

# Non-uremická kalcifylaxia u pacientky liečenej na systémový lupus erythematosus – kazuistika

## Non-uremic calciphylaxis in a patient treated for systemic lupus erythematosus – the case report

Ballová, A.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Rajcigelová, T.<sup>1</sup>, Hurtová T.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>, Pěč, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: ballova26@uniba.sk

### Súhrn

Autori prezentujú kazuistiku 62-ročnej pacientky liečenej na systémový lupus erythematosus, ktorý vznikol približne v rovnakom čase ako indurované kožné lézie s následnou formáciou nehojajich sa defektov. Diagnóza kalcifylaxie bola potvrdená až zo štvrtej biopsie kože. Ide o jeden z mála publikovaných prípadov non-uremickej kalcifylaxie, pri ktorej sú prítomné viaceré rizikové faktory vrátane ochorenia lupus erythematosus a systémovej kortikosteroidnej liečby.

**Kľúčové slová:** kalcifylaxia, systémový lupus erythematosus

### Abstract

The authors present a case report of a 62-year-old patient treated for systemic lupus erythematosus, which developed at approximately the same time as indurated skin lesions with subsequent formation of non-healing ulcers. The diagnosis of calciphylaxis was confirmed only from the fourth skin biopsy. This is one of the few published cases of non-uremic calciphylaxis in which several risk factors are described, including lupus erythematosus and systemic corticosteroid therapy.

**Key words:** calciphylaxis, systemic lupus erythematosus

### Úvod

Kalcifylaxia je vzácné ochorenie, charakterizované ischémiou až nekrózou kože v dôsledku kalcifikácie cievnej steny a následného uzáveru ciev v podkožnom tukovom tkanive a dermis [1]. Mortalita u pacientov s kalcifylaxiou je pomerne vysoká, v rozmedzí 30 až 80 % [2]. Väčšina pacientov zomiera na sepsu a zlyhanie vnútorných orgánov [3]. Patogenéza ochorenia nie je presne objasnená, no popísané sú viaceré rizikové faktory zahrňujúce terminálne štádium ochorenia obličiek, ženské pohlavie, obezitu, hyperparatyreózu, hyperkalcémiu, hyperfosfatémiu, autoimunitné ochorenia a ďalšie [4]. Prezentujeme ojedinelý prípad non-uremickej kalcifylaxie asociovej so systémovým lupus erythematosus.

### Kazuistika

Pacientkou je 62-ročná žena s 5 rokov trvajúcimi indurovanými léziami, ktoré sa tvorili spočiatku na ramene, neskôr v oblasti chrbta a gluteí. Postupne sa v centre ložísk vytvorili ulcerácie a drobné, na pohmat tuhé noduly (Obr. 1).

Anamnesticky približne v rovnakom období ako vznikli kožné lézie, bol pacientke diagnostikovaný systémový lupus erythematosus (SLE) indukovaný liekmi (antikonzulzívami),

pre ktorý bola dispenzarizovaná u reumatológa. V úvode bola liečená hydroxychlorochínom v kombinácii s kortikosteroidmi. Neskôr bol k liečbe pridaný cyklosporín A, no pre rozvoj arteriálnej hypertenzie bol po 3 rokoch vysadený.



**Obr. 1** • Non-uremická kalcifylaxia. Lividno-erytematózne indurované ložisko v pravej gluteálnej oblasti s drobnými ulceráciami

Pacientke bol v minulosti extirpovaný meningeóm, na kontrolnej MR mozgu s popísaným rezíduom tumoru. Pre daný nález a anamnézu sekundárnej epilepsie bola sledovaná neurológom. Z ďalších komorbidít sa liečila na autoimunitnú tyreoiditídu v štádiu subklinickej hypofunkcie a syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

V troch excíziách kože nebola potvrdená diagnóza kalcifylaxie. Prvé histologické vyšetrenie preukázalo suspektný obraz cirkumskriptnej sklerodermie. V nasledujúcich dvoch histologických vyšetreniach bol popísaný nález invertovanej folikulárnej keratózy a kalcifikujúcej panikulitídy. Vyšetrením autoimunitného panelu bola zistená pozitivita anti-dsDNA, ACLA-IgM, ACLA-IgG. C3 zložka komplementu a hodnota leukocytov v krvnom obraze bola znížená. Hladina kalcia, fosfátov aj parathormónu v sére bola v norme, CRP hranične elevované, sodík a chloridy znížené pri základnom ochorení SIADH. Na spirometrii bola zistená obštrukcia v periférnych dýchacích cestách. CT vyšetrenie hrudníka preukázalo bilaterálne mikronodulárny proces. Quantiferon test bol negatívny. Sérologickým vyšetrením sa zistila pozitivita protilátok proti borrelia burgdorferi v IgM aj IgG triede. Po konzultácii infektológa bol do liečby pridaný cefuroxim 500 mg 2x1 tbl na 21 dní.

Posledným histologickým vyšetrením z hlbokej excízie kože bol zistený obraz kože krytej hyperplastickou epidermou s kompaktnou keratózou, dermis s ložiskami chronického aktívneho zápalu (Obr. 2) a početným nálezom drúz kalcia (Kossa+) (Obr. 3), s menšími ložiskami hemosiderínu (Pearls+). Depozity kalcia boli prítomné aj v niektorých stenách dystroficky zmenených ciev dermis. Imunohistochemicky bola zistená prítomnosť histiocytov, CD3+ T-lymfocytov a CD20+ B-lymfocytov. Nález podporil klinickú diagnózu kalcifylaxie.

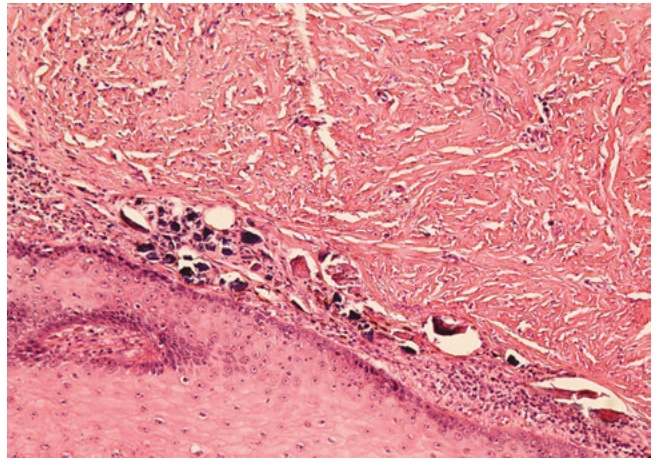
Na odporúčanie reumatológa bol v liečbe ponechaný hydroxychlorochín v kombinácii s kortikosteroidmi vzhľadom na vysokú protilátkovú aktivitu SLE.

## Diskusia

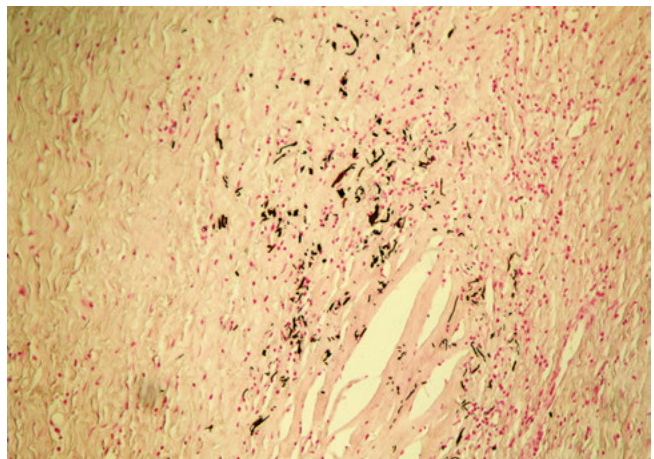
Kalcifylaxia je vzácné a potencionálne život ohrozujúce ochorenie charakterizované kalcifikáciou cievnej steny s následným uzáverom malých ciev v podkožnom tukovom tkanive a dermis, v dôsledku ktorej vznikajú bolestivé ischemické kožné lézie [1].

Patogenéza tohto ochorenia je málo preskúmaná, avšak identifikovaných bolo viacero rizikových faktorov. Pacienti s terminálnym štádiom obličkového ochorenia sú postihnutí najčastejšie (uremická kalcifylaxia). Ďalšími nepriaznivými faktormi sú ženské pohlavie, obezita, hyperparatyreóza, hyperkalcémia, hyperfosfatémia, hyperkoagulačný stav (deficit proteínu C a S), antifosfolipidový syndróm, autoimunitné ochorenia ako reumatoidná artritída a SLE, užívanie glukokortikoidov, vysokých dávok vitamínu D, warfarín a chemoterapia. Kalcifylaxia u pacientov so zachovanými renálnymi funkciami sa označuje ako non-uremická [4].

Asociácia medzi kalcifylaxiou a systémovým lupus erythematosus je zriedkavá. V roku 2012 bol popísaný prípad 34-ročnej pacientky s kalcifylaxiou a SLE bez



**Obr. 2** • Kalcinóza kože. Pod hyperplastickou epidermou v hornej časti fibróznej dermy nachádzame drúzy kalcia (HE, 20x)



**Obr. 3** • Disperzne distribuované ložiská kalcia v derme (impregnácia podľa Kossu, obj. 20x)

renálneho zlyhávania alebo hyperparatyreózy. Napriek pulznej kortikoidnej liečbe a intravenóznemu podávaniu cyklofosfamidu, spočiatku s dobrou klinickou odpoveďou, pacientka po dvoch týždňoch po ukončení liečby exitovala [5].

V neskoršej práci autori publikovali kazuistiku 54-ročnej obéznej pacientky so SLE a anamnézou nefritídy, u ktorej v čase vzniku lézií kalcifylaxie kože boli renálne parametre v medziach normy. Vyšetrené hodnoty kalcia, fosfátov, parathormónu a vitamínu D3 v sére boli v norme. V liečbe kalcifylaxie bol podávaný tiosulfát sodný, cinacalcet, sevelamer a pamidronát. Pacientka podstupovala zároveň hyperbarickú oxygenoterapiu. Po troch týždňoch hospitalizácie však zomrela na závažnú pľúcnu infekciu so sepsou [4].

V roku 2021 bol zverejnený ďalší prípad non-uremickej kalcifylaxie u 41-ročnej pacientky liečenej na systémový lupus erythematosus a anti-fosfolipidový syndróm, u ktorej aplikácia tiosíranu sodného a hyperbarickej oxygenoterapie viedla ku kompletnému zhojeniu ulcerácií [6].

Klinický obraz tohto ochorenia je rôznorodý. V literatúre sa uvádza niekoľko typov lézií: nekrotické ulcerácie, livedo racemoso, hemoragické makuly a buly a induované tumory [4]. Vredy pri kalcifylaxii sú hlboké, splyývajúce a nadobúdajú hviezdovitý vzhľad. Zasahujú oblasti bohaté na podkožný tuk (brucha, boky, proximálna časť stehien, gluteá). Spodina defektu býva s čiernym príškvarom. Okrem kože môžu byť postihnuté aj ďalšie orgány (pľúca, kostrové svalstvo, pankreas, mozog, oči, zažívaci trakt) [7].

Diagnózu je možné stanoviť na základe klinického obrazu a pomocou histologického vyšetrenia. Preferovaná je hlboká biopsia z okraja lézie zachytávajúca podkožný tuk. V histologickom obraze sú typické depozity kalcia v stene ciev, subintimálna fibroplázia a trombotické zmeny ciev dermis a podkožného tkaniva. Kalcifikáty môžu byť prítomné aj v dermis (v okolí ciev potných žliaz) a septách tukového tkaniva. Prínosom môžu byť aj neinvazívne metódy ako RTG a CT vyšetrenie. Laboratórne vyšetrenia pri kalcifylaxii sú nešpecifické. Väčšina pacientov má normálne hodnoty fosfátov, kalcia aj parathormónu [7].

Manažment kalcifylaxie často vyžaduje multidisciplinárny prístup. Cieľom liečby je zníženie miery kalcifikácie cievnej steny, obnova krvného prietoku, liečba chronických defektov, prevencia infekcie a úľava od bolesti [7].

Dôležitá je normalizácia hodnôt kalcia a fosfátov (zníženie príjmu v strave, medikamentózne ovplyvnenie a u dialyzovaných pacientov správna frekvencia hemodialýz) [8]. Na zvýšenie hladiny parathormónu je možné použiť cinacalcet. U pacientov s primárnou hyperparatyreózou by mala byť zvažovaná paratyreoidektómia [9].

U dialyzovaných pacientov je štandardnou liečbou tiosulfát sodný, ktorý vychytáva kalcium uložené v stenách ciev. Taktiež pôsobí ako antioxidant neutralizujúci voľné kyslíkové radikály, ktoré spôsobujú vazokonstrikciu, trombózu a zápal. Bisfosfonáty inhibujú tvorbu hydroxyapatitu kalcia, majú protizápalový účinok a môžu zmierniť bolesť a závažnosť kožných lézií. Priaznivo môže pôsobiť vitamín K, ktorý spomaľuje progresiu kalcifikácie koronárnych artérií [7].

Nevyhnutnou súčasťou liečby je správna starostlivosť o ranu – odstránenie devitalizovaného tkaniva, použitie vhodných lokálnych antiseptických prípravkov, prípravkov zlepšujúcich hojenie rán a krytia. Cieľom je prevencia sekundárnej infekcie, ktorá by mohla spôsobiť sepsu u pacienta. Ďalšou možnosťou na zlepšenie hojenia rany je hyperbarická komora [8].

Mortalita tohto ochorenia je v rozmedzí od 30 % u pacientov bez rozvoja ulcerácie do 80 %, pokiaľ došlo k ulcerácii ložísk [2]. Sepsa a zlyhanie vnútorných orgánov sú hlavnými príčinami úmrtia [3].

## Literatúra

1. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018, 378(18): 1704-1714.
2. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis.* 2004, 43(6): 104-1108.
3. Magro CM, Simman R, Jackson S. Calciphylaxis: a review. *J Am Col Certif Wound Spec.* 2011, 2(4): 66-72.
4. Abrantes PG, Castañon MCMN, Rochael MC, et al. Calciphylaxis in Systemic Lupus Erythematosus: A Diagnostic Challenge. *J Clin Rheumatol.* 2021, 27(8S): 398-400.
5. Aliaga LG, Barreira JC. Calciphylaxis in a patient with systemic lupus erythematosus without renal insufficiency or hyperparathyroidism. *Lupus.* 2012, 21(3): 329-331.
6. Tsuchiya K, Endo C, Kondo A, et al. A case of non-uremic calciphylaxis associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *J Dermatol.* 2021, 48(4): 157-158.
7. Kristlová H, Bočková J, Horažďovský J, et al. Apremilast v léčbě ulcerací při suspektní non-uremické kalcifylaxii. Popis případu. *Čes-slov Derm.* 2021, 96 (3): 142-147.
8. Bajaj R, Courbebaisse M, Kroshinsky D, Thadhani RI, Nigwekar SU. Calciphylaxis in Patients With Normal Renal Function: A Case Series and Systematic Review. *Mayo Clin Proc.* 2018, 93(9): 1202-1212.
9. Nigwekar SU. An unusual case of nonhealing leg ulcer in a diabetic patient. *South Med J.* 2007, 100(8): 851-852.