

Marek Myślak, Leszek Domański, Jacek Różański, Monika Szymańska, Kazimierz Ciechanowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Zwapnienia metastatyczne u dializowanej pacjentki z adynamiczną chorobą kości

Metastatic calcinosis in hemodialysed patient with adynamic bone disease

ABSTRACT

Metastatic calcinosis is an uncommon ectopic calcification syndrome in patients with ESRD, characterized clinically by the presence of irregular, periarticular soft tissue calcifying masses, and pathologically by fibrous-walled cystic spaces containing structureless calcific debris and associated with a variable inflammatory reactions. The risk factors for calcifications in dialysis patients include duration of dialysis, diabetes mellitus, aging, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, and calcium or vitamin D supplementation. The most important pathogenic factor are increased CaxP product and hyperphosphatemia which is not necessarily related to hyperparathyroidism.

A case of 56-year old female patient on hemodialysis with end-stage renal disease is presented. Large periarticular calcifications have developed 1.5 year after onset of hemodialysis. We speculate that calcium and calcitriol related suppression of parathyroid hormones resulted in adynamic bone disease which led to decreased skeletal deposition of phosphate and hyperphosphatemia with subsequent soft tissue calcifications. The methods of treatment included surgical removal of calcium deposits and prolonged administration of non-calcium phosphate binder and low calcium dialysate.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 1, 38–42

Key words: metastatic calcifications, hyperparathyroidism, adynamic bone disease

WSTĘP

W przewlekłej chorobie nerek (CKD, *chronic kidney disease*) na skutek zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej dochodzi do zwiększonej kalcyfikacji w układzie sercowo-naczyniowym, a także do powstawania ektopowych, tak zwanych metastatycznych zwapnień w tkankach miękkich [1–3]. Częstość występowania zwapnień metastatycznych u dializowanych pacjentów ocenia się na 0,5–7%. Zwapnienia mają charakter tkankowych depozytów bezpostaciowych złogów wapniowych, zlokalizowanych najczęściej w otoczeniu dużych stawów, ale także w narządach miękkich, takich jak płuca. Kalcyfikacje okołostawowe na ogół przebiegają bezobja-

wowo, niekiedy mogą powodować dolegliwości bólowe lub ograniczać funkcję sąsiadujących stawów. W skład złogów wchodzi nierozpuszczalne sole wapniowe tworzące głównie struktury kryształów hydroksyapatytu lub amorficznego fosforanu wapnia, a morfologicznie charakteryzują się łącznotkankowymi torbielami włóknistymi zawierającymi sole wapnia oraz nacieki z komórek zapalnych [4].

Do czynników zwiększających ryzyko kalcyfikacji tkanek u pacjentów dializowanych należą: czas trwania dializoterapii, cukrzyca, starszy wiek, hiperfosfatemia, nadczynność przytarczyc oraz nadmierna podaż preparatów wapnia i witaminy D [2].

Pod względem patogenetycznym najistotniejsze są hiperfosfatemia oraz zwiększo-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marek Myślak
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie
ul. Powstańców Wlkp. 72
70–111 Szczecin
tel.: (91) 466 11 96
e-mail: m.myslak@mobicom.pl
tel. kom. 601 720 972

ny indeks wapniowo-fosforanowy ($Ca \times P$), będący najczęściej skutkiem wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z CKD. Bezpośrednim stymulatorem zwiększonej produkcji parathormonu jest hipokalcemia, będąca następstwem hiperfosfatemii oraz niedoboru aktywnej formy witaminy D [5].

Zapobieganie rozwojowi wtórnej nadczynności przytarczyc w praktyce klinicznej polega na zmniejszaniu wchłaniania fosforanów z przewodu pokarmowego. **Stosowanie wapniowych preparatów wiążących fosfor oraz suplementacja witaminy D₃, w połączeniu ze stosowaniem dializatu zawierającego wapń w stężeniu powyżej 1,25 mmol/l, mogą prowadzić do nadmiernej supresji wydzielania parathormonu.** Niskie stężenia parathormonu intact (iPTH, *intact parathyroid hormone*) (< 60 pg/ml) powodują rozwój adynamicznej choroby kości. Redukcja przemian kostnych uniemożliwia aktywne wykorzystanie wapnia i fosforu w tkance kostnej, przez co dochodzi do ogólnoustrojowej hiperfosfatemii i hiperkalcemii oraz do zwiększenia iloczynu $Ca \times P$ powyżej $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, co doprowadza do precypitacji soli wapniowych w tkankach [6].

Tak więc przyczyną zwiększonej kalcyfikacji tkanek u pacjentów dializowanych są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, będące następstwem zarówno wtórnej nadczynności przytarczyc, jak i choroby adynamicznej kości.

Choroba kości z wysokim obrotem kostnym, jak i choroba adynamiczna zwiększają kalcyfikację naczyń (VC), chorobowość i śmiertelność w populacji dializowanych pacjentów i są podstawą rozpoznania zespołu przewlekłej choroby nerek-mineralnej choroby kości (CKD-MBD, *chronic kidney disease-mineral bone disorder*) [3].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka (w wieku 56 lat) z rozpoznaniem CKD w stadium 5. rozpoczęła w trybie planowym leczenie hemodializami w stacji dializ Kliniki Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Nie ustalono jednoznacznie etiologii choroby nerek, ponieważ u pacjentki nie wykonano wcześniej biopsji nerki, ale przebieg kliniczny sugerował rozpoznanie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek. Na podstawie wywiadu ustalono, że 15 lat temu rozpoznano u niej raka sutka, który został sku-

tecznie wyleczony, i w momencie rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego u chorej nie stwierdzono żadnych cech wznowy choroby nowotworowej.

Chorą dializowano na przetocze dializacyjnej na lewym przedramieniu, 12 godzin tygodniowo; stężenie wapnia w dializacie wynosiło $1,5 \text{ mmol/l}$, diureza resztkowa — 500 ml/d . Ze względu na utrzymującą się niedokrwistość chorą regularnie leczono czynnikiem stymulującym erytropoezę (Epoetyna beta $12\ 000 \text{ j./tydzień}$).

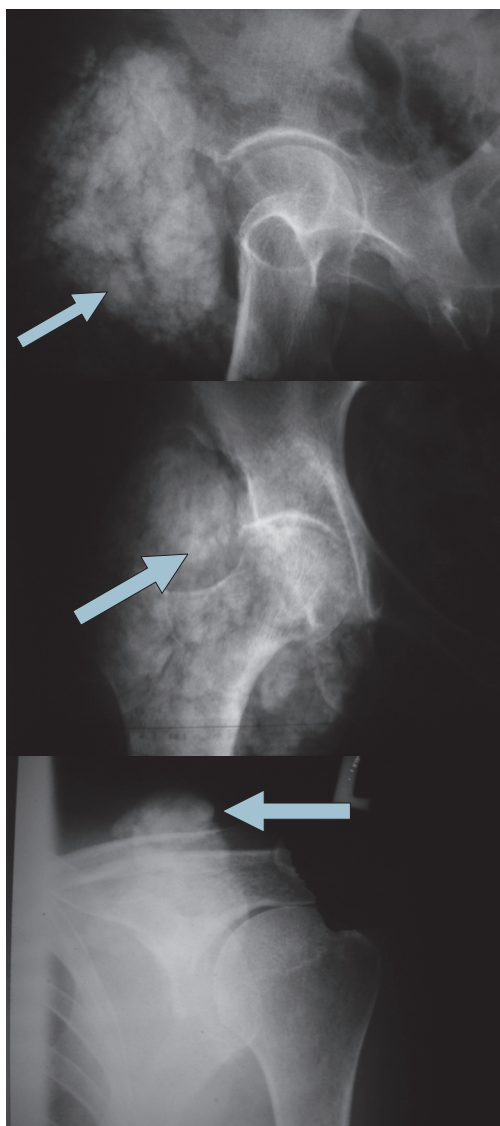
Po 1,5 roku od rozpoczęcia hemodializ pacjentka zaczęła zgłaszać ból w okolicy prawej łopatki i stawu barkowego oraz stopniowo narastające ograniczenie ruchomości tego stawu. W badaniu przedmiotowym wykazano zmianę o charakterze niezapalnego nacieku w tkankach miękkich okołostawowych.

W zdjęciu RTG stwierdzono okołostawowe kalcyfikacje i obniżoną gęstość bliższego końca prawej kości ramiennej (ryc. 1). W otwartej biopsji okołostawowego guza wykazano zwapniałe bezpostaciowe masy z obecnością komórek zapalnych.

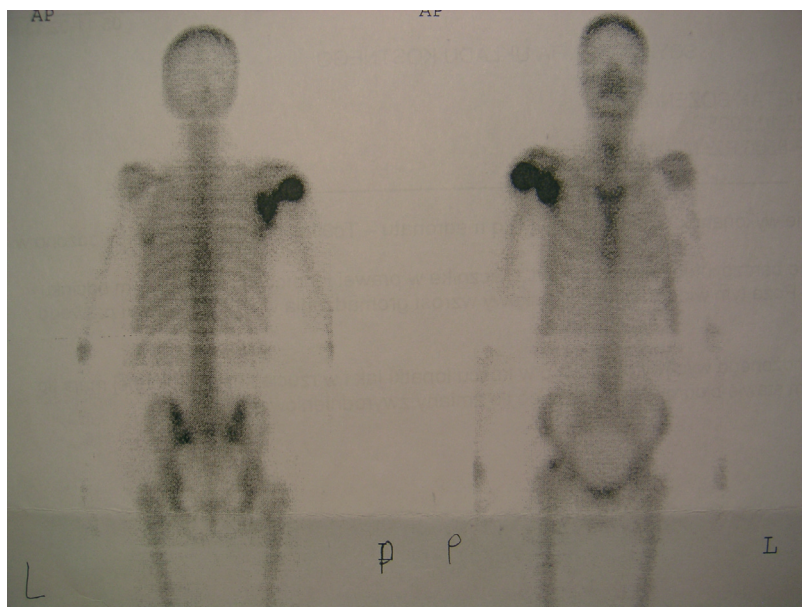
Na podstawie scyntygrafii kości z radioznacznikiem znakowanym Tc 99m wykazano intensywny wychwyty radioznacznika w prawej łopatce i proksymalnej części kości ramiennej (ryc. 2). Zwiększoną akumulację radioznacznika obserwowano także w okolicy prawego stawu biodrowego, co z uwagi na historię onkologiczną pacjentki budziło podejrzenie zmian o charakterze przerzutów do kości. Zmianę z okolicy stawu barkowego usunięto chirurgicznie w całości i nie znaleziono w materiale komórek nowotworowych. Kilka miesięcy później stwierdzono szybko powiększający się guz w okolicy prawego stawu biodrowego z upośledzeniem jego funkcji. W przeglądowym RTG okolicy stawu wykazano masywne zwapnienia okołostawowe tkanek miękkich (ryc. 1). Na podstawie otwartej biopsji okołostawowej guza wykazano, tak jak poprzednio, zwapniałe bezpostaciowe masy z obecnością komórek zapalnych.

Analizując gospodarkę wapniowo-fosforanową (ryc. 3), w czasie pierwszych 3 miesięcy dializoterapii wykazano stężenie wapnia całkowitego $8,6 \text{ mg/dl}$, stężenie fosforanów — $5,45 \text{ mg/dl}$, stężenie iPTH — 360 pg/ml . W 6. miesiącu dializowania stężenie wapnia wynosiło $9,4 \text{ mg/dl}$, fosforanów — 7 mg/dl , iPTH — 272 pg/ml . W 12. miesiącu stężenie wapnia wynosiło $9,5 \text{ mg/dl}$, fosforu — $8,2 \text{ mg/dl}$, a iPTH obniżyło się do 72 pg/ml . W 18. mie-

►►Przyczyną zwiększonej kalcyfikacji tkanek u pacjentów dializowanych są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, będące następstwem zarówno wtórnej nadczynności przytarczyc, jak i choroby adynamicznej kości◄◄



Rycina 1. Zwapnienia w tkankach okołostawowych



Rycina 2. Scyntygrafia kości

siącu stężenie wapnia wynosiło 9,3 mg/dl, fosforu — 9 mg/dl, a iPTH obniżyło się do 70 pg/ml.

Pacjentkę podczas pierwszych 12 miesięcy standardowo leczono doustnie węglanem wapnia $3 \times 1,0$ g oraz witaminą D₃ w dawce 0,25 μ g/d. Po stwierdzeniu niskich stężeń parathormonu (PTH) odstawiono witaminę D oraz obniżono stężenie wapnia w płynie dializacyjnym do 1,25 mmol/l. Ponieważ nie uzyskano istotnego spadku kalcemii przy nadal utrzymującej się hiperfosfatemii, odstawiono podaż wapniowych preparatów wiążących fosfor i wprowadzono do leczenia bezwapniowy środek wiążący fosfor — Sevelamer w dawce 3×800 mg.

W kolejnych miesiącach kontynuowania dializoterapii obserwowano regresję zwapnień okołostawowych, poprawę funkcji stawu barkowego i udowego. Stężenie parathormonu osiągnęło wartość 160 pg/dl po upływie 6 miesięcy od zmiany leczenia. Pacjentkę zakwalifikowano do transplantacji nerki i obecnie upłynęło 10 miesięcy od przeszczepienia. Stwierdzono, że allograft funkcjonuje u niej prawidłowo.

DYSKUSJA

Kalcyfikacja tkanek i naczyń może się rozwinąć szybko po rozpoczęciu dializ. Najważniejszymi czynnikami patogenetycznymi są zwiększony indeks Ca \times P i hiperfosfatemia niekoniecznie związana z nadczynnością przytarczyc [1].

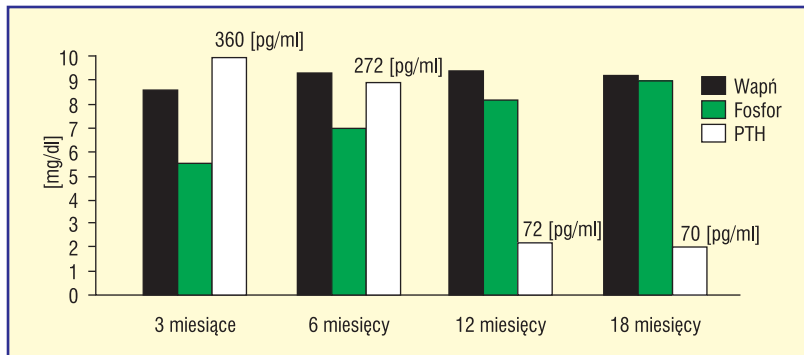
W populacji pacjentów dializowanych coraz częściej problem stanowią hiperkalcemia i dodatni bilans wapniowy, a nie hipokalcemia. Wykazano, że stosowanie preparatów wapniowych wiążących fosfor w powiązaniu z analogami witaminy D może prowadzić do nadmiernej supresji parathormonu i rozwoju adynamicznej choroby kości z niskim obrotem kostnym. **Niskie stężenia iPTH < 50 pg/ml korelują z większą śmiertelnością u pacjentów hemodializowanych** [2, 5, 6].

W przedstawionym przypadku nadmierna supresja przytarczyc była spowodowana podażą preparatów wapnia i witaminy D₃ oraz obecnością wapnia w dializacie. Skutkiem było rozwinięcie się adynamicznej choroby kości, która doprowadziła do zmniejszonego odkładania szkieletowego fosforanów i wapnia, a w konsekwencji do zwiększenia iloczynu wapniowo-fosforanowego i tworzenia się zwapnień metastatycznych.

U dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek sztywność aorty, kalcyfikacje naczyń i zwapnienia tkankowe są istotnie związane zarówno z wielkością puli wapnia, jak i z aktywnością metaboliczną kości [6]. Dodatni związek między ładunkiem wapnia i kalcyfikacją naczyń oraz zastawek serca najsilniej jest wyrażony u pacjentów z adynamiczną chorobą kości [5].

Wiele danych wskazuje na to, że zwiększone stężenia fosforu i innych toksyn mocznicowych mogą odgrywać istotną rolę w kalcyfikacji naczyń przez transformację mięśni gładkich naczyń w komórki podobne do osteoblastów produkujących macierz pozakomórkową. Macierz następnie ulega mineralizacji na skutek zachwiania równowagi między czynnikami promineralizacyjnymi i inhibitorami mineralizacji [4]. Można przypuszczać, że podobne mechanizmy mogą obejmować tkanki miękkie i mięśnie poprzecznie prążkowane, jak to obserwowano w opisanym przypadku.

Obecność złogów wapniowych wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicowej. Ze względu na wywiad onkologiczny u chorej, konieczne było wykluczenie zmian o charakterze nowotworowym. Złotym standardem diagnostycznym jest biopsja chirurgiczna guza, na podstawie której wykluczono nowotworowy charakter zmian okołostawowych. Scyntygrafia kości jest metodą umożliwiającą ocenę rozległości zmian oraz ich pełną lokalizację. Zwiększony wychwyty radioznacznika w okolicach kalcyfikacji tkanek świadczy o aktywnym metabolicznie procesie powstawania zwapnień metastatycznych [7, 8].



Rycina 3. Wapń, fosfor, parathormon w czasie dializoterapii

Głównym celem terapeutycznym w profilaktyce powstawania zwapnień metastatycznych jest utrzymywanie niskiego produktu $Ca \times P$.

Strategie stosowane najczęściej w praktyce klinicznej u dializowanych pacjentów są nastawione na obniżenie stężenia PTH. Stosowanie w diecie wapniowych środków wiążących fosfor oraz aktywnej witaminy D_3 może prowadzić do hiperkalcemii, wzrostu $Ca \times P$ oraz rozwoju adynamicznej choroby kości [9].

Prowadzi to do konieczności zmiany strategii postępowania leczniczego. Zamiast stosowania zawierających wapń preparatów wiążących fosfor, wprowadzenie niewapniowych preparatów wiążących fosfor (np. Sevelamer) oraz płynów dializacyjnych z niskim stężeniem wapnia 1,25 mmol/l nie obniża nadmiernie stężenia PTH u pacjentów dializowanych, a przyczynia się do poprawy parametrów przemiany kostnej, zrównoważonej przebudowy kości i zachowania prawidłowej architektury kości [10].

▶▶ Głównym celem terapeutycznym w profilaktyce powstawania zwapnień metastatycznych jest utrzymywanie niskiego produktu $Ca \times P$ ◀◀

STRESZCZENIE

Zwapnienia metastatyczne są rzadkim zespołem ektopowych kalcyfikacji u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, klinicznie charakteryzującym się obecnością nieregularnych okołostawowych zwapnień tkanek miękkich o morfologii włóknistych torbieli wypełnionych bezpostaciowymi masami wapniowymi z towarzyszącym miejscowym odczynem zapalnym. Czynniki ryzyka kalcyfikacji u dializowanych pacjentów są: czas trwania dializ, cukrzyca, starszy wiek, hiperfosfatemia, nadczynność przytarczyc oraz suplementacja wapnia i witaminy D. Najważniejszym czynnikiem patogenetycznym jest zwiększony produkt $Ca \times P$ i hiperfosfatemia, niekoniecznie związane z nadczynnością przytarczyc. Przedstawiono przypadek 56-letniej

pacjentki dializowanej z powodu schyłkowej niewydolności nerek. U chorej po półtora roku hemodializ rozwinęły się duże zwapnienia okołostawowe. Najbardziej prawdopodobną przyczyną była nadmierna supresja wydzielania parathormonu spowodowana suplementacją wapnia i kalcytriolu, która doprowadziła do rozwoju adynamicznej choroby kości. Skutkiem tego były zmniejszenie deponowania fosforu w kościach i hiperfosfatemia z powstawaniem metastatycznych zwapnień. Zastosowaną metodą leczenia było chirurgiczne usunięcie zwapnień, przewlekłe stosowanie bezwapniowych preparatów wiążących wapń oraz niskiego stężenia wapnia w dializacie.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 1, 38–42

Słowa kluczowe: zwapnienia metastatyczne, nadczynność przytarczyc, adynamiczna choroba kości

Piśmiennictwo

1. Drueke T.B., Salusky I. The spectrum of renal osteodystrophy. Oxford University Press 2001; 345.
2. London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P., Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcification and cardiovascular disease in uremia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005; 14: 525–531.
3. Moe S.M., Drueke T., Lameire N., Eknoyan G. Chronic Kidney disease-Mineral-Bone disorder: A New Paradigm. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2007; 14: 3–12.
4. Ketteler M., Gross M.L., Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int.* 2005; 94 (supl.): S120–S127.
5. London G.M., Marchais S.J., Guérin A.P., Boutouyrie P., Métivier F., de Vernejoul M.C. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (9): 1827–1835.
6. Jean G., Lataillade D., Genet L. i wsp. Association between Very Low PTH Levels and Poor Survival Rates in Haemodialysis Patients: Results from the French ARNOS Cohort. *Nephron. Clin. Pract.* 2010; 118 (2): c211–c216.
7. Nizami M.A., Gertholtz T., Swanepoel C.R. The role of bone scanning in the detection of metastatic calcification: a case report. *Clin. Nucl. Med.* 2000; 25 (6): 407–409.
8. Kok M., Case D., Billingsly J. The use of bone scintigraphy to evaluate metastatic calcification caused by end-stage renal disease and secondary hyperparathyroidism. *Clin. Nucl. Med.* 2003; 28 (2): 144–145.
9. Spasovski G. Strategies to manage low-bone turnover. *Nefrologia* 2009; 29 (4): 295–297.
10. Mathew S., Lund R.J., Strebeck F., Tustison K.S., Geurs T., Hruska K.A. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (1): 122–130.