

Hipercalcemia em crianças: relato de três casos com apresentações clínicas incomuns

Hypercalcemia in children: three cases report with unusual clinical presentations

Autores

Bruna Barros Garbim¹
 Larissa D'Ávila¹
 Sumara Zuanazi Pinto Rigatto¹
 Kélcia Rosana da Silva Quadros¹
 Vera Maria Santoro Belangero¹
 Rodrigo Bueno de Oliveira¹

¹ Universidade Estadual de Campinas.

RESUMO

A hipercalcemia é uma condição pouco comum na infância; dentre as causas mais comuns destacam-se hiperparatireoidismo primário, neoplasia, imobilização prolongada, tireotoxicose, diurético tiazídico, suplementos contendo cálcio, síndrome leite-álcali, intoxicação por vitamina D, infecções e causa idiopática. Apresentamos três casos de hipercalcemia grave por causas incomuns em crianças. O primeiro paciente tinha história de febre alta acompanhada de queda do estado geral, emagrecimento e mialgia. Extensa investigação preliminar não definiu a etiologia, porém uma revisão da história clínica revelou contato prolongado com ave de estimação e uma sorologia positiva para clamídia confirmou o diagnóstico de psitacose. O segundo paciente apresentava adenomegalia generalizada e hepatoesplenomegalia acompanhadas de febre por um mês, tendo sido identificado *Paracoccidioides brasiliensis* no mielograma; o paciente apresentou melhora parcial com uso de sulfametoxazol+trimetoprima, com posterior surgimento de múltiplas lesões osteolíticas. Uma baciloscopia do lavado gástrico foi positiva para *Mycobacterium tuberculosis*, tratado com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, com boa evolução. O terceiro paciente já era acompanhado por hipercalcúria e hipomagnesiúria idiopáticas e fazia uso diário de colecalciferol; perdeu dois quilogramas nos últimos dois meses. Nenhuma causa de hipercalcemia pôde ser detectada nos exames laboratoriais. As cápsulas de colecalciferol foram analisadas e encontrou-se uma quantidade de 832.000 UI de vitamina D. A hipercalcemia aguda na infância pode ser decorrente de intoxicação exógena por vitamina D, bem como de causas infecciosas. A possível relação causal entre psitacose e ocorrência da hipercalcemia alerta para a necessidade de investigação detalhada dos antecedentes epidemiológicos.

Palavras-chave: hipercalcemia; infecção; psitacose; vitamina D.

ABSTRACT

Hypercalcemia is a rare condition in childhood; the most common causes are primary hyperparathyroidism, malignancy, prolonged immobilisation, thyrotoxicosis, thiazide diuretic, supplements containing calcium, milk-alkali syndrome, vitamin D intoxication, infections and idiopathic. We present three cases of severe hypercalcemia of unusual causes in children. The first patient had high fever, poor general condition, weight loss and myalgia. Extensive preliminary investigation did not define the etiology, but a review of medical history revealed prolonged contact with pet bird and a positive serology for Chlamydia confirmed the diagnosis of psittacosis. The second patient had generalized lymphadenopathy and hepatosplenomegaly with fever a month ago. *Paracoccidioides brasiliensis* was identified in myelogram; the patient showed partial improvement with the use of co-trimoxazole, with subsequent emergence of multiple osteolytic lesions. A smear of gastric lavage was positive for *Mycobacterium tuberculosis* and the patient was treated with rifampicin, isoniazid, ethambutol and pyrazinamide, with improvement of clinical condition. The third patient was treated by hypercalciuria and idiopathic hypomagnesiuria with daily use of cholecalciferol; the patient had a two kilograms of weight loss in the past two months. No cause of hypercalcemia could be detected in laboratory workout. The capsules of cholecalciferol were analyzed and presented an amount of 832,000 IU of vitamin D per capsule. Acute hypercalcemia in childhood may be due to exogenous vitamin D intoxication, as well as infectious causes. The possible causal relationship between psittacosis and occurrence of hypercalcemia alert to the need for detailed investigation of the epidemiological antecedents.

Keywords: hypercalcemia; infection; psittacosis; vitamin D.

Data de submissão: 26/4/2016.
 Data de aprovação: 10/6/2016.

Correspondência para:

Rodrigo Bueno de Oliveira.
 Universidade Estadual de Campinas.
 Rua Tessália Vieira de Camargo, nº 126, Campinas, São Paulo, Brasil.
 CEP: 13083-887
 E-mail: rodrigobueno.hc@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170036

INTRODUÇÃO

A hipercalcemia é definida como nível sérico de cálcio total (CaT) > 11 mg/dL ou de Ca iônico (Cai) > 1,4 mmol/L. Nível sérico de CaT > 14 mg/dL ou > 3,5 mmol/L caracteriza a hipercalcemia grave e requer tratamento imediato.¹⁻³ As manifestações clínicas e complicações da hipercalcemia são fraqueza, fadiga, dor abdominal, vômitos, constipação, letargia, coma, fibrilação ventricular, poliúria, nictúria, desidratação e lesão renal aguda. Quando a hipercalcemia é persistente, pode levar a litíase renal, nefrocalcinose e calcificação de tecidos moles.⁴

É uma condição pouco comum na infância e dentre as causas mais prevalentes destacam-se o hiperparatireoidismo primário, neoplasia, imobilização prolongada, tireotoxicose, diurético tiazídico, suplementos contendo cálcio, síndrome leite-álcali, intoxicação por vitamina D, hipercalcemia associada a infecções e idiopática.³

Apresentamos três casos de hipercalcemia grave de causas incomuns em crianças.

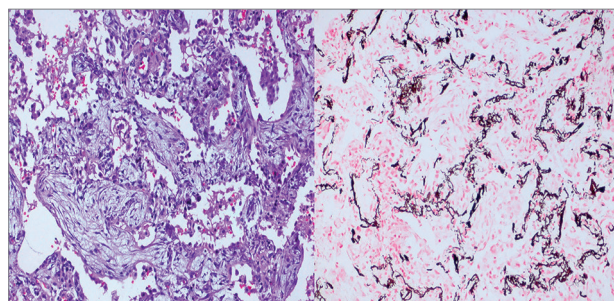
RELATO DOS CASOS

CASO 1: HIPERCALCEMIA E ANIMAL DE ESTIMAÇÃO

G.S.M., masculino, 6 anos, branco, previamente hígido. Há 2 semanas apresentou episódios de febre alta com duração de 3 dias, não sendo identificada causa aparente. Evoluiu com queda do estado geral, vômitos, mialgia e emagrecimento de 3 kg, tendo procurado o pronto-socorro, apresentando-se desidratado e com dores abdominais. Os exames laboratoriais mostraram Cai = 2,8 mmol/L, K = 2,7 mEq/L, Mg = 1,0 mEq/L, creatinina = 1,49 mg/dL, ureia = 82 mg/dL, ácido úrico = 8,40 mg/dL, LDH = 248 U/L, albumina = 3,10 g/dL, hemoglobina = 12 g/dL, leucócitos = 40.370/mm³ (segmentados = 33.870/mm³, linfócitos = 3.670/mm³, monócitos = 1.930/mm³) e plaquetas = 616.000/mm³. Radiografia de tórax normal. Dosagem de PTH = 8,10 pg/mL; vitamina D = 17,0 ng/mL.

A hipercalcemia foi refratária à hidratação e furosemida (até 3 mg/kg/dia). Foi medicado com pamidronato dissódico 0,5 mg/kg, com boa resposta após 7 dias (CaT = 9,1 mg/dL). Durante a investigação, detectou-se aumento da ecogenicidade renal bilateral atribuída a nefrocalcinose por hipercalcúria. As radiografias do esqueleto não revelaram lesões líticas e a biópsia de medula óssea foi normal. A cintilografia óssea evidenciou áreas de calcificação heterotópica difusa em pulmões e estômago. A tomografia de tórax mostrou áreas sugerindo calcificação metastática e fibrose intersticial, confirmadas posteriormente por biópsia pulmonar (Figura 1).

Figura 1. À esquerda (aumento de 40x), coloração de hematoxilina-eosina: espessamento intersticial importante por células com citoplasma claro, associada à hiperplasia de pneumócitos tipo 2 e alguns focos de calcificação. À direita (aumento de 40x), coloração de von Kossa: calcificação na maioria dos septos alveolares. À imunohistoquímica, extensa fibrose intersticial recente.



Sorologias para citomegalovírus, hepatites B e C, Epstein-Barr, sífilis, toxoplasmose, rubéola, HIV e HTLV 1 e 2 foram negativas. O paciente persistia com aumento da contagem de leucócitos totais e neutrófilos. A reavaliação da anamnese evidenciou contato prolongado com *Nymphicus hollandicus* (calopsita).

Sorologias para *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia trachomatis* apresentavam títulos positivos para IgM. Tratado com azitromicina por 7 dias, observando-se nova elevação da calcemia nesse período (CaT = 14,5 mg/dL); optou-se por mudança de antibiótico para doxiciclina por 21 dias, como tratamento empírico de psitacose, com excelente resposta clínica e normalização dos níveis de cálcio. Posteriormente, houve confirmação sorológica de infecção aguda por *Chlamydia psittaci*.

CASO 2: FEBRE, ANEMIA E, ENTÃO, HIPERCALCEMIA

J.V.S., masculino 6 anos, branco, com febre alta há 1 mês, evoluindo com aumento do volume abdominal e lesões na pele. Ao exame, estava descorado e febril, com linfonodomegalia cervical e axilar (1,0-1,5 cm, móveis), hepatoesplenomegalia, e lesões cutâneas variceliformes em face e tronco. Os exames laboratoriais mostraram: hemoglobina = 6,8 g/dL, plaquetas = 102.000/mm³, leucócitos = 6.060/mm³, ureia = 27mg/dL, creatinina = 0,48 mg/dL, fosfatase alcalina = 429 UI/mL e albumina = 2,2 g/dL. Sorologia para HIV negativa. Radiografia de tórax: condensação peri-hilar e ausência de alterações ósseas.

O mielograma excluiu leucemia, porém, o exame micológico identificou *Paracoccidioides brasilienses*. Iniciado sulfametoxazol+trimetoprima

(8 mg/kg/dia); após 7 dias, evoluiu com leucopenia ($2.950/\text{mm}^3$) e plaquetopenia ($48.000/\text{mm}^3$), associadas a anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/d. Evoluiu com artralgia, dificuldade de deambulação, hipoatividade e desidratação associados a distúrbios eletrolíticos (CaT = 12,9 mg/dL, K = 2,2 mEq/L).

Foi suspensa anfotericina B no 20º dia devido à diminuição da hepatoesplenomegalia e distúrbios eletrolíticos. Manteve CaT = 14,9 mg/dL e $p = 6,1$ mg/dL, sem relação com os níveis séricos de PTH (PTH < 1 pg/mL). Evoluiu com calciúria (13 mg/kg/dia), sinais de nefrocalcinose e nefrolitíase, piora da função renal, e surgimento de múltiplas lesões líticas em clavículas, escápulas, arcos costais e úmeros, com escorregamento epifísario de úmero bilateral.

A cintilografia óssea evidenciou hipercaptação difusa nessas lesões. O quadro persistiu até o 2º mês de internação, quando um novo mielograma mostrou hipoplasia acentuada e uma biópsia hepática revelou grande quantidade de fungos. Além disso, uma cultura do lavado gástrico foi positiva para *Mycobacterium tuberculosis*.

Foi iniciado tratamento para tuberculose e reintroduzido o tratamento com anfotericina por mais 20 dias, tendo evoluído com normalização dos parâmetros laboratoriais, melhora clínica e erradicação do fungo. O presente caso foi relatado por Tresoldi *et al.*,¹ e sua inclusão de forma modificada e resumida nessa série se dá para efeito comparativo com os outros dois casos apresentados.

CASO 3: SUPLEMENTO DE VITAMINA D PREPARADO EM FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO

V.A.S., masculino, pardo, 8 anos, em acompanhamento desde o 1º ano de vida por hematúria microscópica recorrente secundária à hipercalcúria e hipomagnesiúria idiopáticas. Em uso de óxido de magnésio e piridoxina, hidroclorotiazida e colecalciferol 2.000 UI/dia. Perda de 2 kg nos últimos dois meses e na última semana apresentou vômitos pós-prandiais, inapetência, adinamia, dor em membros inferiores, poliúria e nictúria.

Os exames laboratoriais mostraram: CaT = 18,5 mg/dL; potássio (K) = 1,9 mmol/L; creatinina = 0,8 mg/dl; clearance de creatinina = 52 ml/min., e calciúria = 439 mg/24h. Após três dias de hidratação, correção do K, uso de metilprednisolona (2 mg/kg/dia), espironolactona e furosemida, foi introduzido pamidronato dissódico (duas doses de 0,5 mg/kg

cada, em dois dias consecutivos), resultando em rápida queda dos níveis séricos do CaT até 10 mg/dL.

A investigação para neoplasias (radiografias de tórax, ossos longos, crânio, bacia e coluna e ultrassonografia abdominal) foi negativa. Não foi encontrada evidência de doença granulomatosa. As dosagens de hormônios tireoideanos e paratireoideanos estavam dentro dos valores de referência. Cintilografia de tireoide e paratireoídes sem alterações. O nível sérico de vitamina D foi > 150 ng/ml (referência: 30 a 100 ng/mL). As cápsulas do medicamento foram submetidas à análise em laboratório de referência, sendo o teor de vitamina D estimado em 832.000 UI por cápsula.

DISCUSSÃO

Um artigo recente descreve o curso natural da psitacose como doença *influenza-like*, mas que pode cursar como pneumonia, endocardite e encefalite. Descreve-se caracteristicamente monocitose no sangue periférico e lesões pulmonares com acúmulo de células inflamatórias.⁵ Na literatura, não encontramos relatos de hipercalcemia associada a infecções por *Chlamydia sp.* No entanto, sabe-se que infecções bacterianas podem causar destruição óssea, resultante do excesso de geração de osteoclastos. Citocinas inflamatórias como TNF-alfa, IL-1, IL-6 atuam estimulando o receptor RANKL presente no osteoblasto. Este, por sua vez, acopla-se ao RANK, presente no pró-osteoclasto, que se transforma em osteoclasto maduro, promovendo reabsorção óssea com aumento da calcemia.⁶

No nosso Caso 1, consideramos a história epidemiológica para o início do tratamento empírico com doxaciiclina, e a resposta clínica pôde confirmar, juntamente com a sorologia, o diagnóstico de psitacose. Nesse caso, não conseguimos excluir a possibilidade de polimorfismos nos genes que regulam a degradação do calcitriol.

A hipercalcemia é descrita em doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose) e infecções fúngicas. A associação de *Paracoccidioides brasiliensis* e hipercalcemia é rara, com poucos casos publicados previamente, sem elucidação quanto ao mecanismo da hipercalcemia.⁷

A forma abrupta como a calcemia se instalou e normalizou sugere que a lise óssea tenha sido fator mais importante para sua gênese.¹ Sabe-se do aumento de síntese de calcitriol por macrófagos em doenças

granulomatosas.⁸⁻¹⁰ Esse mecanismo já foi contestado em paracoccidiodomicose.¹¹ Porém, nesse caso havia associação com tuberculose, podendo este ser um mecanismo adicional da gênese da hipercalcemia.

Na última década observou-se aumento da prescrição e uso de suplementos de vitamina D motivada por estudos de associação, com o intuito de aproveitamento de potenciais benefícios pleiotrópicos em vários sistemas e órgãos.^{12,13} Em que se pese a carência de evidências mais consistentes em relação à suplementação de vitamina D e seu impacto sobre diversas doenças, tornou-se comum encontrar-se pacientes com consumo da dose diária de 800 a 4.000 UI/dia de vitamina D, às vezes, por anos.^{14,15}

A intoxicação por vitamina D em crianças e adolescentes é um evento raro e geralmente está associado a erros de manipulação. Em relatos de casos, a quantidade ingerida diária variou de 40.000 a 560.000 UI/dia e estes casos se apresentaram com hipercalcemia grave, hipercalcúria e nefrocalcinose.¹⁶ No entanto, há descrição de casos de intoxicação por vitamina D, mesmo com consumo dentro da dose diária recomendada.¹⁶

Polimorfismos em genes que regulam a síntese e hidroxilação da vitamina D e da proteína ligante poderiam influenciar os níveis séricos da vitamina D, como ocorre na síndrome de Williams, causada por mutações na CYP24A1, levando à diminuição da síntese da 24-hidroxilase e, conseqüente diminuição da degradação de calcitriol.^{4,9}

Portanto, o uso de vitamina D deve ser guiado por evidências científicas e, em casos especiais, com monitorização periódica dos níveis séricos de CaT, Cai, vitamina D e calcúria.¹⁷ A prescrição de vitamina D manipulada deve ser feita com cautela e em farmácias que atendam a requisitos de qualidade.

Em conclusão, a hipercalcemia aguda na infância pode ser decorrente de várias causas, incluindo inflamatórias, infecciosas, bem como a intoxicação exógena por vitamina D. No melhor do nosso conhecimento, fato inédito foi a possível relação causal entre psitacose e ocorrência de hipercalcemia, alertando para a necessidade de investigação detalhada dos antecedentes epidemiológicos e, assim, instituição precoce do tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

1. Tresoldi AT, Pereira RM, Castro LC, Castro LC, Rigatto SZP, Belangero VMS. Hipercalcemia e lesões osteolíticas múltiplas em criança com paracoccidiodomicose disseminada e tuberculose pulmonar. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:349-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.2223/1375>
2. Shane E, Berenson JR. Treatment of hypercalcemia. [Acesso 2015 Fev 1]. Disponível em: <http://www.UpToDate.com>
3. Bresolin NL, Andrade OVB. Urgências e Emergências Nefrológicas em Terapia Intensiva Pediátrica. In: Toporovski J, Mello VR, Filho DM, Benini V, eds. *Nefrologia Pediátrica*. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
4. Reynolds BC, Cheetham TD. Bones, stones, moans and groans: hypercalcaemia revisited. *Arch Dis Child Educ Pract* 2015;100:44-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-305406>
5. Knittler MR, Berndt A, Böcker S, Dutow P, Hänel F, Heuer D, et al. Chlamydia psittaci: new insights into genomic diversity, clinical pathology, host-pathogen interaction and anti-bacterial immunity. *Int J Med Microbiol* 2014;304:877-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.06.010>
6. Kim J, Yang J, Park OJ, Kang SS, Kim WS, Kurokawa K, et al. Lipoproteins are an important bacterial component responsible for bone destruction through the induction of osteoclast differentiation and activation. *J Bone Miner Res* 2013;28:2381-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1973>
7. Almeida RM, Cezana L, Tsukumo DM, de Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Hypercalcemia in a patient with disseminated paracoccidiodomycosis: a case report. *J Med Case Reports* 2008;2:262. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-2-262>
8. Abbasi AA, Chemplavil JK, Muller BF, Arnstein AR. Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1979;90:324-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-90-3-324>
9. Bilezikian JP. Etiologies and therapy of hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:389-414.
10. Murray JJ, Heim CR. Hypercalcemia in disseminated histoplasmosis. Aggravation by vitamin D. *Am J Med* 1985;78:881-4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90300-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(85)90300-6)
11. Caldwell JW, Arsurra EL, Kilgore WB, Reddy CM, Johnson RH. Hypercalcemia in patients with disseminated coccidiodomycosis. *Am J Med Sci* 2004;327:15-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200401000-00004>
12. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013;5:331-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/derm.26738>
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070553>
14. Jacobsen RB, Hronek BW, Schmidt GA, Schilling ML. Hypervitaminosis D associated with a vitamin D dispensing error. *Ann Pharmacother* 2011;45:e52. PMID: 21917555
15. Marins TA, Galvão TFG, Korkes F, Malerbi DAC, Ganc AJ, Korn D, et al. Intoxicação por Vitamina D: Relato de caso. *Einstein* 2014;12:242-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082014RC2860>
16. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1132-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3655>
17. Quadros KRS, de Oliveira RB. Reposição de vitamina D nativa: indicação à luz das evidências científicas atuais. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2016; 18:79-86.