

Atypische wonden:

Deel 1. Calciphylaxis cutis

C. Kennedy, D. Balak*

Voorgeschiedenis

De term calciphylaxis (CpC) werd voor het eerst gebruikt in 1961 door prof. Hans Selye die bij ratten calcificaties in de huid trachtte op te wekken als onderdeel van zijn zoektocht naar stress-adaptatiemodellen (1). Selye was ook de eerste onderzoeker die het concept 'stress' introduceerde als onderdeel van een 'gegeneraliseerd adaptatie syndroom' waarbij het ontstaan van ziekte gezien moest worden als een respons op een niet-specifieke impuls (2). In het geval van Selye's 'rattenonderzoek' werd er experimenteel een calciphylaxis (eCpC) nagebootst. Het klinisch beloop van deze eCpC is vrij mild en leidt niet tot blijvende schade aan de bloedvaten. Dit verschilt van de uremische calciphylaxis (UCpC) waar het klinische beeld bepaald wordt door de calciumdeposities die enorme schade aan de kleine arteriën en arteriolen van de huid veroorzaken.

Kliniek

Kenmerkend zijn de zeer pijnlijke huidulceraties die optreden door de calciumdeposities in de arteriën van de huid. Vaak gaat lokale pijn in de huid vooraf aan de zichtbare verschijnselen, die kunnen bestaan uit pijnlijke palpabele noduli, livedo reticularis, plekken met erytheem, purpura of blaren. De vroege afwijkingen leiden snel tot necrotische ulcera of gangreen, met risico op infectie en septische complicaties. De huidulceraties die ontstaan tonen vaak een zwarte eschar (foto 1-3) en genezen slecht. Afgezien van de huidulceraties kunnen er ook calcificaties voorkomen in de bloedvaten van andere orgaansystemen zoals skeletspieren, hersenen, ogen, longen, darmstelsel en mesenterium. De calcificaties van de vaten zijn de oorzaak van zowel de beschadiging alsook de dysfunctie van de bloedvaatjes in de huid (3,4).

Beide vormen van deze zeldzame ziekte gaan gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Heftige pijn, niet genezende ulceraties, bijwerkingen van geneesmiddelen en de vele ziekenhuisopnames bepalen al snel het leven van de patiënt.

Risicofactoren

Uit de literatuur blijkt dat CpC vnl. een 50+ aandoening is die meer bij vrouwen voorkomt (vrouw : man = 2 : 1). De geschatte incidentie van calcifylaxie is 1% bij patiënten in het eindstadium van nierfalen (5). De sterfte binnen één jaar na het stellen van de diagnose 'calcifylaxie' is hoog (45 - 80%) en wordt vnl. veroorzaakt door een sepsis (3). (3). Artsen moeten zich goed bewust zijn van het bestaan van deze aandoening om de diagnose tijdig te kunnen stellen. De laatste jaren wordt er vaker geschreven over CpC en

wordt het beeld dat wij van deze aandoening hebben steeds duidelijker. Een minpunt is weliswaar dat vele studies onderling niet vergeleken kunnen worden vanwege de grote verschillen in studieopzet of door onjuist gebruik van de terminologie. Interpretatie van het CpC-beeld wordt regelmatig bemoeilijkt doordat er ook vormen van CpC zijn waarbij er geen afwijkingen worden gevonden in serum calcium en serum fosfaat (non-UCpC). In het geval van nierafwijkingen waarbij dialyse nodig is dient de term UCpC gebruikt te worden.

De huidige nomenclatuur:

- 1) de uremische calciphylaxis cutis (UCpC) en
- 2) de non-uremische calciphylaxis cutis (non-UCpC)

In dit artikel wordt gebruik gemaakt van de algemene term Calciphylaxis Cutis CpC.

Factoren die bijdragen aan calcificaties

Er zijn vele factoren die bijdragen aan de ontwikkeling van cardiovasculaire calcificaties bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Bij dialysepatiënten worden vaak verhoogde fosfaat- en calciumwaarden gezien, hetgeen het risico op calcifylaxie verhoogt. Vaak wordt bij deze patiënten ook een verhoogde parathyreoïd (PTH)concentratie gezien. Het gebruik van calciumsupplementen of calciumhoudende fosfaatbinders en vitamine D kan leiden tot suppressie van de PTH-secretie, met als gevolg een lage botomzetting en calciumafzetting in de vaten. Verder verhoogt het gebruik van vitamine K-antagonisten het risico op calcifylaxie doordat het de carboxylering van matrix-gamma-carboxyglutaminezuur-proteïne (MGP) onderdrukt. Dit vitamine K-afhankelijke matrixeiwit is in gecarboxyleerde vorm een krachtige remmer van de

calcificatie van arteriële vaatwanden (5). Ijzersuppletie kan een risicofactor zijn door het ontstaan van microvasculaire ijzerdeposities en verhoging van oxidatieve stress (6).

Co-morbiditeiten bij patiënten met CpC

1. Diabetes mellitus.
2. Obesitas is met name een risico voor de proximaal gelokaliseerde CpC (romp, dijen en borsten). Door de toename van adipeus weefsel ontstaat er een verhoogde druk op de arteriolen in de huid.
3. Auto-immuunziekten, zoals SLE, anti-phospholipidensyndroom, temporale arteritis en reumatoïde artritis, komen vaker voor bij CpC. Medicijnen die gebruikt worden voor de behandeling van aandoeningen zoals corticosteroiden, methotrexaat, ultraviolet licht kunnen ook een trigger zijn voor het ontstaan van CpC.
4. Aandoeningen met een verhoogde coagulatiestatus zoals proteïne C deficiëntie, proteïne S deficiëntie, antifosfolipidensyndroom, anti-trombine III deficiëntie en cryofibrinogenemie.
5. Hepatitis op basis van infecties, alcoholmisbruik en auto-immuunziekten.
6. Langdurige behandeling met nierdialyse (langer dan 6 - 7 jaar).
7. Hypo-albuminemie ten gevolge van ondervoeding en inflammatie.

Medicijnen en handelingen met een verhoogd risico op CpC:

1. calciumsupplementen
2. fosfaatbindende medicijnen op basis van calcium
3. vitamine D-preparaten
4. warfarine
5. corticosteroiden
6. ijzersuppletie
7. trauma ten gevolge van subcutane injecties met insuline en heparine
8. chirurgisch debridement

Diagnostiek van CpC

De CpC-lesies in de huid zijn niet uniform waardoor deze gemakkelijk verward kunnen worden met andere aandoeningen. De intense pijn die optreedt tijdens palpatie van de harde subcutane nodi is weliswaar zeer suggestief voor het ontstaan van CpC.

Om onderscheid te maken met andere aandoeningen (tabel 2) is het van groot belang een goede anamnese af te nemen. En analyse van de voor CpC bekende risicofactoren is van groot belang. Uitgebreid lichamelijk onderzoek is van belang om een beeld te krijgen van de uitgebreidheid van de huidnodi en huidulceraties. In het geval van CpC dient een risicoanalyse gemaakt te worden m.b.t. de voor- en nadelen van een biopsie. Een biopsie kan de aanleiding zijn tot het ontstaan van een nieuwe ulceratie, een

Tabel 1. Diagnostiek

Biopsie voor histopathologie	Een groot en diep (excisie)biopsie uit de rand van de laesie
Radiodiagnostiek	Renale osteodystrofie?
X-wervelkolom, heup, handen, enkels, voeten en omgevende huid	Media-calcificaties? (m.n. bij vaatjes met diameter kleiner dan 0.5 mm)
Botscan	
Nierfuncties	Ureum, creatinine, glomerulaire filtratie snelheid, 24 uren urine (creatinine klaring)
Skelet (bot parameters)	Calcium, fosfaat, alkalische fosfatase, parathyreoïd-hormoon, vitamine D
Leverfuncties	Alkalische fosfatase, transaminasen, albumine
Bloedbeeld / bloedkweek (zodig)	Hb, Ht, bloeddifferentiatie, bezinking, CRP
Stollingsfactoren	APTT, PT, proteïne C, proteïne S, factor V Leiden, lupus anticoagulans, anti-cardiolipine
Zodig onderzoek naar onderliggende aandoeningen waarbij vasculitis optreedt	LE serologie: ANA cascade; reumaserologie: latexfixatietest; complement: C1q, C3, C4 en C1q bindings-test, monoclonale Ig: immunoelektroforese (M-proteïnen) Cryoglobulines, cryofibrinogeen
Echo en scintigrafie hals	Hyperplasie bij schildklieren?
Arterieel duplexonderzoek	
Zodig transcutane O ₂ -druk, angiogram (consult vaatchirurg)	

fulminante huidinfectie, het ontstaan van nieuwe huidafwijkingen, bloedingen en het ontstaan van necrose. Indien er besloten wordt een biopsie af te nemen dan is het van groot belang dat deze uit de rand van de lesie genomen wordt en diepgelegen is.

De histopathologie toont calcificaties, microtrombose en hyperplasie van de intima van de kleinere arteriën en arteriolen in dermis en subcutis. Soms wordt er ook een septale panniculitis met neutrofielen, lymfo- en histiocytair infiltraat waargenomen. In de epidermis wordt een ischemische necrose gezien. Op de röntgenfoto's is vaak uitgebreide verkalking te zien: het complete arteriële stelsel is verkalkt en zichtbaar.

Tabel 1 toont de stappen die genomen kunnen worden ter ondersteuning van de diagnostiek.

Overige differentiaaldiagnosen

Arteriële occlusie nno, arterieel gangreen, huidnecrose bij streptokokkeninfectie, necrotiserende fasciitis, Fournier gangreen, livedo reticularis, SLE, CREST, calcinosis cutis, pyoderma gangrenosum.

Beschouwing

Gezien de complexiteit, de uitgebreide differentiaaldiagnostiek, de uitgebreide morbiditeit, en de hoge mortaliteit is het van groot belang zoveel mogelijk gestandaardiseerde behandelplannen te ontwikkelen. In dit artikel is getracht een schematisch beeld te schetsen van de ins en outs van deze zeldzame doch ernstige afwijking.

Preventie en behandeling van wondinfectie alsmede pijnbestrijding zijn essentieel. Hypercalciëmie en hyperfos-

Samenvatting van het behandelplan voor UCpC

- Wondverzorging/-behandeling door gespecialiseerd multidisciplinair personeel.
- Het gespecialiseerde personeel werkt samen in een wondzorgteam en geeft adviezen ten aanzien van dressings/verbanden, chirurgisch debridement, frequentie van het vervangen van verbanden en negatieve druktherapie.
- Chemisch debridement: bestrijden van secundaire infectie (EUSOL-paraffine), antibiotica, steriele larventherapie (larven van de vlieg: *Lucilia Sericata*).
- Chirurgisch: debridement, split skin grafting
- Hyperbare zuurstoftherapie.
- Antibiotica.
- Pijnbehandeling: fentanyl, morfine.
- Cinacalcet ter behandeling van hypoparathyreoïdie. Bij persistent verhoogd PTH (sub-) totale parathyreoïdectomie (chirurg).
- Voeding.
- Natriumthiosulfaat iv driemaal per week.
- Regulering van calcium, fosfaat en PTH (nefroloog).
- Aanpakken onderliggende risicofactoren (overgewicht, hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie, gebrek aan lichaamsbeweging).

fatemie moeten agressief worden behandeld. Bij patiënten die dialyse ondergaan moet de dialysefrequentie of -lengte verhoogd worden; bij de dialyse moet gebruikgemaakt worden van dialysaat met een lage calciumconcentratie en

Tabel 2. Differentiaal diagnostiek

Differentiaal diagnostiek	Pijn	Overeenkomst met CpC
Atherosclerose	Claudicatio: pijn +++	Pijn +++
Distributie: distaal		Distributie distaal en proximaal Biopsie toont calcificatie
Cholesterolembolie.	Associatie met renale en gastro-intestinale ischemie	Pijn +++ Distributie distaal, proximaal en acraal Biopsie toont calcificatie
Nefrogene systemische fibrose		Pijn +++ Biopsie toont calcificatie
Overzicht oxalaat vasculopathie		Pijn? lokalisatie acraal
Purpura fulminans	Relatie: septische shock, DIC (diffuus intravasale coagulatie)	Pijn? lokalisatie gehele lichaam/biopsie toont calcificatie
Vasculitis		Pijn? zwarte eschar/biopsie toont calcificatie
Warfarine necrose	Tien dagen na start van warfarine	Pijn? biopsie toont calcificatie

Pijn +++ betekent zeer heftige pijnintensiteit

Pijn? betekent pijnintensiteit niet vermeld



Foto 1. Huidulceratie vertoont zwarte eschar.



Foto 2. Huidulceratie onderbeen vertoont zwarte eschar.



Foto 3. Huidulceratie aan heup en bil vertoont zwarte eschar. Foto's met dank aan Dr. Johan Toonstra.

fosfaatbinders. Alle supplementen en medicamenten die genoemd zijn als risicofactoren moeten gestopt worden. Patiënten die vitamine D gebruiken als behandeling voor hyperparathyreoïdie kunnen overstappen op cinacalcet, maar bij gebruik van dit middel moet oversuppressie van de bij schildklier worden vermeden (7). Natriumthiosulfaat - intraveneus toegediend - wordt off-label gebruikt als behandeling voor calciphylaxie. De werkzaamheid berust op het verhogen van de oplosbaarheid van calcium en fosfaat, en chelatie van ijzer

Conclusie

De UCpC (de uremische vorm van CpC, ook wel bekend als de klassieke calciphylaxis cutis die gepaard gaat met een terminale nierinsufficiëntie en hyperparathyreoïdie), is een zeldzame aandoening die merendeels voorkomt bij patiënten met een nierinsufficiëntie en hiervoor behandeld worden m.b.v. nierdialyse.

De prognose is erg slecht en de sterfte is hoog, omdat er niet alleen huidinfarcten ontstaan, maar ook infarcten elders in het lichaam (hartinfarct, herseninfarct, necrose van de darm na infarct in de a. mesenterialis).

Afgezien van nierdialysepatiënten kan deze aandoening ook voorkomen bij post-niertransplantatiepatiënten met normale nierfunctie. Het bewijs ten aanzien van optimale behandelprotocollen is beperkt daar het meeste bewijs is geleverd door case-studies en case-control studies en er door de beperkte patiëntenaantallen geen informatie van RCT's voorhanden is.

Literatuur

1. Selye H, Gentile G, Prioresc P. **Cutaneous molt induced by calciphylaxis in the rat.** Science, 1961;134(3493):1876-7.
2. Rees JK, Coles. GA. **Calciphylaxis in man.** British Medical Journal, 1969; 2 (5659):670-2.
3. Nigwekar S, Kroshinsky D, Nazarian. RM. **Calciphylaxis: Risk factors, Diagnosis and Treatment.** Am J Kidney Dis, 2015; 66(1):133-146.
4. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, et al. **Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis and outcome.** J Am Acad Dermatol, 2007;56:569-79.
5. Podymow T, Wherrett C, Burns KD. **Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series.** Nephrol Dial Transplant, 2001;16:2176-80.
6. Baker BL, Fitzgibbons CA, Buescher LS. **Calciphylaxis responding to sodium thiosulfate therapy.** Arch Dermatol, 2007;143:269-70.
7. Mekkes JR. www.huidziekten.nl

**Dr. Cornelis Kennedy, MPH, docent dermatologie en venereologie, afdeling huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden.*

Dr. D.M.W. Balak, dermatoloog, afdeling huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden