

Kronik Böbrek Yetmezliğine Bağlı Sekonder Hiperparatiroidi Sonucu Gelişen Benign Nodüler Kalsifikasyon

BENIGN NODULAR CALCIFICATION ASSOCIATED WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM DUE TO RENAL FAILURE

Dr.Nurhan KOCAAYAN,^a Dr.A. Tülin MANSUR,^a Dr.Fatih GÖKTAY,^a
Dr.Şirin PEKCAN,^a Dr.Serkan TOSUN^b

^aDermatoloji Kliniği, ^bPatoloji Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Kalsinozis kutis kalsiyum tuzlarının deride ve subkutan yağ dokusunda birikimi ile karakterizedir. Kutanöz kalsifikasyon dört alt gruba ayrılır. Distrofik, metastatik, iyatrojenik ve idyopatik kalsifikasyon

Elli sekiz yaşındaki kadın hasta, dermatoloji polikliniğimize topuğundaki 2 aydır var olan ağrılı, sert, beyaz alanlar içeren nodüler lezyon nedeniyle başvurdu. Hastaya 2 yıl önce kutanöz sarkoidoz tanısı konulmuş olup, o dönemde sistemik tutulum saptanmamıştı. Daha sonra hasta nedeni bilinmeyen nefropatiye bağlı kronik böbrek yetmezliği dolayısıyla hemodiyaliz programına alındı. Hemodiyaliz programı sırasında serum kalsiyum düzeyi normal, fosfor ve paratiroid hormon düzeyi ise artmış olarak bulundu. Çekilen direkt grafide kalkaneal yağ yastığı lokalizasyonunda globuler tarzda heterojen kalsifikasyon alanı izlendi. Histopatolojik incelemede dermiste kalsifiye amorf materyal ve bunu çevreleyen histiyositler ve seyrek multinükleer histiyositik dev hücreler görüldü. Sonuç olarak lezyon benign nodüler kalsifikasyon olarak değerlendirildi ve tamamının çıkarılmasına karar verildi.

Bu yazıda, metastatik kalsinozis kutis ve üremik tümoral kalsinozisin etyolojisi ve sınıflandırılması literatür ışığında gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Benign nodüler kalsifikasyon, kalsinozis kutis, metastatik kalsifikasyon, üremik tümoral kalsinozis

Abstract

Calcinosis cutis is characterized by deposition of calcium salts in the skin and subcutaneous tissue. Cutaneous calcification is divided into four forms: dystrophic, metastatic, iatrogenic and idiopathic.

A 58-year-old woman was admitted to our dermatology outpatient clinic with complaints of a 2-month history of a painful, white and firm nodular lesion over her right heel. Cutaneous sarcoidosis without systemic involvement had been diagnosed two years previously. Subsequently, end-stage renal failure requiring maintenance hemodialysis developed due to undefined nephropathy. During hemodialysis, serum biochemistry showed normal calcium but increased phosphorous and parathyroid hormone concentrations. X-ray showed globular heterogenous calcification located on the calcaneal fat pad. Histopathology revealed amorphous materials in the dermis with histiocytes and sparse multinuclear histiocytic giant cells surrounding them. As a result, benign nodular calcification was diagnosed and total excision of the lesion was performed.

In this report, we discuss the etiology and classification of metastatic calcinosis cutis and uremic tumoral calcinosis and review the current literature.

Key Words: Benign nodular calcification, calcinosis cutis, metastatic calcification, uremic tumoral calcinosis

T Klin J Med Sci 2004, 24:416-420

Kalsinozis kutis, kalsiyum tuzlarının deri ve subkutan dokuda çökmesi sonucu oluşan, bazen beyaz tebeşirimsi bir içeriği dışarı verebilen papül, plak ve nodüller ile karakterizedir. Derideki kalsiyum birikimi etyolojik nedenlere

göre 4 ana gruba ayrılır: Kalsiyum ve fosfat düzeylerinin normal olduğu, hasar görmüş dokuda oluşan *distrofik kalsifikasyon*; altta yatan metabolik bozukluk sonucu artmış kalsiyum ve/veya fosfat miktarına bağlı *metastatik kalsifikasyon*; kalsiyum içeren solusyonlar veya metaller ile temas sonucu, doku hasarı olmaksızın oluşan *iyatrojenik kalsifikasyon*; son olarak nedeni açıklanamayan *idyopatik kalsifikasyon*.^{1,2} Tablo 1'de kutanöz kalsifikasyon nedenleri sıralanmıştır.

Sert bir papül, plak veya nodül kalsinozis kutis açısından kuşku uyandırmalıdır. Bu kuşku biyopsi,

Geliş Tarihi/Received: 07.04.2003 Kabul Tarihi/Accepted: 31.03.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nurhan KOCAAYAN
Barbaros Mah. Veysipaşa Sok.
Atalar Sitesi 16.Blok D:19
81150 Koşuyolu, İSTANBUL
nkocaayan@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. Kutanöz kalsifikasyon nedenleri

Distrofik kalsifikasyon
Bağ dokusu hastalıkları (dermatomyozit, CREST sendromu, lupus eritematozus)
Pannikülitler
Porfiriya kutane tarda
Ehler-Danlos sendromu
Werner sendromu
Psödoksantom elastik
Rothmund-Thomson sendromu
Kutane neoplaziler (pilomatikoma, trikilemal kist, bazalyom)
Enfeksiyonlar
Travma
Metastatik kalsifikasyon
Kronik böbrek yetmezliği
Benign nodüler kalsifikasyon
Kalsifilaksi
Hipervitaminoz D
Süt alkali sendromu
Albright'ın herediter osteodistrofisi
Neoplaziler (lenfoma, lösemi, multiple myelom, metastatik karsinom)
Sarkoidoz
İyatrojenik kalsifikasyon
IV kalsiyum infüzyonu
Kalsiyum kloridli elektrot patları
Endüstriyel maruziyet
İdyopatik kalsifikasyon
Skrotumun idyopatik kalsifikasyonu
Tümoral kalsinozis
Subepidermal kalsifiye nodül
Down sendromundaki milya benzeri kalsifikasyonlar
Progresif ossöz heteroplazi

direkt grafi veya görüntüleme teknikleri ile doğrulanabilir. Daha sonra kalsiyum ve fosfor düzeylerine bakılıp nedene yönelik tanıya varılmaya çalışılır. Bu makalede sebebi bilinmeyen bir nefropati nedeniyle hemodiyalize giren bir hastada gelişen kalsifiye nodüler lezyon sunulmuş ve literatür ışığında tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Elli sekiz yaşında kadın hasta topuğunda 2 aydır varolan ağrılı kitle nedeniyle dermatoloji polikliniğine başvurdu. Yapılan dermatolojik muayenesinde sağ topukta yaklaşık 2x2cm çapında sert, ağrılı, fluktuasyon vermeyen, drene olmayan ve beyaz tebeşirimsi alanlar içeren eritemli nodüler lezyon saptandı (Resim 1). Diğer eklemlerin çevrelerinde benzer bir bulguya rastlanmadı.

Hasta 2 yıl önce tüm vücutta yaygın yama tarzında lividi renkli ince skuamlı maküler lezyonlar nedeniyle polikliniğimize başvurmuştu. Hastada aynı zamanda tekrarlayan üriner enfeksiyonlar, eklem ağrıları nedeniyle sık ağrı kesici kullanımı öyküsü ve öksürük mevcuttu. Maküler lezyonlardan yapılan cilt biyopsisi sonucunun, nekrotizan olmayan granülatöz dermatit gelmesi üzerine hasta sarkoidoz olarak değerlendirilmiş ve servisimize yatırılarak sistemik tutulum açısından araştırılmıştı. Yattığı dönemde yapılan tetkiklerinde kalsiyum (Ca): 9,8mg/dL (N:8,7-10,7mg/dL), fosfor (P): 5.0mg/dL (N:2,7-4,5) idi. Serum anjiotensin konverting enzim(ACE) ve 24 saatlik idrarda Ca düzeyi normaldi. Hemogram, tam idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. PPD sonucu anejikti. Çekilen akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide akciğer tutulumu lehine bulgu saptanmadı. Hasta deriye sınırlı sarkoidoz tanısıyla aylık depo kortikosteroid enjeksiyonları planlanarak poliklinikten takip edilmek üzere taburcu edilmişti.

Hasta taburcu olduktan yaklaşık 2 ay sonra ateş, şuur bulanıklığı ve vücutta yaygın ödem ile hastanemiz acil servisine başvurmuş, istenen tetkiklerinde kan üre azotu (BUN): 106mg/dL (N:<23), kreatinin: 9,3mg/dL (N:<0,9), potasyum (K): 5,2mEq/L (N:3,3-5,1mEq/L) olarak saptanmış ve acil hemodiyalize alınmıştı. Bu dönemde yapılan tetkiklerinde, Ca: 8,4mg/dL, P: 7,6mg/dL, kreatinin klirensi: 6ml/dk ve 24 saatlik idrarda albumin: 0,312g/gün olarak saptanmıştı. Yapılan batin ultrasonografisinde her 2 böbrek boyutları normal, parankim ekojeniteleri artmış, korteks medulla ayrımı güçlükle yapılabilmekte idi. Bu verilerle hasta kronik böbrek yetmezliği olarak kabul edilerek düzenli hemodiyaliz programına alınmıştı. Haftada 2 kez olacak şekilde hemodiyaliz programına alınan hastanın 2 ay sonra yapılan böbrek sintigrafisinde her 2 böbreğin normalden küçük olduğu ve aktiviteyi yetersiz tuttuğu görülmüştü. Aynı dönemde serum ACE düzeyi 56U/L (8-52U/L) olarak bulunmuştu. Hasta son dönem böbrek yetmezliği olarak kabul edilmiş, böbrek biyopsisi yapılmaksızın mevcut

yetmezliğinin sarkoidozun böbrek tutulumuna veya sık nonsteroidal antienflamatuar ilaç kullanımına bağlı akut interstisyel nefrit olabileceği düşünülmüştü. Hastanın hemodiyaliz programına alındığı özel merkezde farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde intakt paratiroid hormon düzeyi (iPTH): 192-137-118,7 pg/ml (10-72pg/ml), Ca: (9,6-9,5-9,8mg/dL), P: (10,4-9,8-8,2-11,4mg/dL), kalsiyum-fosfor ürünleri (CaxP) >70 idi.

Topuğun çekilen direkt grafisinde kalkaneal yağ yastığı lokalizasyonunda, globuler tarzda heterojen kalsifikasyon alanı izlendi (Resim 2). Hastanın topuğundaki lezyondan yapılan inzisyonel biyopside hemotoksilen-eozin ile epidermiste hiperkeratoz, hafif düzensiz akantoz, dermiste yaygın olarak kalsifiye amorf materyal ve bunun etrafında histiyositler ve seyrek multinükleer histiyositik dev hücreler saptandı (Resim 3). Biyopsi sırasında drene olan beyaz tebeşirimsi materyalden yapılan aerop kültürde üreme olmadı. Hasta kronik böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi sonucu gelişen benign nodüler kalsifikasyon olarak değerlendirildi ve lezyonun tamamının çıkarılmasına karar verildi.

Tartışma

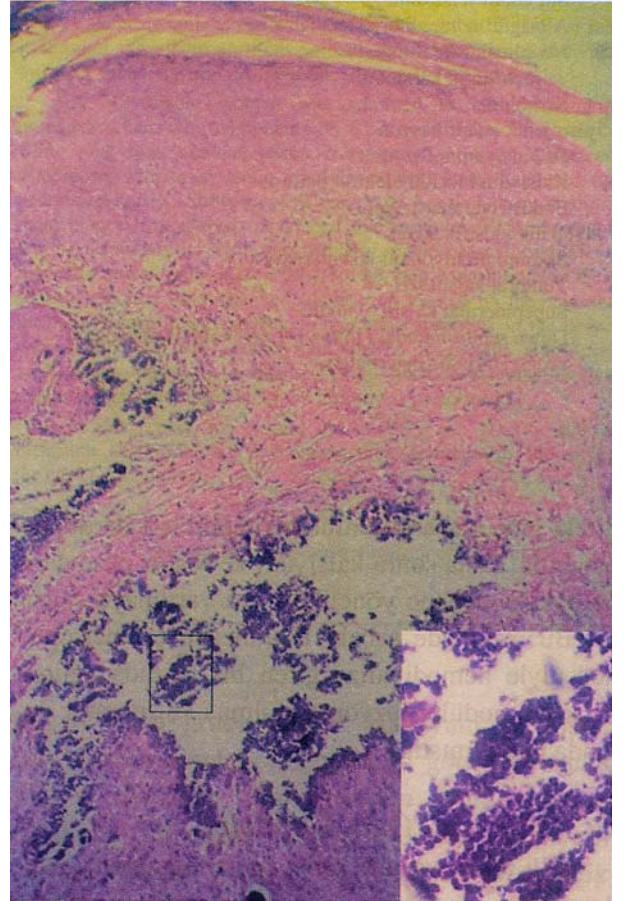
Metastatik kalsifikasyon, hiperkalsemi veya hiperfosfatemi nedeniyle kalsiyum tuzlarının normal dokuda çökmesidir. Kalsifikasyon genellikle yaygındır ve özellikle kan damarları, böbrekler,



Resim 1. Topuğundaki lezyonun görünümü.



Resim 2. Kalkaneal yağ yastığı lokalizasyonunda globuler tarzda heterojen kalsifikasyon alanı



Resim 3. Dermiste odaklar halinde kalsifiye amorf materyal görülmektedir.(H&E; x 40).

akciğerler ve mide mukozasını tutar. Bazen sadece deri ve deri altında da kalsifikasyon gözlenebilir. Metastatik kalsifikasyona neden olan en sık

metabolik bozukluk böbrek yetmezliğidir. Hastalık nedeniyle azalmış renal fosfat klirensi serumda hiperfosfatemiye neden olur. Ek olarak bozulmuş $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ üretimi nedeniyle barsaklardan kalsiyum emilimi azalır ve serum kalsiyum düzeyi düşer. Hipokalsemi sonucu paratiroid hormon düzeyi artar ve sonucunda sekonder hiperparatiroidi gelişir. Artan paratiroid hormonunun etkisiyle kemik rezorpsiyonu ve kana kalsiyum ve fosfat mobilizasyonu artar; bu durumda kalsiyum düzeyi normale döner ancak hiperfosfatemi daha da artar. Serumdaki kalsiyum ve fosfatın çözünür ürünlerinin artışıyla metastatik kalsifikasyon meydana gelir. Bunların boyut ve sayısı hiperfosfateminin derecesi ile ilişkilidir. Lezyonlar kalsiyum ve fosfat düzeylerinin normalleşmesiyle kaybolabilirler.^{1,2}

Kronik böbrek yetmezliğinde deri ve deri altı yumuşak doku kalsifikasyonları klinik olarak 2 şekilde görülür. Benign nodüler kalsifikasyon (kalsinozis kutis) ve kalsifilaksi. Benign nodüler kalsifikasyonda doku nekrozu olmaksızın deri ve subkutan dokuda kalsifikasyon oluşur. Tipik olarak eklem çevresinde veya basıya maruz kalan alanlarda sert papül, plak ve nodüller gözlenir. Bazen bu lezyonlardan dışarıya tebeşirimsi veya diş macunu benzeri bir madde akışı olabilir. Eklem çevresindeki lezyonlar hareket kısıtlılığına yol açmadığı sürece yakınmaya neden olmazlar. Ancak parmak ucundaki lezyonlar sıklıkla ağrılıdır. Kalsifilaksi ise küçük arter kalsifikasyonu sonucu oluşan ilerleyici ve hayatı tehdit edebilen deri nekrozu ile seyredir.^{1,3}

Tümoral kalsinozis, kutanöz kalsifikasyon nedenleri içinde idyopatik kalsifikasyon alt grubunda yer almaktadır.^{1,2} Hastalık, kalça, omuz, diz ve el bileği gibi özellikle basıya maruz kalan büyük eklemler çevresinde, sert, intramusküler veya subkutan, yabancı cisim reaksiyonu ile çevrelenen, multiloküler, fibrovasküler septalarla bölünmüş, kapsüllü, kalsiyum fosfat ve/veya kalsiyum karbonat içeren masif kistik kitleler ile karakterizedir. Kimi zaman bu kitleler eklem hareketlerini kısıtlayacak kadar büyüyebilirler, ancak eklem ve eklem kapsülünü tutmazlar. Deri sıklıkla normaldir bazen ülserasyon ve nodüler kalsinozis kutis de görülebi-

lir.^{1,4} Hastalığın 2 formu vardır: *idyopatik veya primer normofosfatemik tümoral kalsinozis*, özellikle genç erişkin Afrika yerlilerinde görülür, ailesel olmayıp, serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normaldir. Lezyonlar genellikle tektir ve öncesinde travma öyküsü sıklıkla mevcuttur. *Ailesel veya primer hiperfosfatemik tümoral kalsinozis*, ailesel olup, zenci erkeklerde 2. dekattan önce çok sayıda lezyonla karakterizedir. Travma öyküsü bulunmaz, kalsiyum düzeyi normaldir ancak fosfatın renal atılımında azalma veya tübüler reabsorpsiyonunda artmaya bağlı hiperfosfatemi vardır.^{1,5,6} Öte yandan üçüncü bir form olarak *sekonder tümoral kalsinozis*'i bu sınıflandırmaya alanlar vardır.⁶ Bu grupta diğerlerinden farklı olarak hastalarda yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olacak altta yatan bir hastalık söz konusudur. Bu nedenle bazıları kronik böbrek yetmezliğindeki yumuşak doku kalsifikasyonlarını *üremik tümoral kalsinozis* olarak adlandırılmaktadır. Özellikle uzun süreli hemodiyalize giren üremik hastalarda, klinik ve histopatolojik olarak ailesel veya idyopatik tümoral kalsinozise benzer şekilde, çoğunlukla periartiküler yerleşimli yumuşak doku kalsifikasyonları sık görülmektedir.^{4,7-9} Üremik hastalardaki yumuşak doku kalsifikasyonlarının kesin nedeni bilinmemekle birlikte birden çok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir. CaxP ürünlerinin artışı, hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi, alüminyum intoksikasyonu, hipermağnezemi, diyaliz sırasında ve sonrasında oluşan metabolik alkaloz, K vitamini artışı, D vitamin intoksikasyonu ve yerel doku hasarı suçlanmıştır.⁷⁻¹³

Bazı yazarlar ise, hiperfosfatemi nedeniyle tümoral kalsinozisi metastatik kalsifikasyonun bir formu olarak kabul etme eğilimindedir.^{1,14} dolayısıyla nedene yönelik sınıflandırma göz önüne alındığında üremik tümoral kalsinozis ve ailesel tümoral kalsinozis metastatik kalsifikasyon olarak değerlendirilmelidir. Sonuçta deri ve yumuşak doku kalsifikasyonlarının morfolojik olarak değil etyopatogenezlerine göre yeniden sınıflandırılmasına gereksinim vardır.^{6,15}

Hastamızdaki ilgi çekici bir bulgu, metastatik kalsifikasyon nedenlerinden biri olan sarkoidozun

da mevcut olmasıdır. Sarkoidozda böbrek tutulumu nadirdir. Semptom vermemekle birlikte hastaların %40'ında otopside dağınık yerleşimli granülomlar saptanmıştır. Böbrek yetmezliği, granülatöz invazyona ikincil olarak veya hiperkalsemi nedeniyle gelişir.¹⁶ Hastamızın servisimizde yattığı süre içinde yapılan tetkiklerinde gerek serumda gerekse 24 saatlik idrarda kalsiyum yüksekliği saptanmamış olup serum ACE düzeyi de normal bulunmuştu. Diğer laboratuvar incelemelerinde, fosfor yüksekliği dışında böbrek tutulumunu düşündürecek şüpheli bir bulgu yoktu. Sarkoidozda böbrek tutulumu olasılığı olmakla birlikte destekleyen bulgular olmadığından hasta bu açıdan takip edilmemişti. Hastamıza böbrek biyopsisi yapılamadığından sarkoidozun böbrek yetmezliğine katkısı bilinmemektedir.

Sonuç olarak hastamız, nedeni belli olmayan böbrek yetmezliğine eşlik eden bir kalsinozis kutis olgusudur. Mevcut lezyon uzun süre hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan kişilerde tanımlanan üremik tümöral kalsinozise bazı açılardan benzese de bu tablo için tanımlanan tüm bulgulara sahip değildir; bu nedenle olgumuzu benign nodüler kalsifikasyon tanısıyla sunmayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR

- Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:693-706.
- Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases: Part II. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 527-44.
- Robinson-Bostom L, DiGiovanna JJ. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 975-86.
- Cofan F, Garcia S, Combalia A, Campistol JM, Oppenheimer F, Ramon R. Uremic tumoral calcinosis in patients receiving longterm hemodialysis therapy. *J Rheumatol* 1999; 26: 379-85.
- Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrews' diseases of the skin*. 9th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.648-81.
- Smack DP, Norton SA, Fitzpatrick JE. Proposal for a pathogenesis-based classification of tumoral calcinosis. *Int J Dermatol* 1996; 4: 265-71.
- Zins B, Zingraff J, Basile C, et al. Tumoral calcifications in hemodialysis patients: Possible role of aluminum intoxication. *Nephron* 1992; 60: 260-7.
- Pecovnik-Balon B, Kramberger S. Tumoral calcinosis in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1997; 17: 93-5.
- Geffriaud C, Allinne E, Page B, et al. Decrease of tumor-like calcification in uremia despite aggravation of secondary hyperparathyroidism: a case report. *Clin Nephrol* 1992; 38: 158-61.
- Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 931-6.
- De Francisko AM, Ellis HA, Owen JP, et al. Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Quart J Med* 1985; 218: 289-315.
- Robert D, Jorgetti V, Leclercq M, et al. Does vitamin K excess induce ectopic calcification in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 1985; 24: 300-4.
- 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.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd edition. Berlin: Springer; 2000. p.1327-34.
- Bezikçi B, Demirhan B, Arıkan Ü, Kıyıcı H, Güngen Y. Kronik böbrek yetmezliğinde deri ve yumuşak dokularda izlenen nodüler kalsifikasyonlar tümöral kalsinozis ile aynı antite mi? *Turk J Dermatopathol* 1999; 8: 95-99.
- Gawkroder DJ. Sarcoidosis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Textbook of Dermatology*. 6th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1998. p.2679-702.