

CALCINOSE CUTIS, INSUFICIÊNCIA RENAL E HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR CONTENDO CÁLCIO

Pedro Mendes-Bastos¹, Vasco Coelho-Macias², Rodrigo Carvalho², Adelaide Milheiro³, Jorge Cardoso⁴

¹Interno de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica/Consultant of Pathology, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

⁴Diretor de Serviço, Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief and Head of Dermatology and Venereology Department, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – Foi solicitada observação por Dermatologia de uma doente de 35 anos de idade, de raça negra, por 2 nódulos subcutâneos localizados na região paraumbilical direita e flanco direito com 2 semanas de evolução. Da história prévia, destaque para doença renal crónica em programa de hemodiálise e infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1). Ao exame objetivo observaram-se 2 nódulos bem delimitados, subcutâneos, sem alteração da coloração; à palpação, estes eram dolorosos, de consistência pétrea e não aderentes aos planos profundos. Foi realizada biópsia incisional para exame histopatológico, que confirmou a hipótese diagnóstica de calcinose cutis. Uma revisão cuidadosa de toda a medicação realizada permitiu estabelecer a relação entre este achado e a administração subcutânea de nadroparina cálcica nessa localização, umas semanas antes. A dermatose regrediu espontaneamente em 2 meses após a suspensão das injeções subcutâneas de nadroparina cálcica. A calcinose cutis devida à administração de heparinas de baixo peso molecular contendo cálcio é rara, admitindo-se que elevação do produto fósforo-cálcio possa ser determinante na sua fisiopatologia. É geralmente autolimitada, resolvendo espontaneamente.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças da pele; Calcinose; Insuficiênciar; Nadroparina.

CALCINOSIS CUTIS, RENAL INSUFFICIENCY AND LOW-MOLECULAR-WEIGHT CALCIUM-CONTAINING HEPARINS

ABSTRACT – A 35-year old black woman was referred to a Dermatology appointment due to subcutaneous nodules located in the right paraumbilical region and right flank that had appeared 2 weeks before. Her medical history was relevant for renal insufficiency on hemodialysis and infection by the human immunodeficiency virus (HIV-1). On physical examination there were two well-defined subcutaneous nodules; upon palpation, these lesions had a hard consistency, were painful and not adherent to the deep planes. An incisional biopsy was performed and histopathological examination was consistent with the diagnostic hypothesis of calcinosis cutis. A careful review of all medication established a temporal relationship between the skin nodules and subcutaneous administration of nadroparin calcium in that location. The nodules resolved spontaneously within 2 months after stopping the nadroparin calcium subcutaneous injections. Calcinosis cutis due to subcutaneous administration of low-molecular-weight calcium-containing heparins is rare and it is assumed that an elevated calcium-phosphorus product may be decisive in its pathophysiology. It is generally self-limited, resolving spontaneously.

KEY-WORDS – Calcinosis; Nadroparin; Renal insufficiency; Skin diseases.

Caso Clínico

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

Correspondência:

Dr. Pedro Mendes Bastos

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, n.º 8

1069-166 Lisboa, Portugal

INTRODUÇÃO

A deposição de sais de cálcio insolúveis na pele e/ou tecido celular subcutâneo denomina-se calcinose *cutis*, uma entidade pouco frequente que pode ocorrer em diferentes contextos clínicos¹. Inicialmente na forma de nódulos de fosfato de cálcio, os depósitos progridem para a formação de cristais de hidroxapatite de cálcio por entre o colagénio da matriz extracelular². A calcinose cutânea é habitualmente classificada quanto ao mecanismo fisiopatológico, distinguindo-se cinco tipos principais: calcinose metastática, calcinose distrófica, calcinose iatrogénica, calcinose idiopática e calcifilaxia^{1,3}.

As reações adversas no local de injeção de heparinas de baixo peso molecular são raras, podendo ser de origem imunológica ou não imunológica. Algumas das reações adversas locais mais frequentes como necrose cutânea induzida pela heparina, dermatite de contacto alérgica (imunológicas), hematoma ou induração cutânea após administração (não imunológicas) devem ser excluídas.

CASO CLÍNICO

Foi solicitada observação por Dermatologia de uma doente de 35 anos de idade, raça negra, por 2 nódulos subcutâneos localizados na região paraumbilical direita e flanco direito com 2 semanas de evolução. Da história prévia, destaque para doença renal crónica terminal em programa de hemodiálise por nefropatia hipertensiva e infeção pelo vírus da imunodeficiência humana



Fig 1 - Ao exame objetivo, palpavam-se 2 nódulos subcutâneos, bem delimitados, dolorosos, e de consistência pétreo em localização paraumbilical direita e no flanco direito (setas).

(VIH-1). Encontrava-se em estudo por massa anexial direita. Ao exame objetivo observaram-se 2 nódulos bem delimitados, cor da pele, subcutâneos; à palpação, estes eram dolorosos, bem delimitados, de consistência pétreo e não aderentes aos planos profundos (Fig. 1). Dado o contexto clínico, foram admitidas como hipóteses diagnósticas calcinose *cutis*, granuloma de corpo estranho, metástase de neoplasia pélvica, paniculite e linfoma T tipo paniculítico. Analiticamente, destaque para Creatinina plasmática de 10,4mg/dL, Ureia plasmática 129mg/dL, Fósforo sérico 8,5mg/dL (intervalo

Caso Clínico

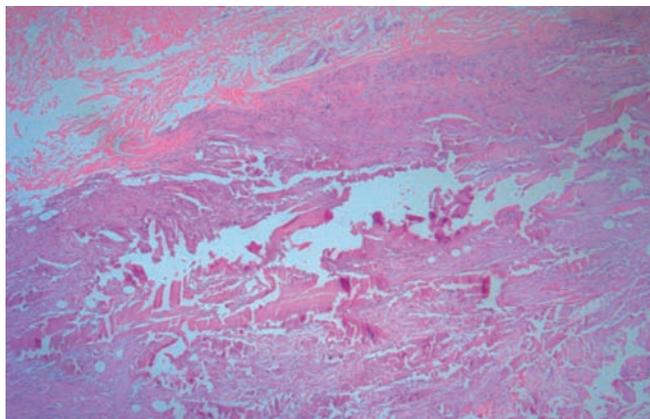


Fig 2 - Biópsia cutânea (H&E, 100X): Epiderme e derme superficial e media sem alterações; na transição entre derme profunda e hipoderme, prováveis depósitos de cálcio, basofílicos, com aparência fragmentada dos tecidos e fendas arterfactuais.

de referência 2,5-4,5), Cálcemia 7,9mg/dL (8,4-10,2), Produto fósforo-cálcio 67,15mg²/dL² (intervalo de referência <57), CD4+ 226células/m³, carga viral VIH-1 indetetável. Solicitada ecografia cutânea que revelou aspetos sugestivos de calcificação subcutânea. Foi realizada biópsia incisional para exame histopatológico que revelou abundantes depósitos de cálcio na derme profunda e tecido celular subcutâneo pela coloração de von Kossa, envolvendo as fibras de colagénio e elastina e rodeando os adipócitos, sem infiltrado inflamatório presente (Fig 2). Confirmou-se, assim, a hipótese diagnóstica de calcinose cutis. A ausência de outras lesões cutâneas e uma revisão cuidadosa de toda a medicação realizada permitiu estabelecer a relação entre este achado e a administração subcutânea de nadroparina

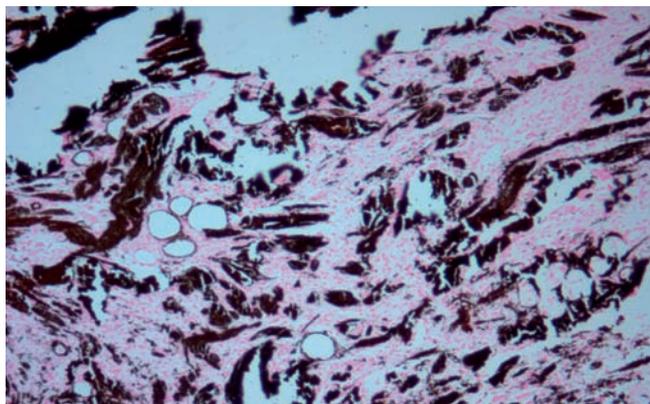


Fig 4 - Biópsia cutânea (von Kossa, 100x): depósitos de cálcio extracelulares (a negro) envolvendo os feixes de colagénio e elastina.

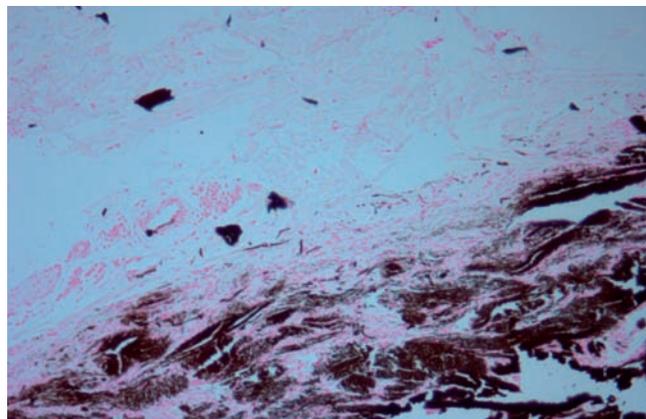


Fig 3 - Biópsia cutânea (von Kossa, 40x): depósitos de cálcio extracelulares (a negro) na transição da derme profunda para tecido celular subcutâneo.

cálcica nessa localização 3 semanas antes. Em simultâneo, a doente estava medicada com darbopoetina de administração subcutânea 2 vezes por semana nas coxas, local onde não se verificou surgimento de qualquer lesão. Optou-se por não instituir qualquer terapêutica. A doente foi reobservada 4 semanas após o diagnóstico, verificando-se remissão completa da dermatose. A massa anexial foi excisada e o diagnóstico histológico foi de cistadenoma seroso do ovário.

DISCUSSÃO

Os autores apresentam um caso de calcinose cutis após injeção de nadroparina cálcica no contexto de insuficiência renal crónica e infeção por VIH-1. Revendo

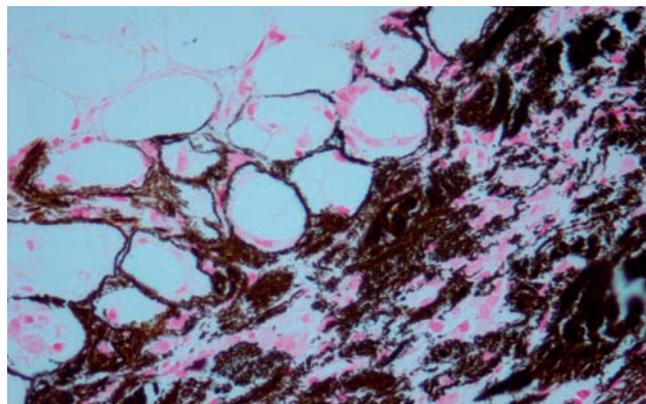


Fig 5 - Biópsia cutânea (von Kossa, 400x): depósitos de cálcio extracelulares (a negro) rodeando os adipócitos no tecido celular subcutâneo.

Caso Clínico

a literatura, conclui-se que se trata de uma reação não imunológica à administração de heparinas de baixo peso molecular contendo cálcio¹, sendo rica a discussão relativamente à sua fisiopatologia. Apesar de não estar ainda totalmente esclarecido, admite-se que esta forma de calcinose possa resultar de uma combinação de mecanismos: por um lado, calcificação distrófica (trauma local de injeções subcutâneas) e, por outro, calcificação metastática (ambiente bioquímico favorável com elevação do produto fósforo-cálcico)⁴. Neste contexto, ao se exceder localmente a solubilidade fósforo-cálcica após as injeções subcutâneas de nadroparina, a precipitação do cálcio nos tecidos ocorre^{1,4}. A correlação clínico-histológica é a chave para o diagnóstico.

Esta entidade foi inicialmente descrita por Tumiaty⁵ em 1988 e foram publicados desde então 19 casos^{1,4-13}. Clinicamente semelhantes e todos com remissão espontânea, à exceção de um caso⁷, no qual foi realizada excisão cirúrgica dos nódulos. O tempo de latência entre a administração da heparina contendo cálcio e o surgimento de lesões cutâneas varia entre escassos dias e algumas semanas¹⁻¹³. Em termos analíticos, a elevação do produto fósforo-cálcio foi uma constante, à exceção de dois casos^{11,13}, mantendo a polémica acesa no que diz respeito à sua fisiopatologia. Histologicamente, a derme mais basofílica e com um aspeto fragmentado pode sugerir esta entidade, embora a confirmação diagnóstica requiera a coloração de von Kossa que cora de negro os sais de cálcio. Os vários casos publicados apresentam aspetos comuns como depósitos abundantes de cálcio extracelulares na derme e tecido celular subcutâneo, e ausência de proliferação endotelial ou trombos vasculares⁴ – aspetos importantes no diagnóstico diferencial com calcifilaxia. Depósitos de cálcio em paliçada, depósitos geométricos preferencialmente envolvendo as fibras de colagénio e elastina, cristais pleomórficos dispostos em grinalda e presença de infiltrado inflamatório linfocitário ou tipo reação de corpo estranho são aspetos histológicos ocasionalmente descritos, mas não de uma forma transversal^{1,4}. Os exames de imagem podem sugerir a presença de cálcio. É referido um caso na literatura submetido a provas epicutâneas, testes prick, testes intradérmicos e provas de provocação com várias heparinas, tendo todos os resultados sido negativos¹.

Em suma, a calcinose *cutis* após administração de heparinas de baixo peso molecular contendo cálcio é rara, tem aspetos histológicos característicos e habitualmente remite espontaneamente. A utilização de heparinas de baixo peso molecular não-cálcicas deve ser preferida nos doentes com elevação do produto fósforo-cálcio.

BIBLIOGRAFIA

1. Eich D, Scharffetter-Kochanek K, Weihrauch J, Krieg T, Hunzelmann N. Calcinosis of the cutis and subcutis: an unusual nonimmunologic adverse reaction to subcutaneous injections of low-molecular-weight calcium-containing heparins. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50(2):210-4.
2. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39:527-44.
3. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis Part I diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:1-12.
4. Boccara O, Prost-Squarcioni, Battistella M, Brousse N, Rongioletti F, Fraitag S. Calcinosis Cutis: A rare reaction to subcutaneous injections of calcium-containing heparin in patients with renal failure. *Am J Dermatopathol*. 2010; 32:52-5.
5. Tumiaty B, Azzarito C, Io Scocco G, Veneziani M, Bertani A. *Medicina*. 1988; 8(3):322-3.
6. Campanelli A, Kaya G, Masouyé I, Borradori L. Calcifying panniculitis following subcutaneous injections of nadroparin-calcium in a patient with osteomalacia. *Br J Dermatol*. 2005; 153(3):657-60.
7. Bonnacarrère L, Templier I, Carron PL, Maurizi J, Salameire D, Beani JC, et al. *J Mal Vasc*. 2009; 34(5):366-71.
8. van Haren FM, Ruiten DJ, Hilbrands LB. Nadroparin-induced Calcinosis cutis in renal transplant recipients. *Nephron*. 2001; 87(3):279-82.
9. Wanic-Kossowska M, Koziół L, Roszkowiak B, Lacka M, Frankiewicz D, Mandel M. [Calcified subcutaneous nodules in patients with chronic renal failure as a result of injections with nadroparin (Fraxiparine)]. *Pol Arch Med Wewn*. 1998; 99(5):414-6.
10. Koch Nogueira PC, Giuliani C, Rey N, Saïd MH, Cochat P. Calcifying panniculitis in a child after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(1):216-8.
11. Taylor A, Parry G. Calcified subcutaneous nodule in a heart transplant recipient. *Clin Exp Dermatol*. 1996; 21(2):173-4.
12. Fox JG, Walli RK, Jaffray B, Simpson HK. Calcified subcutaneous nodules due to calcium heparin injections in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9(2):187-8.
13. Nuno-Gonzalez A, Calzado-Villareal L, Gutierrez-Pascual M, Gamo-Villegas R, Sanz-Robles H, Sanchez-Gilo A, et al. An unusual effect of nadroparin injections: Calcinosis cutis. *Dermatol Online J*. 2011; 17(11):4.