

VASCULAIRE OCCLUSIE SYNDROMEN

Non-uremische calciphylaxis

M.S. van Kester,¹ M. Mebius,² C.C.P. Haenen,¹ T.M. Starink,³ R. van Doorn,³ A.P.M. Lavrijsen³¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden² Aios, afdeling Interne Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Marloes van Kester

E-mail: M.S.van_Kester@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op verzoek van een vaatchirurg uit een ander ziekenhuis werd een 69-jarige man op de polikliniek gezien met sinds een half jaar zeer pijnlijke progressieve ulcera aan beide onderbenen. De klachten waren begonnen met een tweetal traumatische ulcera ter plaatse van de linkerkuit en achillespees in aansluiting op een heupoperatie. In dezelfde tijd zijn echter ook spontaan ulcera aan het rechteronderbeen ontstaan vanuit een kleine zwarte verkleuring. Er was in die tijd ook sprake van fors oedeem aan beide benen. Vaatonderzoek uitgevoerd door de verwijzend vaatchirurg toonde geen arteriële insufficiëntie, maar een staminsufficiëntie van vena saphena magna en vena saphena parva van het linkerbeen hetgeen behandeld werd door endoveneuze VNUS. Ondanks deze behandeling en wondverzor-

ging was er geen sprake van genezing van de ulcera. Onder de werkdiagnose pyoderma gangrenosum werd behandeling met prednisolon gestart. Tevens had hij onverklaarbare spontane bloedingstoringen op zijn armen en rug. Zijn bloeddruk was jarenlang niet goed gereguleerd, bij presentatie bleek de bloeddruk sinds instelling op antihypertensiva redelijk goed onder controle. Verder vermeldde zijn voorgeschiedenis coronairlijden waarvoor zes jaar eerder een percutane coronaire interventie (PCI), atriumfibrilleren, jicht en een knie- en heupprothese rechts. Patiënt heeft jarenlang een staand beroep gehad. Zijn huidige medicatie was prednisolon tweemaal daags 30 mg, fenprocoumon, nifedipine, fentanylpleister, valsartan, tramadol, pantoprazol, metoprolol, Movicolon, atorvastatine en allopurinol. De patiënt had een periode Xarelto in plaats van fenprocoumon gebruikt.



Figuur 1. Ulcera op de onderbenen, niet op de voorkeurslokalisaties voor veneuze ulcera.



Figuur 2. Detailopname van ulcus laterale zijde rechteronderbeen.

Dermatologisch onderzoek

Aan de laterale en dorsale zijde van het rechteronderbeen zagen wij een tweetal grillige ulcera van 7-10 cm diameter met geel beslag, maar geen opstaande/ondermijnde wondranden (figuur 1 en 2). Rondom bevonden zich uitgebreide hematomen. Op het linkeronderbeen dorsaal waren een tweetal ulcera te zien met geel beslag en een diameter van 7-10 cm. Links pretibiaal was sprake van hyperpigmentatie. Aan beide onderbenen was er pitting oedeem aanwezig. Tevens was er sprake van een livide verkleuring van de tenen en een hematoom aan de strekzijde van de rechterknie en zagen we een livedo reticularis beeld op armen en benen. Pulsaties van de a. dorsalis pedis en a. tibialis posterior waren beiderzijds palpabel.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde acute dermale en subacute ontsteking met loslating van de gehele epidermis. Stuwung van hogere en diep gelegen vaten met daarnaast uitgesproken fibrinoïde necrose van de vaatwand met in vaatwanden verspreid granulocyten. Kleine subcutane vaten werden geheel opgevuld door een lamellair kalkfragment, passend bij calciphylaxis (figuur 3).

Röntgenfoto's van beide benen toonden multipale verkalkingen van de kleine en middelgrote vaten in de boven- en onderbenen. Tevens werden er tussen tibia en fibula mönckebergcalcificaties gezien. Gezien de morfologie en distributie (grote vaten relatief gespaard) kon het beeld gezien worden in het kader van calciphylaxis.

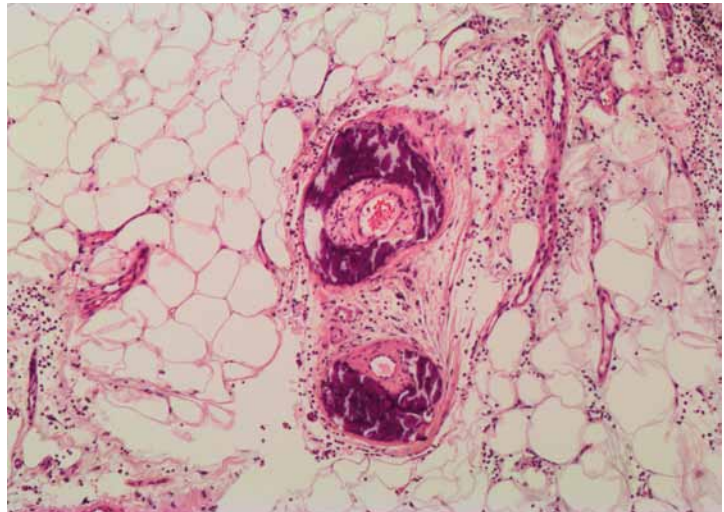
Laboratoriumonderzoek: ureum 19 mmol/L, kreat 85 µmol/L, eGFR 80 ml/min, trombocyten 308 x10⁹ /L, de volgende bepalingen waren negatief: reumafactor, ANF, ANC, anti-ENA, anti-dsDNA, IgM/IgG-anticardiolipinen, anti-beta2-glycoproteïne, cryoglobulinescreening en PTH was niet afwijkend. Stollingsonderzoek toonde geen aanwijzingen voor proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, anti-trombine III-deficiëntie, APC-resistentie, lupus anticoagulans, Factor II (G20210A) mutatie of ziekte van von Willebrand; de uitslagen waren passend bij coumarine-effect.

Diagnose

Non-uremische calciphylaxis.

Beloop

Een week later werd patiënt op de polikliniek gezien met toename van de pijnklachten, nieuwe ulcera aan de benen en zwelling van de linkeronderarm. Er bleek sprake van een septisch beeld en hij werd opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde in verband met algehele achteruitgang. Patiënt werd besproken op ons dermato-pathologie overleg waarbij gezien de klinische presentatie en het histologisch beeld waarbij één van de kleine subcutane vaten geheel wordt opgevuld door een lamellair kalkfragment calciphylaxis waarschijnlijk werd



Figuur 3. HE-coupe, 100x vergroting: in de vaatwand fibrinoïde necrose en verspreid granulocyten, een klein subcutaan vat volledig opgevuld door een lamellair kalkfragment.

geacht. Röntgenfoto's toonden calciumdeposities passend bij calciphylaxis. Omdat de fenprocoumon mogelijk een rol heeft gespeeld bij het ontstaan van de klachten en prednisolon bij de progressie van het ziektebeeld werd fenprocoumon gestopt en prednisolon versneld afgebouwd. Een behandeling werd gestart met intraveneus natriumthiosulfaat om de dag 12,5 gram gedurende twee weken. Gedurende behandeling met natriumthiosulfaat was er ziekteprogressie met vorming van hemorrhagische bullae. Het beloop werd gecompliceerd door multipale infecties (onder andere *S. Aureus*-bacteriëmie) waaraan hij is overleden.

BESPREKING

Calciphylaxis is een zeldzaam ziektebeeld met kalkophoping in de kleine en middelgrote vaten. Het klinisch beeld presenteert zich met livedo reticularis, niet-genezende ulcera, pijnlijke cutane en subcutane necrose/gangreen, littekenvorming en blaarvorming op distale extremiteiten, op de dijbenen, bovenarmen, maar ook borsten en abdominale vetschort.^{1,2} Bij het ulcus van Martorell, dat ook bij deze patiënt met lang bestaande hypertensie was overwogen, zijn in tegenstelling tot calciphylaxis andere lokalisaties dan de onderbenen erg zeldzaam.² Bij calciphylaxis kan er sprake zijn van viscerale betrokkenheid, waarbij calcificaties in skeletspieren, hersenen, longen, darmen, ogen en het mesenterium zijn beschreven. Het volgende beeld wordt histologisch gezien: calcificatie van kleine vaten en weke delen, niet-specifieke intimaprolikeratie met lumenocclusie, fibrinoïde trombi en ischemische necrose van de huid. Soms is een dieper incisiebiopt nodig om genoeg weefsel te verkrijgen om calcium in dieper gelegen subcutane vaten vast te kunnen stellen.³ Röntgenonderzoek kan verder bijdragen aan het stellen van de diagnose calciphylaxis.^{4,5} Mönckebergcalcificaties zijn een vorm van arteriosclerose, waarbij calciumdeposities worden gezien

in de tunica media van arteriën. Over het algemeen zijn mönckeborgcalcificaties symptoomloos, tenzij zij gecompliceerd worden door atherosclerose, calciphylaxis of andere ziekten.

Calciphylaxis komt voornamelijk voor bij patiënten met chronisch nierfalen die behandeld worden met dialyse. Oorspronkelijk werd gedacht dat calciphylaxis een manifestatie is van een gedysreguleerde calciumfosfaathuishouding in dialysepatiënten. Hoewel bij een groot deel van de dialysepatiënten gestoorde calciumfosfaathuishouding voorkomt, is calciphylaxis zeldzaam. Echter calciphylaxis kan ook voorkomen bij patiënten met een normale nierfunctie. Er wordt dan gesproken van zogenoemde non-uremische calciphylaxis. Calciphylaxis zonder nierziekten als basisprobleem is zeldzaam maar kan worden gezien bij een primaire hyperparathyreoïdie, maligniteit, auto-immuun ziekten, diabetes mellitus, alcoholische levercirrhose, proteïne C en S deficiënties en medicamenteus.⁴ Het gebruik van de volgende medicamenten is geassocieerd met een toegenomen risico op calciphylaxis: corticosteroiden, vitamine K-antagonisten, calciumsupplementen, calciumgebaseerde fosfaatbinders, calcitriol en trauma gerelateerd aan insuline- of heparine-injecties.⁴ De patiënt in de beschreven casus gebruikte prednisolon en fenprocoumon, waarschijnlijk heeft fenprocoumon een rol gespeeld bij het ontstaan van de klachten en prednisolon bij de progressie van het ziektebeeld. Vitamine K-antagonisten remmen onder andere matrixproteïne Gla. Matrix Gla-proteïne is een vasculaire calcificatierepeller en vitamine K-afhankelijk voor activatie. Patiënten met vitamine K-antagonisten zijn mogelijk niet in staat deze vasculaire calcificatie te remmen.¹

Zowel uremische als non-uremische calciphylaxis heeft een hoge morbiditeit en mortaliteit. De mortaliteit loopt op tot 80% na een jaar, met sepsis als meest voorkomende doodsoorzaak.⁴ In het geval van uremische calciphylaxis is de behandeling in eerste

instantie gericht op het herstellen van de calciumfosfaathuishouding door lage calciumdialyse, het gebruik van fosfaatbinders en parathyreoïdectomie als de behandeling van hypercalciëmie faalt.¹ Daarnaast uitlokkende medicamenten zoals vitamine K-antagonisten staken. Hoogstwaarschijnlijk is de meest gebruikte interventie natriumthiosulfaat intraveneus.¹ Andere behandelopties zijn bisfosfonaten, *low-dose tissue plasminogen activator*, pamidronaat, cinacalcet en hyperbare zuurstof. Data over behandeling van non-uremische calciphylaxis zijn beperkt en het gebruik van natriumthiosulfaat wordt beschreven met wisselend succes.⁶ Vanzelfsprekend dient de behandeling daarnaast gericht te zijn op adequate wondverzorging, pijnbestrijding, optimale voedingsstatus door eiwitrijk dieet en behandeling van risicofactoren.

In geval van pijnlijke ulcera, ook zonder chronisch nierfalen dient calciphylaxis overwogen te worden. Om deze diagnose te kunnen stellen is voldoende weefselmateriaal nodig en kan beeldvorming behulpzaam zijn.

LITERATUUR

1. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, et al. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1139-43.
2. Hafner J. Calciphylaxis and Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer: Same pattern – One Pathophysiology. *Dermatology* 2016.
3. Ng AT, Peng DH. Calciphylaxis. *Dermatol Ther* 2011;24:256-62.
4. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66:133-46.
5. Bonchak JG, Park KK, Vethanayagamony T, Sheikh MM, Winterfield LS. Calciphylaxis: a case series and the role of radiology in diagnosis. *Int J Dermatol* 2016;55:e275-9
6. Ning MS, Dahir KM, Castellanos EH, McGirt LY. Sodium thiosulfate in the treatment of non-uremic calciphylaxis. *J Dermatol* 2013;40:649-52.

SAMENVATTING

We beschrijven de casus van een 69-jarige man met zeer pijnlijke progressieve ulcera aan beide onderbenen zonder aanwijzingen voor arteriële insufficiëntie. Zowel het histologische onderzoek als de röntgenfoto's van de benen gaven een beeld te zien dat kan passen bij een calciphylaxis. Calciphylaxis kan voorkomen zonder chronisch nierfalen. Er wordt dan gesproken van non-uremische calciphylaxis. Calciphylaxis zonder nierziekten als basisprobleem is zeldzaam maar kan worden gezien bij primaire hyperparathyreoïdie, maligniteit, auto-immuun ziekten, diabetes mellitus, alcoholische levercirrose,

proteïne C- en S-deficiënties en medicamenteus. Zowel uremische als non-uremische calciphylaxis hebben een hoge morbiditeit en mortaliteit. De mortaliteit is naar schatting 80% na een jaar, met sepsis als meest voorkomende doodsoorzaak. Data over behandeling van non-uremische calciphylaxis zijn beperkt en het gebruik van natriumthiosulfaat wordt beschreven met wisselend succes. Daarnaast is het advies uitlokkende medicamenten zoals Vitamine K-antagonisten te staken.

TREFWOORDEN

ulcera – calciphylaxis – vasculopathie

SUMMARY

We describe a case of a 69-year-old man with progressive very painful ulcers on both lower legs without arterial insufficiency. Both histological examination and x-ray examination were compatible with calciphylaxis. Calciphylaxis can occur without chronic renal failure. This is called non-uremic calciphylaxis. Calciphylaxis without renal disease as a primary problem is rare, but can be seen with primary hyperparathyroidism, malignancy, autoimmune diseases, diabetes mellitus, alcoholic liver cirrhosis, protein C and S deficiencies and medication. Both uremic and non-uremic calciphylaxis have high morbidity and mortality. The mortality rate is estimated

at around 80% at 1 year, with sepsis being the most common cause of death. Published data are limited regarding the treatment of non-uremic calciphylaxis and the use of sodium thiosulfate is described as a promising therapeutic option. In addition stopping medication that can possibly trigger calciphylaxis such as vitamin K antagonists is advised.

KEYWORDS

Ulcer – non-uremic calciphylaxis – coagulopathy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen