

## Relatos de casos de hipercalcemia e doença renal crônica devidas a injeções de polimetilmetacrilato (PMMA) por razões estéticas

Case reports of hypercalcemia and chronic renal disease due to cosmetic injections of polymethylmethacrylate (PMMA)

### Autores

Arthur G. Manfro<sup>1</sup> 

Mauricio Lutzky<sup>2</sup>

Jose M. Dora<sup>1,3</sup> 

Milton A.S. Kalil<sup>2</sup>

Roberto C. Manfro<sup>1,4</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Moinhos de Vento, Divisão de Nefrologia, Porto Alegre, RS Brasil.

<sup>3</sup>Unidade de Tireoide, Divisão de Endocrinologia e Medicina Interna, Porto Alegre, RS Brasil.

<sup>4</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Divisão de Nefrologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

### RESUMO

Injeções de preenchimento de caráter estético são procedimentos comuns em cirurgia plástica em todo o mundo. O polimetilmetacrilato (PMMA) é um material de preenchimento aprovado apenas para procedimentos minimamente invasivos no tecido facial, e está entre as substâncias injetáveis mais frequentemente usadas para fins estéticos. A injeção de um grande volume de PMMA pode levar ao desenvolvimento de hipercalcemia grave e lesão renal crônica em uma frequência provavelmente subestimada. Nesses casos, a hipercalcemia se desenvolve devido a uma reação granulomatosa de corpo estranho, secundária à produção extrarenal de calcitriol. No presente artigo, descrevemos os casos de dois pacientes que receberam injeções de grandes volumes de PMMA e desenvolveram hipercalcemia grave e doença renal crônica avançada. Esses relatos destacam a importância de seguir as regulamentações sobre o uso do PMMA e informar adequadamente os pacientes sobre a possibilidade de complicações antes de realizar tais procedimentos.

**Descritores:** Polimetil Metacrilato; Hipercalcemia; Insuficiência Renal.

### ABSTRACT

Cosmetic injections of fillers are common plastic surgery procedures worldwide. Polymethylmethacrylate (PMMA) is a filler approved only for minimally invasive procedures in facial tissue and is among the most frequently used injectable substances for cosmetic purposes. Injection of a large volume of PMMA may lead to the development of severe hypercalcemia and chronic kidney damage in a probably underestimated frequency. In such cases, hypercalcemia develops due to a granulomatous foreign body reaction with extrarenal production of calcitriol. In the present report, we describe the cases of two patients who received injections of large volumes of PMMA and developed severe hypercalcemia and advanced chronic kidney disease. These reports highlight the importance of adhering to regulations regarding the use of PMMA and properly informing patients of the possibility of complications before undertaking such procedures.

**Keywords:** Polymethyl Methacrylate; Hypercalcemia; Renal Insufficiency.

### INTRODUÇÃO

Aproximadamente 8,5 milhões de procedimentos estéticos usando preenchimentos injetáveis ocorreram em todo o mundo em 2017<sup>1</sup>. De acordo com os regulamentos da Food and Drug Administration (FDA), o polimetilmetacrilato (PMMA), um preenchedor dérmico semi-permanente, é aprovado apenas para procedimentos minimamente invasivos no tecido facial ao redor da boca (ou seja, dobras nasolabiais)<sup>2</sup>.

No entanto, uma frequência desconhecida da injeção estética *off-label* desse material de preenchimento tem sido realizada há décadas, em quantidades muito maiores em outras partes do corpo, incluindo a região glútea e os membros superiores e inferiores. Granulomas de corpos estranhos associados a injeções estéticas podem ocorrer em até 1% dos casos e, de maneira incomum, podem desencadear hipercalcemia mediada por calcitriol, mesmo quando utilizados adequadamente<sup>3,4</sup>.

Data de submissão: 28/02/2020.

Data de aprovação: 05/06/2020.

### Correspondência para:

Roberto C. Manfro.

E-mail: rmanfro@hcpa.edu.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0044>



Não obstante, a injeção *off-label* de grandes volumes de PMMA pode levar à formação de granulomas significativos de corpos estranhos que raramente levam a hipercalemia grave e com risco de vida, doença renal crônica (DRC) e óbito<sup>5-7</sup>.

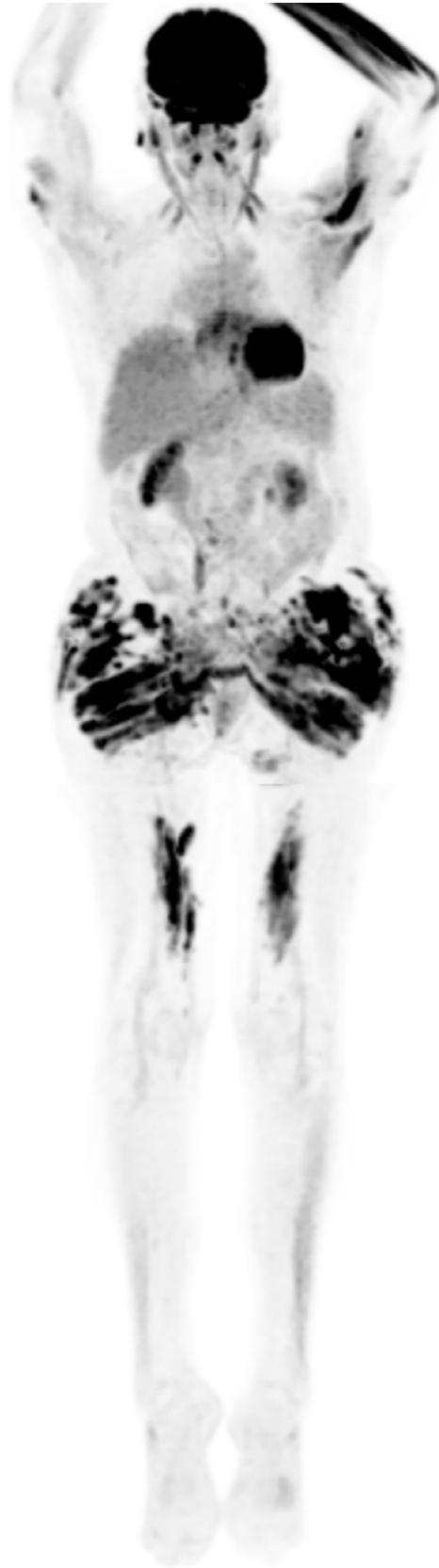
Relatamos aqui os casos de duas pacientes submetidas a procedimentos estéticos com grandes volumes de injeções de PMMA que desenvolveram hipercalemia grave e DRC avançada devido a esses procedimentos.

## RELATOS DE CASO

### CASO 1

Uma mulher de 65 anos procurou atendimento médico com queixa de poliúria, astenia e fraqueza nos últimos meses. Ela relatou urolitíase recorrente e injeções de PMMA na face, lábios e sulcos glúteos cinco anos antes. Apresentava bom estado geral, hidratada, afebril, com pressão arterial e frequência cardíaca normais. O exame físico geral não apresentava alterações significativas e o único achado foi a presença de indurações irregulares e nas nádegas na porção posterior das coxas.

A avaliação laboratorial mostrou hipercalemia (cálcio total 13,9 mg/dL, faixa normal [NR] 8,8 - 10,3 mg/dL), cálcio ionizado 1,98 mg/dL, NR 1,1 - 1,35 mmol/L) aumento da creatinina sérica (1,7 mg/dL, com MDRD, taxa de filtração glomerular estimada [TFGe], 31 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e aumento da uréia sanguínea (45 mg/dL), com níveis sanguíneos normais de sódio, potássio, bicarbonato, ácido úrico, albumina e fósforo. A análise de urina de 24 horas revelou proteinúria leve (650 mg/24h) e hipercaleciúria (350 mg/24h), com uricosúria, citatúria, fosfatúria e oxalúria normais. O exame urinário apresentou proteinúria ++/4 e a urina esteve estéril na cultura. Ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada mostraram urolitíase bilateral com múltiplos cálculos. Os níveis de PTH intacto (46 pg/mL, NR 15-65 pg/mL) e 25 (OH) de vitamina D3 (22 ng/mL, NR 20 - 60 ng/mL) estavam dentro dos limites normais enquanto 1-25 (OH)<sub>2</sub>D3 (84 pg/mL, NR 16,0 - 65,0 pg/mL) foi aumentada. Hidratação salina intravenosa e prednisona (60 mg 1x/dia) foram iniciadas para o tratamento da hipercalemia atribuída a uma reação granulomatosa, devido aos implantes de PMMA. A tomografia com emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (FDG-PET) demonstrou captação difusa de fluorodeoxiglicose nos tecidos subcutâneos e musculares da região glútea e das coxas (Figura 1).



**Figura 1.** Tomografia por emissão de pósitrons com Fluorodeoxiglicose (FDG-PET) demonstrando captação difusa em tecidos subcutâneo e muscular nas regiões glúteas e coxas.

A consultoria cirúrgica descartou a possibilidade de remoção dos implantes de PMMA. A paciente recusou a terapia com bifosfonatos devido ao risco de osteonecrose mandibular.

A hipercalcemia persistiu e a função renal deteriorou-se (creatinina sérica de 6,1 mg/dL, MDRD TGF<sub>e</sub> de 6 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). A paciente apresentou sintomatologia urêmica e foi submetida a hemodiálise intermitente com baixo teor de cálcio no dialisato (2,5 mEq/L) por um breve período. Nesse momento, ela recebeu denosumabe com resposta parcial do cálcio sérico (10,7 mg/dL) e função renal, ambos não mantidos, levando à descontinuação do denosumabe. Nos dois anos seguintes, a hipercalcemia persistiu e a função renal continuou deteriorando, exigindo início de terapia de substituição da função renal com hemodiálise.

## CASO 2

Uma paciente de 69 anos foi internada com queixa de astenia, mal-estar e perda de peso. A paciente não apresentava histórico médico relevante ou histórico familiar para doenças renais. Ela relatou ter realizado injeções de PMMA nos dois braços oito meses antes da admissão. Apresentava-se pálida, em bom estado geral, pressão arterial normal, frequência cardíaca e temperatura normais. Não houve anormalidades ao exame físico, exceto pela presença de nódulos densos nos antebraços.

Os achados laboratoriais foram anemia, aumento da creatinina sérica (2,6 mg/dL, MDRD TGF<sub>e</sub> 18 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), exame de urina normal e ausência de proteinúria. A ultrassonografia renal mostrou rins de tamanho normal. A equipe de atendimento suspeitou de vasculite e uma biópsia renal foi realizada, seguida de pulso de metilprednisolona. A função renal diminuiu ainda mais (creatinina 3,43 mg/dL, MDRD TGF<sub>e</sub> 13 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e hipercalcemia (cálcio ionizado 1,54 mmol/L) foi detectada.

A avaliação laboratorial revelou eletroforese de proteínas séricas normais, ANCA, anti-cardiolipina, anticoagulante lúpico, ANA, níveis séricos de complemento, anti-DNA, anti-HIV, anti-HCV e HBsAg normais. Os níveis séricos de PTH intacto foram 25,3 pg/mL, 25(OH) vitamina D<sub>3</sub> 42ng/mL e 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 52,3 pg/dL. A biópsia revelou glomérulos normais, degeneração tubular com atrofia, fibrose intersticial moderada e hiperplasia intimal arterial discreta, mas sem vasculite. A prednisona foi reduzida para 20 mg 1x/dia e mantida para o tratamento da hipercalcemia secundária à reação granulomatosa, devido aos implantes de PMMA. Ocorreu redução do cálcio (cálcio ionizado sérico 1,2 mmol/L) e melhora da função renal (creatinina sérica 1,3 mg/dL, MDRD TGF<sub>e</sub> 41 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

Devido aos para-efeitos estéticos, a paciente interrompeu o tratamento com esteroides, retornando após quatro anos com perda da função renal (creatinina sérica 2,86 mg/dL, MDRD eGFR 16 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e hipercalcemia (cálcio total sérico 11,0 mg/dL). A reintrodução da prednisona levou a nova melhora na função renal e hipercalcemia. No entanto, a paciente persistiu com o padrão de má adesão, com recrudescência de hipercalcemia e piora da doença renal crônica. A equipe cirúrgica realizou a remoção dos granulomas maiores do antebraço direito, mas vários implantes não puderam ser removidos, e não houve resposta na hipercalcemia. O exame histológico mostrou depósitos de material globular inorgânico no tecido fibro-adiposo ao redor dos fascículos musculares, levando à reação granulomatosa de corpo estranho. Atualmente, a paciente está em uso de prednisona (10 mg 1x/dia), com cálcio total sérico controlado (9,7 mg/dL) e recebendo tratamento conservador para doença renal crônica em estágio 4 (MDRD TGF<sub>e</sub> 22 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

A Tabela 1 resume as principais características clínicas e laboratoriais dos dois casos.

**TABELA 1.** PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM HIPERCALCEMIA E LESÃO RENAL QUE RECEBERAM INJEÇÕES ESTÉTICAS DE POLIMETILMETACRILATO.

Paciente	Idade	Sexo	Sintomas	Local da injeção	Cálcio sérico *	Creatinina sérica*	Tratamentos	Desfecho
1	65	Feminino	Poliúria, astenia, fraqueza	Nádegas	13.9 mg/dL (total)	1.7 mg/dL	Esteróides, Denosumab	DRC estágio 5 Hemodiálise
2	69	Feminino	Astenia, mal-estar, perda de peso	Braços	1.54 mmol/L (ionizado)	2.6 mg/dL	Esteróides, remoção cirúrgica	DRC estágio 4

\*Na apresentação

## DISCUSSÃO

Neste relato, descrevemos dois casos de hipercalcemia grave e DRC devido a reações granulomatosas às injeções de PMMA utilizadas em procedimentos estéticos. Embora incomuns, reações granulomatosas podem ocorrer em resposta à presença de materiais de preenchimento permanente, como silicones, PMMA e parafina. Kozeny e colaboradores descreveram originalmente a ocorrência de hipercalcemia com o uso de injeções de silicone<sup>8</sup>. Posteriormente, uma série de casos com quatro pacientes chamou atenção para a ocorrência de hipercalcemia e DRC em pacientes que receberam PMMA nas regiões glúteas e nos membros inferiores. Em um dos casos, uma biópsia muscular mostrou glóbulos de PMMA envolvidos por uma reação inflamatória granulomatosa, descrevendo o processo patológico relacionado à hipercalcemia nesses casos. Mais recentemente, Hindi e colaboradores demonstraram a superexpressão do CYP27B1 em lesões musculares esqueléticas de um paciente infectado pelo HIV que desenvolveu uma reação granulomatosa cinco anos após a injeção do PMMA. A enzima CYP27B1 parece ser altamente específica para catalisar a 1 $\alpha$ -hidroxilação em uma variedade de metabólitos de vitamina D produzidos endogenamente, e sua expressão aumentada propicia a produção extra-renal de calcitriol por macrófagos ativados em uma reação de corpo estranho ao PMMA, como um mecanismo para hipercalcemia<sup>9,10</sup>. Ambos os pacientes apresentaram hipercalcemia grave e perda da função renal detectada ao longo de anos (caso 1) ou meses (caso 2) após uma injeção de grande volume de PMMA. Os casos descritos, apesar das semelhanças na apresentação clínica e laboratorial, tiveram abordagens diagnósticas distintas devido à hipótese clínica inicial das equipes de atendimento. No primeiro caso, a presença de urolitíase levou a avaliação dos níveis de cálcio; no segundo caso, no entanto, tal investigação foi realizada em um segundo momento, após o agravamento da função renal, apesar do tratamento para suspeita de vasculite. Curiosamente, ambos os pacientes apresentaram PTH normal, não suprimido, apesar do cálcio sérico muito elevado, níveis normais de 25-hidroxivitamina D e aumento do nível de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> em um caso. Em nossa primeira paciente, a resposta da hipercalcemia aos corticosteróides e denosumabe não foi mantida e a função renal se deteriorou.

No entanto, uma recuperação parcial e transitória da função renal ocorreu após a quase normalização do cálcio sérico com hemodiálise com baixo teor de cálcio no dialisato, sugerindo que a insuficiência renal foi parcialmente mediada pela vasoconstrição arteriolar induzida pela hipercalcemia<sup>11,12</sup>. A segunda paciente apresentou uma resposta muito melhor à terapia com corticosteróides, no entanto, os efeitos cosméticos relacionados aos esteróides a levaram a um comportamento de não adesão e ao recrudescimento da hipercalcemia, o que levou a deterioração da função renal. Não são claras as razões pelas quais uma paciente respondeu à terapia com corticosteróides e a outra não. Podemos apenas supor que a quantidade usada de PMMA, e talvez a possibilidade de remoção parcial em um dos casos, possam estar envolvidas no resultado.

Recentemente, Tachamo e colaboradores publicaram uma revisão sistemática com 23 casos de pacientes com hipercalcemia associada a injeções com fins estéticos. O silicone foi o material de preenchimento mais utilizado, seguido pelo PMMA. A grande maioria dos pacientes era do sexo feminino (cisgênero e transgênero), os locais mais comuns do corpo para injeção eram nádegas, seios e coxas. Neste artigo, a hipercalcemia foi descoberta em média oito anos após os procedimentos cosméticos. A maioria dos pacientes apresentou insuficiência renal como complicação da hipercalcemia, e dois pacientes morreram. Níveis elevados de calcitriol estavam presentes em dois terços dos pacientes, e a supressão do PTH ocorreu em mais de 80% dos casos. A recorrência da hipercalcemia ocorreu em quase metade dos pacientes, apesar de uma variedade de tratamentos<sup>7</sup>.

Nossos casos compartilham semelhanças e diferenças com os principais comportamentos dos casos descritos por Tachano et al.<sup>7</sup> Sexo, sintomas relacionados à hipercalcemia e, mais importante, ocorrência de perda significativa e permanente da função renal foram vistos como as principais semelhanças. No entanto, nossas pacientes eram mais velhas, apresentavam PTH não suprimido e uma delas não apresentava níveis elevados de calcitriol. Talvez o PTH não suprimido possa ser pelo menos parcialmente explicado pela ocorrência de hiperparatireoidismo secundário. Níveis normais de calcitriol também foram encontrados em um terço dos pacientes em uma revisão sistemática anterior, portanto, não excluindo a hipercalcemia relacionada à reação granulomatosa.

Os motivos pelos quais os níveis de calcitriol podem ser normais nesses pacientes ainda não foram esclarecidos, mas podem estar relacionados aos níveis basais de 25-hidroxivitamina D<sup>7</sup>. No entanto, as razões para as diferenças não foram descobertas até o momento. Além disso, deve-se considerar que a revisão sistemática de Tachamo incluiu pacientes que receberam diferentes implantes além do PMMA. É concebível que estes preenchimentos possam produzir diferentes reações biológicas, levando a fenótipos laboratoriais distintos.

Resumidamente, o mecanismo da lesão renal está relacionado à grave hipercalcemia e hipercalcúria, que podem levar ao desenvolvimento de fibrose intersticial e nefrocalcinose causando DRC. Nesses pacientes, as apresentações clínicas usuais são poliúria, nefrolitíase, acidose tubular renal tipo 1 e insuficiência renal. A intensidade e a cronicidade do dano renal dependem da gravidade e duração da hipercalcemia<sup>11,13</sup>.

Em conclusão, recomendamos seguir as regulamentações relativas ao uso de PMMA e acreditamos que existem evidências suficientes para recomendar que os pacientes sejam alertados quanto a complicações incomuns, mas nocivas, associadas a esses procedimentos. Uma colaboração multidisciplinar pode ajudar a elucidar a real frequência e os aspectos relevantes da hipercalcemia, e danos renais associados ao uso de PMMA.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Arthur G. Manfro, Mauricio Lutzky, Jose M. Dora, Milton A.S. Kalil e Roberto C. Manfro contribuíram substancialmente para a concepção ou desenho do estudo; coleta, análise ou interpretação de dados; redação ou revisão crítica do manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada.

### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não terem conflito de interesses relacionado à publicação deste manuscrito.

### REFERÊNCIAS

1. International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS). ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2017 [Internet]. Columbus, OH: ISAPS; 2017; [access in 2019 Nov 23]. Available from: [https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/03/ISAPS\\_2017\\_International\\_Study\\_Cosmetic\\_Procedures\\_NEW.pdf](https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/03/ISAPS_2017_International_Study_Cosmetic_Procedures_NEW.pdf)
2. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Dermal fillers: minimally invasive procedures. *Plast Surg Match* [Internet]. 2020; [access in 2019 Nov 23]. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/cosmetic-procedures/dermal-fillers/types>
3. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013 Dec;6:295-316.
4. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: Part 1. Possible causes. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Jun;123(6):1842-63.
5. Negri AL, Diez GR, Del Valle E, Piulats E, Greloni G, Quevedo A, et al. Hypercalcemia secondary to granulomatous disease caused by the injection of methacrylate: a case series. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014 Jan;11(1):44-8.
6. Rados DV, Furlanetto TW. An unexpected cause of severe and refractory PTH-independent hypercalcemia: case report and literature review. *Arch Endocrinol Metab*. 2015 Jun;59(3):277-80.
7. Tachamo N, Donato A, Timilsina B, Nazir S, Lohani S, Dhital R, et al. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2018 Apr;178(4):425-30.
8. Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, Vertuno LL, Hano JE. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med*. 1984 Oct;311(17):1103-5.
9. Hindi SM, Wang Y, Jones KD, Nussbaum JC, Chang Y, Masharani U, et al. A case of hypercalcemia and overexpression of CYP27B1 in skeletal muscle lesions in a patient with HIV infection after cosmetic injections with polymethylmethacrylate (PMMA) for wasting. *Calcif Tissue Int*. 2015 Dec;97(6):634-9.
10. Tuckey RC, Cheng CYS, Slominski AT. The serum vitamin D metabolome: what we know and what is still to discover. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Feb;186:4-21.
11. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. *J Clin Invest*. 1983 Jun;71(6):1624-32.
12. Lins LE. Reversible renal failure caused by hypercalcemia. A retrospective study. *Acta Med Scand*. 1978;203(4):309-14.
13. Oliveira B, Kleta R, Bockenbauer D, Walsh SB. Genetic, pathophysiological, and clinical aspects of nephrocalcinosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Dec;311(6):F1243-52.