

Metastatik Kalsinozis Kutis Olgusu: Farklı Bir Lokalizasyon

Case Report of Metastatic Calcinosis Cutis: A Different Localization

Zeynep Gizem KAYA İSLAMOĞLU,^a
Özlem BİLGİÇ,^b
Pınar KARABAĞLI,^c
Hilmi Cevdet ALTINYAZAR^b

^aDeri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,
Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Van

^bDeri ve Zührevi Hastalıklar AD,

^cPatoloji AD,

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 05.03.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 15.05.2014

*Bu çalışma, 24. Ulusal Dermatoloji Kongresi
(09-13 Ekim 2012, Gaziantep)'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Zeynep Gizem KAYA İSLAMOĞLU
Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Van,
TÜRKİYE/TURKEY
gizemislamoglu@hotmail.com

ÖZET Kalsinozis kutis, çözünmez kalsiyum tuzlarının deride ve subkütan dokuda depolanmasıyla karakterize bir hastalıktır. Derideki kalsiyum birikimi, etiyolojik nedenlere göre: distrofik, metastatik, iyatrojenik ve idiyopatik kalsifikasyon olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Metastatik kalsifikasyon, hiperkalsemi veya hiperfosfatemi nedeni ile kalsiyum tuzlarının normal dokuda çökmesi olarak tanımlanmakta ve kronik böbrek yetmezliği, neoplazmlar, sarkoidoz, hiperparatiroidizm, D hipervitaminozu gibi durumlarla ilişkili olabilmektedir. Metastatik kalsifikasyonun en sık nedeni metabolik bozukluk böbrek yetmezliğidir. Tanı klinik ve histopatolojik korelasyon ile birlikte konulmaktadır. Tedavide esas olan, altta yatan hastalığın tedavisidir. Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği nedeni ile yedi yıldır hemodiyalize giren, trafik kazası sonucu dört aydır koltuk değneği kullanan ve iki aydır bilateral aksiller bölgede kalsifiye plak lezyonları gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalsinoz; böbrek yetmezliği, kronik; hiperkalsemi

ABSTRACT Calcinosis cutis is characterized by deposition of insoluble calcium salts in the skin and subcutaneous tissue. Based on the etiology of calcium deposition in the skin, calcinosis cutis is divided into four groups including: dystrophic, metastatic, iatrogenic, idiopathic. Metastatic calcification is described as precipitation of calcium salts in normal tissues because of hyperphosphatemia or hypercalcemia and it may be associated with conditions such as chronic renal failure, neoplasms, sarcoidosis, hyperparathyroidism, hypervitaminosis D. Metabolic renal failure is the most common cause of metastatic calcification. Diagnosis is put together with clinical and histopathological correlation. The mainstay of treatment is resolved of the underlying disease. Here a patient is presented with calcified plaque lesions on the bilateral axillary region for two months who is undergoing hemodialysis seven years due to chronic renal failure and uses crutches for four months because of traffic accidents.

Key Words: Calcinosis; kidney failure, chronic; hypercalcemia

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2014;24(2):83-6

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında deri rengi değişiklikleri, kaşıntı, kuruluk, saç, tırnak ve oral mukoza değişiklikleri, metastatik kalsinozis ve büllöz dermatozlar olmak üzere birçok kutanöz anormallik görülmektedir.¹ Metastatik kalsinozis kutis kalsiyum düzenleyici sistemin fonksiyonunun bozulması durumunda normal dokuda meydana gelir ve en yaygın nedeni kronik böbrek yetmezliğidir.² Tipik olarak eklem çevresinde veya basıya maruz kalan alanlarda sert papül, plak ve nodüller şeklinde gözlenir.³ Bu çalışmada, farklı bir lokalizasyonda olması nedeni ile

bilateral aksillada kahverengi-beyaz sert plak ve nodülleri bulunan ve metastatik kalsinozis kutis tanısı konulan bir hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşındaki erkek hasta, yaklaşık iki aydır her iki koltuk altında mevcut olan sert kitleler sebebiyle polikliniğimize başvurdu. Hasta, kronik böbrek yetmezliğine bağlı olarak yedi yıldır hemodiyaliz almaktaydı. Dört ay önce trafik kazası geçirmiş ve alt ekstremitesinde kemik kırıkları gelişmişti. Bu nedenle koltuk değnekleri kullanmaktaydı. Öz geçmişinde kronik renal yetmezlik dışında ek bir hastalığı mevcut değildi. Soy geçmişinde özellik yoktu. Dermatolojik muayenesinde her iki aksillada yaklaşık 8x10 cm boyutlarında, asemptomatik, normal görümlü deriye fikse, düzensiz yüzey ve kenarlı, sert, ağrısız, kahverengi-beyaz renkli plakları vardı (Resim 1, 2). Diğer sistemik muayenesi doğal olan hastanın laboratuvar incelemesinde kronik hastalık anemisi, üre, kreatinin, fosfor ve kalsiyum yüksekliği mevcuttu (Hg: 8,8, Hct: 31,5, MCV: 98,1, MCH: 27,4, MCHC: 27,9, kreatinin: 7,5 mg/dL, üre: 116,7 mg/dL, K: 5,8 mg/dL, Ca: 11,3 mg/dL, P: 4,7 mg/dL). Vitamin D, parathormon, alkalen fosfataz, sedimentasyon, tümör belirteçleri, otoantikör değerleri normal sınırlarda idi. Hastanın yapılan histopatolojik incelemesinde; epidermiste hiperkeratoz, hipergranüloz, hafif düzensiz akantoz, derin dermiste yaygın olarak kalsifiye amorf materyal ve bunun etrafında histiyositler ve seyrek multinükleer histiyositik dev hücreler saptandı (Resim 3). Hasta klinik ve histopatolojik korelasyon sonucunda, kronik böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişen kalsinozis kutis olarak değerlendirildi ve aksillada yerleşim sebebi de kronik bası olarak düşünüldü. Tedavi verilmedi ve takip önerildi.

TARTIŞMA

Kalsiyum, deri de dâhil olmak üzere pek çok dokuda oluşan önemli fizyolojik olayların düzenlenmesinde hayati bir öneme sahiptir. Epidermiste proliferasyon, diferansiyasyon ve hücreden hücreye adezyonu içeren temel fonksiyonların kontrolünde kalsiyumun rolü vardır. Deride pompa,



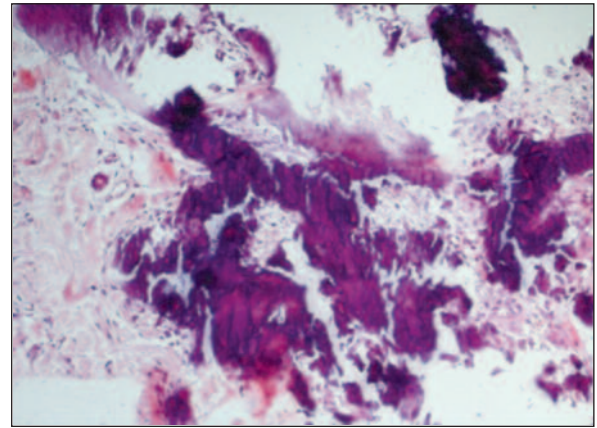
RESİM 1: Sol aksillada kahverengi- beyaz sert plaklar.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/akciger-arsivi/1309-0119/>)



RESİM 2: Sağ aksillada kahverengi- beyaz sert plaklar.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/akciger-arsivi/1309-0119/>)



RESİM 3: Dermisteki kalsiyum birikimleri (HE, x100).

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/akciger-arsivi/1309-0119/>)

kanal ve düzenleyici faktörlerin tümünün tanınması yapılırken, intra ve ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonlarının kontrolü ve gradientinin sürdürülmesinde parathormon ve 1,25 dihidroksi-vitamin D3'ün düzenleyici rolünün önemi bilinmektedir. Deride kalsiyumu düzenleyen faktörler

lokal ya da sistemik bir olayla bozulunca, sonuç ya kutan kalsifikasyon ya da ossifikasyon olmaktadır.³

Derideki kalsifiye bozukluklar genellikle dört ana gruba ayrılır: Distrofik, metastatik, idiyopatik ve iyatrojenik. Distrofik tip kalsinozis kutiste serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri normaldir ve en sık görülen tiptir. Distrofik kalsifikasyon; bağ dokusu hastalıkları (dermatomyozit, CREST sendromu, lupus eritematozus), pannikülitler, porfiria kutanea tarda, Ehler-Danlos sendromu, Werner sendromu, psödoksantom elastik, Rothmund-Thomson sendromu, kutane neoplaziler (pilomatrikoma, trikolomal kist, bazalyom), enfeksiyonlar ve travmaya bağlı olarak gelişmektedir. Hastamızda bu hastalıklara ait bulgular yoktu.⁴

İdiyopatik kalsinozis kutiste klinik ve laboratuvar bulguları normaldir. Hastalarda sadece subkutan dokularda kalsiyum depoları vardır. Etiyolojik neden belli değildir. Bu tipte lezyon papül şeklinde ve deridedir. Genellikle Down sendromu ile birlikte. En nadir görülen türü kalsinozis kutistir.⁵ Hastamızın hemodiyaliz alması ve kan kalsiyum değerlerinin yüksekliği bizi bu tipten uzaklaştırmıştır.

İyatrojenik tip, genellikle parenteral kalsiyum tedavisinde gözlenmektedir. Kalsiyum glukonat, kalsiyum klorid gibi solüsyonların intravenöz uygulamaları sırasında ekstrasvazyon sonucu veya kalsiyum içerikli elektrotların kullanımıyla, ayrıca, kalsiyum alginat içerikli yara örtüleri kullanımı sonrası deride kalsifikasyonlar olabilmektedir.⁶ Olgumuz iyatrojenik tip etiyojisine uygun değildi.

Metastatik kalsifikasyon, hiperkalsemi veya hiperfosfatemi nedeni ile kalsiyum tuzlarının normal dokuda çökmesidir. Kalsifikasyon genellikle yaygındır ve özellikle kan damarları, böbrekler, akciğerler ve mide mukozasını tutmaktadır. Bazen sadece deri ve deri altında da kalsifikasyon gözlenebilir.⁴ Renal yetmezliği olan hastalarda, deride ve diğer dokularda kalsifikasyona yol açan iki majör faktör vardır: Birincisi, renal yetmezliği olan hastalar fosfatı temizlemede yetersiz kalmaktadır. İkincisi ise vitamin D3'ün sentezi bozulmaktadır. 1,25 dihidroksivitamin D3'ün bu yetersiz üretimi, kalsiyumun barsaklardan emiliminin azalmasına,

dolayısıyla da hipokalsemiye yol açmaktadır. Metastatik kalsifikasyon iki şekilde ortaya çıkabilmektedir: Benign nodüler kalsifikasyon veya kalsifilaksi. Benign nodüler kalsifikasyonda doku nekrozu olmaksızın deri ve subkutan dokuda kalsifikasyon oluşmaktadır. Tipik olarak eklem çevresinde veya basıya maruz kalan alanlarda sert papül, plak ve nodüller gözlenmektedir. Bazen bu lezyonlardan dışarıya tebeşirimsi veya diş macunu benzeri bir madde akışı olabilir. Eklem çevresindeki lezyonlar hareket kısıtlılığına yol açmadığı sürece yakınmaya neden olmaz. Ancak, parmak ucundaki lezyonlar sıklıkla ağrılıdır. Kalsifilaksi ise küçük arter kalsifikasyonu sonucu oluşan, ilerleyici ve hayatı tehdit edebilen deri nekrozu ile seyretmektedir.⁷

Kronik böbrek yetmezliğindeki bazı yumuşak doku kalsifikasyonları "üremik tümoral kalsinozis" olarak da adlandırılmaktadır. Özellikle uzun süreli hemodiyalize giren üremik hastalarda, klinik ve histopatolojik olarak ailesel veya idiyopatik tümoral kalsinozise benzer şekilde, çoğunlukla periartiküler yerleşimli yumuşak doku kalsifikasyonları sık görülmektedir. Üremik hastalardaki yumuşak doku kalsifikasyonlarının kesin nedeni bilinmemekle birlikte, birden çok faktöre bağlı oldukları düşünülmektedir;^{8,9} kalsiyum-fosfat ürünlerinin artışı, hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi, alüminyum intoksikasyonu, hipermağnezemi, diyaliz sırasında ve sonrasında oluşan metabolik alkaloz, K vitamini artışı, D vitamini intoksikasyonu ve yerel doku hasarı suçlanmıştır.¹⁰

Bilgisayarlı tomografi viseral veya nonviseral kalsinozisi göstermede kullanılabilir. Manyetik rezonans kullanımı daha sınırlıdır. Kesin tanı ise biyopsi ile histopatolojik inceleme yapılarak konulmaktadır.²

Tedavide ana kural, altta yatan hastalığın tedavisidir. İntraepitelyal steroidin başarı oranı yüksek değildir.¹¹ Etidronat disodyum, Paget hastalığında görülen kalsinozis tedavisinde kullanılır, biyomineralizasyonu inhibe eder ve bırakıldığında ektopik kalsifikasyona neden olur. Yüksek dozda ise osteomalazi ve kırıklara neden olur.¹² Alüminyum hidroksit oral fosfat bağlayıcıdır ve dermatomyozitte görülen kalsinozis tedavisinde başarılıdır.

Warfarin, kolşisin, probenesid ve diltiazem tedavide kullanılabilen diğer ajanlardır.¹³ Bu tür ilaçlar kalsinosis kutisin oluşumunun önlenmesinde yararlı olmakta, fakat oluşmuş deri altı kalsifiye kitellerin tedavisinde yetersiz kalmaktadır. Deri altı kalsifiye kitlelerde cerrahi tedavi olarak total ekzisyonun iyi sonuçları ve medikal tedaviye üstünlükleri bildirilmiştir.¹⁴ Hastamız herhangi bir ilaç veya ekzisyon tedavisini almak istemedi.

Hastamızın her iki aksillasında yaygın bir tutulum mevcuttu, daha önce literatürde bildirilen olgular dışında bir yerleşimde bulunmakta idi. Mevcut lezyon, uzun süre hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan kişilerde tanımlanan benign nodüler kalsifikasyon ile uyumlu gözükmektedir. Hastalığın nadir görülmesi ve yerleşim yerinin farklılığı açısından hasta onamı alındıktan sonra sunulması uygun görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Specchio F, Carboni I, Chimenti S, Tamburi F, Nistico S. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27(1):1-4.
2. Çalka Ö, Bilgili SG, Karadağ A.S, Bulut G, Göçer Önder S. [Idiopathic circumscripita calcinosis cutis of the fingers]. *TÜRKDERM* 2013;47(2):117-9.
3. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(5 Pt 1):693-706.
4. Kocayan N, Mansur AT, Göktay F, Pekcan Ş, Tosun S. [Benign nodular calcification associated with secondary hyperparathyroidism due to renal failure]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(4):416-20.
5. Lee DW, Yoon DH, Lee YS, Shim SI, Cho BK. Solitary milialike idiopathic calcinosis cutis: a case unassociated with Down syndrome. *J Dermatology* 1996;23(1):53-5.
6. Borlu M. [Calcinosis kutis]. *Dermatoloji. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.1254-7.*
7. van Haren FM, Ruitter DJ, Hilbrands LB. Nadoparin induced Calcinosis cutis in renal transplant recipients. *Nephron* 2001;87(3):279-82.
8. Cofan F, García S, Combalia A, Campistol JM, Oppenheimer F, Ramon R. Uremic tumoral calcinosis patients receiving longterm hemodialysis therapy. *J Rheumatol* 1999;26(2):379-85.
9. Zins B, Zingraff J, Basile C, Petitclerc T, Ureña P, Bardin T, et al. Tumoral calcifications in hemodialysis patients: possible role of aluminum intoxication. *Nephron* 1992;60(3):260-7.
10. Quarles LD, Murphy G, Econs MJ, Martinez S, Lobaugh B, Lykes KW. Uremic tumoral calcinosis: preliminary observations suggesting an association with aberrant vitamin D homeostasis. *Am J Kidney Dis* 1991;18(6):706-10.
11. Lee SS, Felsenstein J, Tanzer FR. Calcinosis cutis circumscripita. Treatment with an intraleisional corticosteroid. *Arch Dermatol* 1978;114(7):1080-1.
12. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007;119(Suppl 2):150-62.
13. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: part II. Treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):15-22.
14. Mendelson BC, Linscheid RL, Dobyns JH, Muller SA. Surgical treatment of calcinosis cutis in the upper extremity. *J Hand Surg Am* 1977;2(4):318-24.