

## DIAGNOSTIK IM BILD

## Kalziphylaxie – eine seltene Ursache des Ulcus cruris

Kathrin Hölzle, Andreas Körber, Uwe Hillen, Stephan Grabbe, Joachim Dissemond<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen.

Eine 65-jährige Patientin stellte sich mit seit 3 Monaten bestehenden, äußerst schmerzhaften Ulcera crurum vor. Zunächst seien erythematöse Maculae an beiden Unterschenkeln entstanden, die sich livide verfärbten und anschließend exulzerierten. Anamnestisch bestanden seit 10 Jahren eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz bei chronischer Glomerulonephritis, eine renale Anämie, ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit Z.n. inkompletter Nebenschilddrüsenentfernung und Verbleib einer halben Nebenschilddrüse in situ, eine chronische Pankreatitis am ehesten äthyltoxischer Genese, eine koronare Herzkrankheit Typ RCA sowie eine Aortenstenose Grad 1.

Der Hautbefund am Aufnahmezeitpunkt zeigte an beiden Unterschenkeln großflächige, unscharf begrenzte, livide Erytheme mit multiplen, nekrotisch belegten und bis zu 8 cm durchmessenden Ulzera (Abbildung 1). Die körperliche Untersuchung erbrachte neben einem 3/6-Systolikum, einer diskreten Polyneuropathie der Beine und einer Varikose der Unterschenkel keine weiteren pathologischen Befunde. Bei den untersuchten serologischen Parametern fielen ein erhöhter ANA-Titer, eine normochrome makrozytäre Anämie, erhöhte Nierenwerte bei terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin 5,66 mg/dl, Harnstoff 44,0 mg/dl), erhöhte Leberwerte (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase 50 U/l, Glutamat-Pyruvat-Transaminase 42 U/l,  $\gamma$ -Glutamyltransferase 442 U/l), ein erniedrigtes Calcium von 1,85 mmol/l (Serumweiß im Normbereich) und ein erhöhtes Phosphat von 6,6 mg/dl bei normwertigem Parathormonspiegel (43,7 pg/ml) auf. Die Bestimmung des

Calcium-Phosphat-Produkts lieferte mehrfach pathologisch erhöhte Werte bis maximal 71,3 mg/dl (Normbereich 24–60 mg/dl). Da u.a. ENA, ANCA, dsDNA, Kryoglobuline und Rheumafaktor im Normbereich lagen, war eine vaskulitische oder rheumatologische Ulkusebene unwahrscheinlich. Es fand sich weder ein Hinweis für eine Koagulopathie noch für einen Diabetes mellitus. Mit der apparativen Diagnostik konnten mittels Doppler- und Duplexsonographie sowohl eine periphere arterielle Verschlusskrankheit als auch eine chronische venöse Insuffizienz ausgeschlossen werden. Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte eine Kardiomegalie mit Zeichen der chronischen Lungenstauung. In der Abdomensonographie fielen beidseits Schrumpfnieren, eine Steatosis hepatis und eine grenzwertig große Milz auf. In den Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Schnitten einer aus dem Ulcusrandbereich entnommenen Gewebebiopsie zeigte sich eine fibrosierende Entzündungsreaktion mit Verkalkungen in Projektion auf Gefäßstrukturen. In der direkten Immunfluoreszenz fand sich kein Hinweis auf eine Vaskulitis.

In der Zusammenschau aller Befunde diagnostizierten wir bei der Patientin eine Kalziphylaxie als Ursache für die Entstehung der Ulcera crurum.

Im weiteren Verlauf konnten eine Größenregredienz der Ulzerationen und eine Abnahme der Schmerzsymptomatik durch phosphatarme Diät, temporär durchgeführte antibiotische Behandlung und forcierte Dialyse in Kombination mit einem angepassten, modernen, feuchten Wundmanagement erzielt werden.

Unter dem Begriff Kalziphylaxie versteht man eine metastatische Ge-



Abbildung 1. Multiple, teils nekrotisch belegte Ulcera crurum, die von lividen Erythemen umgeben sind.

webskalzinose durch Präzipitation von Calciumphosphatsalzen in primär gesundem Gewebe infolge einer Störung im Calciumphosphatstoffwechsel mit konsekutiver Ausbildung ischämischer Gewebsnekrosen, insbesondere der Haut [3]. Die Kalzinose kann jedoch auch ubiquitär auftreten und zu einer Ischämie des subkutanen Fettgewebes, der viszerale Organe und der Skelettmuskulatur führen. So wurden Manifestationen an Herz, Pankreas, Lungen, Augen oder Intestinum mit peritonealer Kalzinose beschrieben. Zudem kann eine durch Kalziphylaxie induzierte, äußerst schmerzhaft Myopathie bevorzugt die großen Muskelgruppen des Gesäßes sowie der Oberschenkel betreffen und Verläufe bis hin zu schweren Rhabdomyolysen hervorrufen [9].

Die Kalziphylaxie ist eine Erkrankung, die überwiegend Patienten mit länger bestehender dialysepflichtiger

Niereninsuffizienz betrifft. So sollen 1–4% aller der Dialysepatienten, in Einzelfällen aber auch Patienten mit Hyperparathyreoidismus, entzündlichen Darmerkrankungen oder neoplastischen Grundkrankheiten betroffen sein [4]. Als weitere Risikofaktoren der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gelten weibliches Geschlecht, kaukasische Rassenzugehörigkeit, Adipositas, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus [9]. Das typische klinische Bild besteht aus plötzlich auftretenden livedoartigen Erythemen, die sich rasch zu ausgedehnten Nekrosen und äußerst schmerzhaften Ulzera entwickeln. Als Prädilektionsstelle wird die proximale untere Extremität beschrieben [1].

Histopathologisch zeigt sich in den betroffenen Geweben eine Vaskulopathie mit Mediaverkalkung und intimaler Hyperplasie der kleinen arteriellen Gefäße mit einem Durchmesser von 50–100  $\mu\text{m}$ . Die Intimahyperplasie kann zu einer vollständigen Okklusion des Gefäßlumens führen und somit eine sekundäre Thrombenbildung begünstigen. Zudem ist eine kalzifizierende Pannikulitis des subkutanen Fettgewebes ebenfalls charakteristisch [3].

Die Pathogenese der Kalziphylaxie ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht heute von einer multifaktoriellen Genese aus. Eine Schlüsselrolle nehmen Störungen im Calciumphosphatstoffwechsel ein. Überschreiten die Serumkonzentrationen dieser Elektrolyte die Löslichkeitsgrenze, so kommt es zu einer Präzipitation und Geweabeablagerung von Calciumsalzen mit besonderer Affinität zu elastischen Fasern [4]. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ergibt sich aufgrund einer Phosphatretention und einer verminderten Calcitriolsynthese mit Hypokalzämie ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, der zu einer nachfolgenden Calciumsalzablagerung in den Weichteilgeweben führt. Ferner induziert das Parathormon eine Vasodilatation, die zu einem Stealeffekt in den von Kalziphylaxie betroffenen Arteriolen führen kann und somit die Gewebsischämie verstärkt [2]. Beschreibungen von Patienten, die an Kalziphylaxie erkrankten, ohne dass pathologische Serumparameter des Calciumphosphatstoffwechsels nachgewiesen werden konnten, legen darüber hinaus die Be-

deutung weiterer Faktoren in der Pathogenese der Kalziphylaxie nahe [2]. Selye et al. entwickelten die Hypothese, dass zunächst ein sog. Sensitizer, beispielsweise Parathormon, durch Calciumsensibilisierung in einem ersten Schritt die Gewebe sensibilisiert. In einem zweiten Schritt erfolgt dann die Präzipitation der Calciumsalze, getriggert durch unspezifische Reize, wie beispielsweise Kortikosteroide, Warfarin oder Albumininfusionen, die sog. Challenger [8]. Aktuelle Forschungserkenntnisse beschreiben zudem eine Reihe weiterer endogener Mediatoren, die eine Kalzifizierung inhibieren oder fördern. Ein Ungleichgewicht der Homöostase dieser Moleküle soll das Auftreten einer Gewebskalzinose begünstigen [3]. Hierzu gehören u.a. als Kalzifizierungsinhibitoren Osteopontin und Matrix-Gla-Protein sowie als fördernder Faktor das „bone morphogenic protein-4“. Zudem wurde aktuell Fetuin-A ( $\alpha_2$ -Heremans-Schmid-Glykoprotein) als ein weiterer wichtiger, systemisch wirksamer Inhibitor der Kalzifizierung identifiziert. Im Serum dialysepflichtiger Patienten zeigten sich beispielsweise signifikant niedrigere Fetuin-A-Konzentrationen im Vergleich mit dem Serum einer nierengesunden Kontrollgruppe [7].

Die Kalziphylaxie ist eine Erkrankung mit hoher Mortalität, insbesondere aufgrund von Superinfektionen mit der Gefahr der Ausbildung einer Sepsis [6]. Somit sollte eine möglichst rasche Diagnosestellung anhand des klinischen Bildes und des histopathologischen Befundes erfolgen. Neben einer phosphatarmen Diät ist bei dialysepflichtigen Patienten die Optimierung der Dialyseprotokolle zwingend erforderlich. Zusätzlich können systemische Phosphatbinder, das Meiden von Triggersubstanzen nach der Theorie von Selye et al. [8] und der achtsame Umgang mit einer exogenen Vitamin-D-Zufuhr hilfreich sein. Bei pathologischen Parathormonspiegeln sollte eine Parathyreoidektomie diskutiert werden. Die lokale Therapie der Ulzerationen erfolgt entsprechend einem modernen, feuchten Wundmanagement mit stringenter Anwendung nichtzytotoxischer Antiseptika wie beispielsweise Polihexanid oder Octenidin. Zusätzlich kann eine rheologische Therapie mit Prostaglandinde-

privaten in Erwägung gezogen werden [3, 9]. Als neue Therapieoption wird auch Natriumthiosulfat diskutiert, das bei mehreren aktuell publizierten Fällen zu einem Rückgang der Ulzerationen und der Schmerzsymptomatik führte [5].

Insbesondere bei dialysepflichtigen Patienten sollte beim Auftreten äußerst schmerzhafter, therapierefraktärer Ulcera crurum das Vorliegen einer Kalziphylaxie differentialdiagnostisch abgeklärt werden, um eine möglichst frühzeitige Therapie einleiten zu können.

## Literatur

1. Gunther S, Laukhuf F, Bittinger F, et al. Kalziphylaxie: ischämische Hautnekrosen bei terminaler Niereninsuffizienz, Falldarstellung und Literaturüberblick. *Hautarzt* 2000;51:36–40.
2. Höft D, Hillen U, Goss M, et al. Schmerzhaft exulzierende livide Erytheme bei einer 58-jährigen Patientin. *Hautarzt* 2004;55:562–5.
3. Klode J, Klode D, Körber A, et al. Kalziphylaxie: eine Übersicht. *Vasomed* 2006;18:6–12.
4. Körber A, Klode D, Grabbe S, et al. Dolente Ulzerationen beider Unterschenkel. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;5:383–4.
5. Meissner M, Bauer R, Beier C, et al. Sodium thiosulphate as a promising therapeutic option to treat calciphylaxis. *Dermatology* 2006;212:373–6.
6. Pollock W, Cunliff WJ, Merchant WJ. Calciphylaxis in the absence of renal failure. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:389–92.
7. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein  $\alpha_2$ -Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357–66.
8. Selye H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* 1962;71:554–8.
9. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis und treatment. *Semin Dial* 2002;15:172–86.

## Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. Dr. Joachim Dissemond  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstraße 55  
45122 Essen  
Telefon (+49/201) 723-3894  
Fax -5935  
E-Mail: joachimdissemond@hotmail.com