40:217-9.
21. Rice AM, Rivkees AS. Etidronate therapy for hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Pediatr* 1999;34:349-51.

Endereço para correspondência:

Marcelo Henrique da Silva Canto-Costa
Serviço de Endocrinologia do IAMSPE
Rua Pedro de Toledo 1800, 9º andar
Caixa Postal 8570
04041-000 São Paulo, SP.