

Masywne kalcyfikacje naczyń i wielonarządowe w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjenta z rozpoznaniem schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu zespołu Alporta

Zwapnienia metastatyczne (kalcyfikacje) w naczyniach oraz narządach są najczęstszym typem zwapnień występujących poza tkanką kostną i głównie są konsekwencją wtórnej nadczynności przytarczyc. Czynnikiem ryzyka wystąpienia kalcyfikacji u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek są: wiek pacjentów, czas leczenia dializami, rozpoznanie cukrzycy, wielkość iloczynu Ca x P (prawdopodobnie), całkowita dawka preparatów wapnia oraz obecność utrzymującego się przewlekłego stanu zapalnego. Opisany przypadek 48-letniego mężczyzny z rozpoznaniem zespołu Alporta prezentuje na podstawie licznych badań obrazowych w postaci RTG KLP, agiotomografii klatki piersiowej i jamy brzusznej, echokardiografii oraz badania dopplerowskiego przykład masywnej kalcyfikacji w obrębie aorty brzusznej, tętnic udowych, zastawek serca oraz krezki jelit.

(NEFROL. DIAL. POL. 2006, 10, 38-41)

Massive vascular and multiorgan calcification during secondary hyperparathyroidism in a patient with end-stage renal failure and Alport syndrome

Vascular and multiorgan calcification is the most common type of extra-osseous calcification in end-stage renal disease (ESRD) and is mostly a consequence of secondary hyperparathyroidism. Risk factors for calcification in ESRD include age, duration of dialysis, diabetes mellitus, most probably an elevated calcium-phosphorus product (Ca x P) level, the dose of calcium-containing phosphate binders and induction of the systemic inflammatory response. In this paper we present a case of a 48 year old male patient with Alport syndrome treated on hemodialysis since 1995. Wide spectrum of investigations including: chest X-ray, chest and abdominal angiotomography, echocardiography and Doppler ultrasound showed massive vascular, valvular and organ (intestinal) calcification.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2006, 10, 38-41)

Wstęp

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc występują w postaci wzrostu stężenia fosforanów (P) oraz iloczynu Ca x P w surowicy krwi, będąc istotnym czynnikiem wpływającym na wskaźniki umieralności i śmiertelności u pacjentów z rozpoznaniem schyłkowej niewydolności nerek leczonych dializami. Zaburzenia te są najsilniej wyrażone w grupie pacjentów długotrwale poddawanych terapii nerkozastępczej. Zarówno hiperfosfatemia jako niezależny czynnik, jak również długotrwale stosowanie soli wapnia (węglanu oraz octanu wapnia), aktywnych metabolitów witaminy D oraz wysokie stężenie wapnia w płynie dializacyjnym przyczyniają się do indukowania procesu kalcyfikacji naczyń, zastawek serca oraz narządów wewnętrznych. Do czynników ryzyka wystąpienia kalcyfikacji u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zalicza się ponadto; wiek pacjentów, rozpoznanie

cukrzycy oraz obecność utrzymującego się uogólnionego stanu zapalnego.

Opis przypadku

Pacjent lat 48, dializowany od 1995 roku z rozpoznaniem schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu prawdopodobnie zespołu Alporta (rozpoznanego na podstawie objawów klinicznych niedostłuchu). Leczony dializami 3 x w tygodniu po 4,5 godziny standardowym dwuwęglanowym płynem dializacyjnym z zawartością wapnia 1,5 mmol/l. W czasie leczenia stosowano preparaty węgla wapnia, czynnych metabolitów witaminy D₃ (kalcytriol, alfacalcidol), a w 2003 roku wykonano po uzyskaniu zgody pacjenta paratyreidektomię. Stężenia parathormonu (PTH) (pg/ml), wapnia (mmol/l), fosforu (mmol/l) oraz iloczynu Ca x P (mg²/dl²) przedstawiono na kolejnych rycinach 1, 2, 3, 4. Z powodu braku korzystnego efektu pulsacyjnej terapii aktywnymi metabolitami witaminy D pacjent miał wykonany zabieg usunięcia przytarczyc, któ-

Sławomir MOZUL^{1,2}

Jarosław DĄBROWSKI¹

Piotr KSIAŻEK¹

Lucyna JANICKA¹

Wojciech ZAŁUSKA^{1,2}

¹Oddział Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie
Ordynator: Prof. dr hab. Wojciech Załuska

²Katedra i Klinika Nefrologii Akademii Medycznej im. Prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie
Kierownik: Prof. dr hab. Andrzej Książek

Słowa kluczowe:

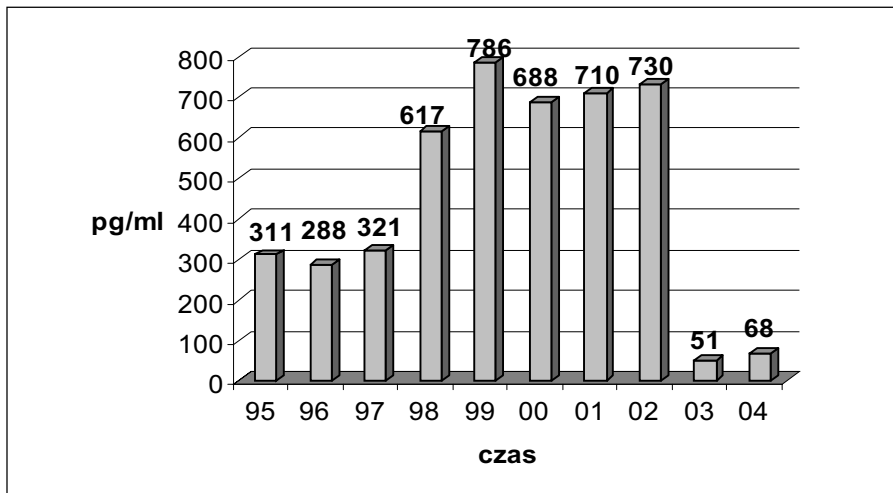
- hiperkalcemia
- wtórna nadczynność przytarczyc
- zespół Alporta
- dializy

Key words:

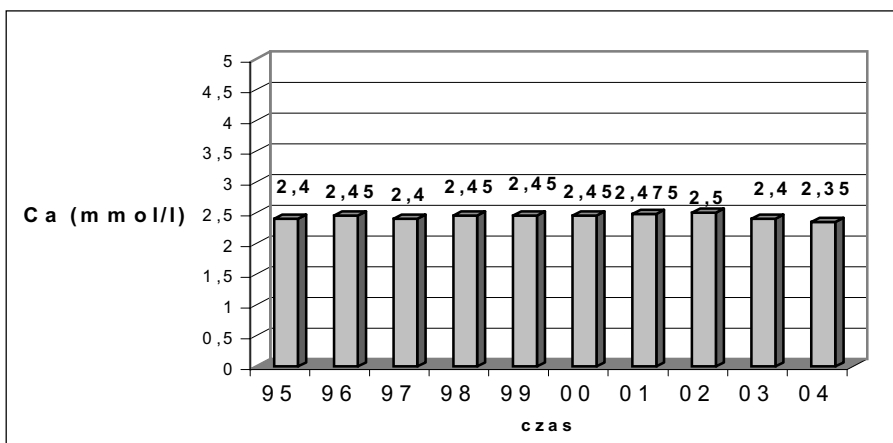
- hypercalcemia
- secondary hyperparathyroidism
- Alport syndrome
- dialysis

Adres do korespondencji:

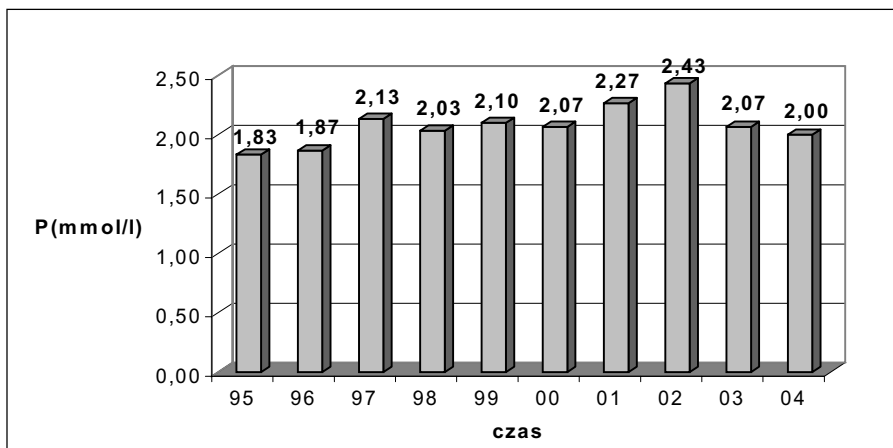
Lek. med. Sławomir Mozul
Katedra i Klinika Nefrologii AM
im. prof. F. Skubiszewskiego
20-718 Lublin, Al. Kraśnicka 100
Tel./Fax: 081-7425334
e-mail: wtzaluska2@poczta.onet.pl



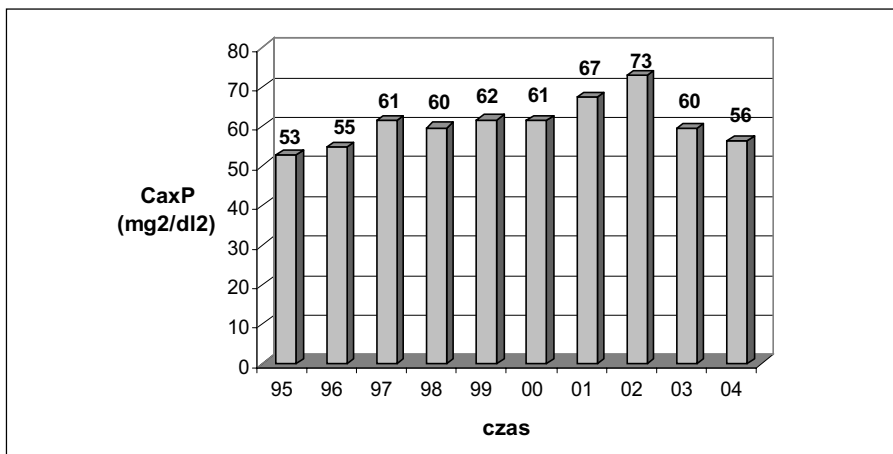
Rycina 1
Stężenie PTH (pg/ml) w surowicy krwi w latach 1995-2004.
Serum PTH concentration (pg/ml) during the period of 1995-2004.



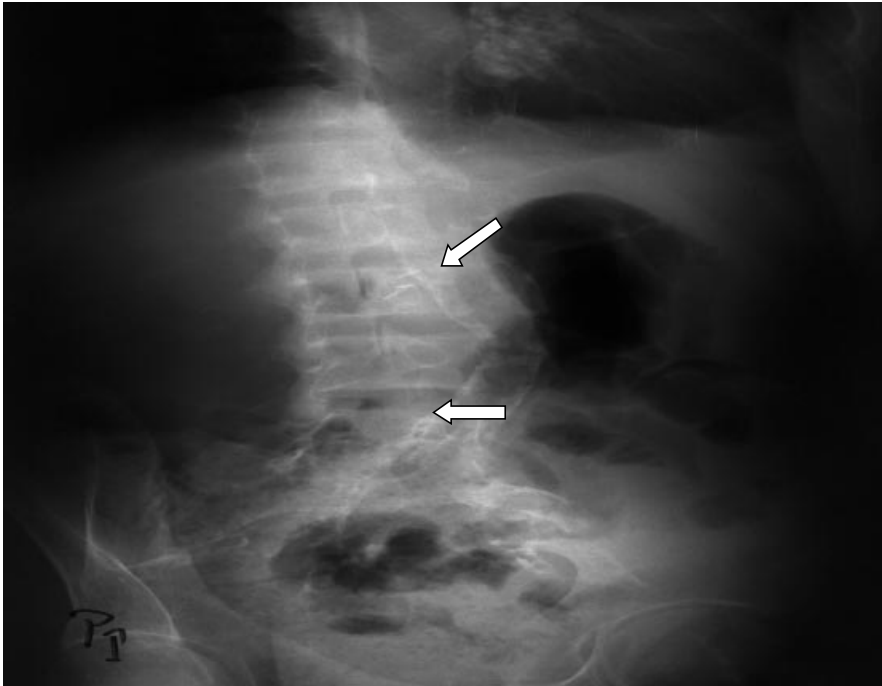
Rycina 2
Stężenie wapnia całkowitego (Ca) (mmol/l) w surowicy krwi w latach 1995-2004.
Serum total calcium (Ca) concentration (mmol/l) during the period of 1995-2004.



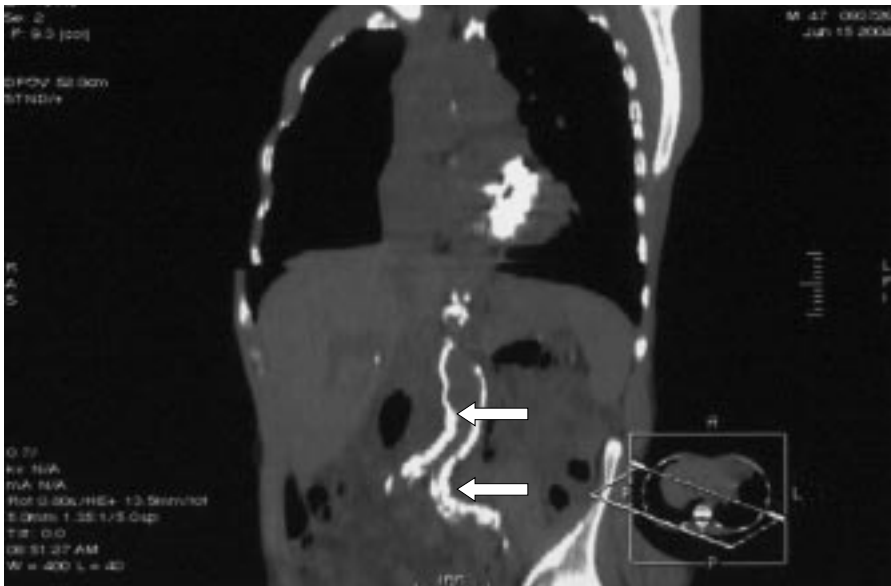
Rycina 3
Stężenie fosforanów (P) (mmol/l) w surowicy krwi w latach 1995-2004.
Serum phosphate (P) concentration (mmol/l) during the period of 1995-2004.



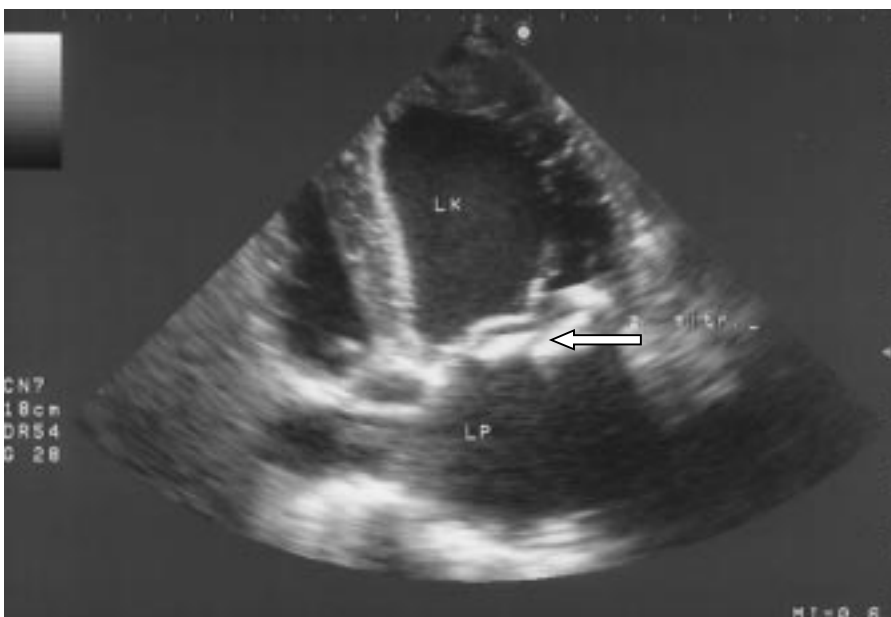
Rycina 4
Poziom iloczynu Ca x P (mg²/dl²) w surowicy krwi w latach 1995-2004.
Serum Ca x P product (mg²/dl²) during the period of 1995-2004.



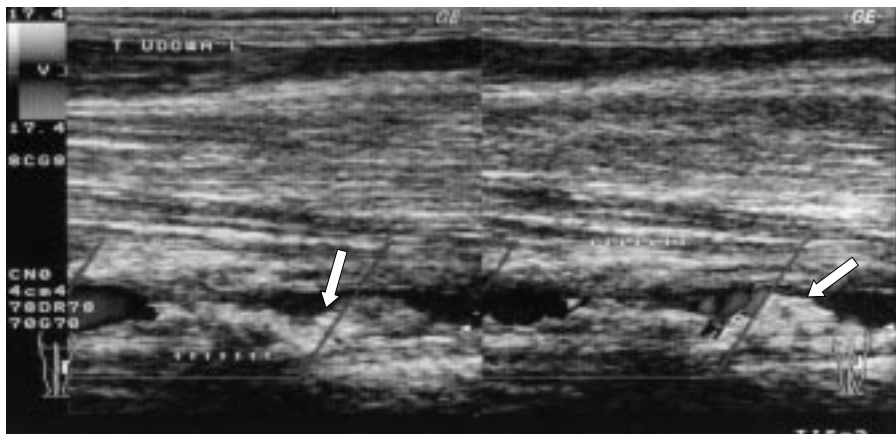
Rycina 5
Zdjęcie RTG klatki piersiowej z widocznymi ogniskami kalcyfikacji w obrębie aorty brzusznej (strzałki).
Chest X-ray with massive calcification of abdominal aorta (indicated by arrows).



Rycina 6
Angiotomografia śródpiersia z widocznymi ogniskami kalcyfikacji w obrębie aorty brzusznej (strzałki).
Chest angiotomography with massive calcification of abdominal aorta (indicated by arrows).



Rycina 7
Angiotomografia jamy brzusznej z widocznymi ogniskami kalcyfikacji w obrębie krezki jelit (strzałki).
Abdominal angiotomography with calcification of interstitium (indicated by arrows).



Rycina 8
Badanie dopplerowskie z widocznymi ogniskami kalcyfikacji w obrębie tętnic udowych (strzałki).
Color doppler ultrasound with calcification of femoral arteries (indicated by arrows).

ry doprowadził do normalizacji poziomu PTH w surowicy krwi (rycina 1). Pomimo stosowanego leczenia u pacjenta doszło do masywnych kalcyfikacji w naczyniach, w zastawkach serca oraz w obrębie jelit. Ogniska kalcyfikacji naczyniowej stwierdzono w badaniu RTG klatki piersiowej w obrębie aorty brzusznej (rycina 5) oraz angiotomografii śródpiersia (rycina 6). Masywne ogniska kalcyfikacji stwierdzono w obrębie zastawek serca w oparciu o angiogramy śródpiersia (rycina 7). W badaniu echokardiograficznym stwierdzono kalcyfikację zastawek aorty. U pacjenta stwierdzono nawracające incydenty niedrożności jelit, co było konsekwencją masywnej kalcyfikacji jelit potwierdzonych angiogramy jamy brzusznej (rycina 8). Stwierdzono u pacjenta objawy niedokrwienia kończyn dolnych korelowały ze zmianami opisywanymi w badaniu dopplerowskim tętnic udowych (rycina 9).

Omówienie

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej należą do wiodących zaburzeń metabolicznych u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializami. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc jest niezwykle trudne i niezawsze zapobiega rozwojowi okaleczającej osteodystrofii oraz zmianom wielonarządowym. Konsekwencją nadczynności przytarczyc oraz choroby adynamicznej kości jest wytrącanie się złogów wapnia i fosforu poza tkanką kostną. Konsekwencją tego procesu jest pojawienie się złogów metastatycznych głównie w naczyniach (opisywanych w 50-80% pacjentów hemodializowanych wg *Parfitta* i *Kuzela*) [8,9,14]. Złogi wapnia odkładają się także w mięśniu serca, na jego zastawkach oraz w innych narządach jak płuca, narząd wzroku oraz jelita [4,15,16]. Zespół *Alporta* w 85% przypadków jest genetycznie uwarunkowanym zespołem związanym z mutacją genu kodującego (COL4A5) łańcuch a5 kolagenu typu IV na chromosomie Xq26-48

(w rzadszych przypadkach dochodzi do mutacji w obrębie łańcucha a3 oraz a4 kolagenu typu IV). W przebiegu klasycznego zespołu *Alporta* dochodzi do hematurii, białkomoczu (od 1 do 2 g wydalanego białka w moczu dobowym), postępującej niewydolności nerek oraz głuchoty [5]. Nierzadko dochodzi do patologii soczewki i retinopatii, a w nielicznych przypadkach do niedorozwoju umysłowego. Choroba w zdecydowanej większości ma charakter autosomalnie recesywny. Opisywany przypadek 48-letniego mężczyzny z rozpoznaniem na podstawie objawów klinicznych zespołu *Alporta* prezentuje przykład masywnej kalcyfikacji w obrębie aorty brzusznej, tętnic udowych, zastawek serca oraz krezki jelit. Z powodu braku korzystnego efektu pulsacyjnej terapii z użyciem aktywnych metabolitów witaminy D pacjent miał wykonaną opóźnioną w czasie (brak wcześniejszej zgody pacjenta) paratyreidektomię. Objawy kliniczne w postaci nawracających zaburzeń rytmu serca, wielokrotnych incydentów niedrożności jelit oraz niedokrwienia kończyn dolnych korelują ze zmianami opisywanymi w badaniach obrazowych takich jak angiogramy śródpiersia oraz jamy brzusznej, badanie dopplerowskie tętnic czy badanie echokardiograficzne serca. Należy podkreślić, że średnie w obserwacji rocznej stężenie Ca nie przekroczyło 10 mmol/l, a fosforanów 2,4 mmol/l w czasie 8-letniej obserwacji. Złogi metastatyczne w obrębie układu sercowo-naczyniowego są istotnym czynnikiem wzmoczonej umieralności i śmiertelności w tej grupie pacjentów [1,15]. Istotną w procesie leczenia pacjentów dializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc jest właściwa suplementacja preparatów wapnia [2,10], odpowiednie stężenie wapnia w płynie dializacyjnym [13] oraz leczenie preparatami aktywnych metabolitów witaminy D [6,12]. Czynniki ryzyka wystąpienia kalcyfikacji u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek obejmują: wiek pacjentów,

czas trwania leczenia dializami, rozpoznanie cukrzycy oraz prawdopodobnie wielkość iloczynu Ca x P [7]. Ostatnio postuluje się rolę zaburzeń lipidowych oraz utrzymującego się uogólnionego stanu zapalnego w postaci udziału cytokin pro-zapalnych oraz inhibitorów kalcyfikacji, takich jak oścowa fetuina A czy białko macierzy G1A (matrix G1a protein) [3]. Ważną rolę w hamowaniu kalcyfikacji mogą odegrać zatem leki z grupy calcium-mimetyków oraz leki hamujące cytokiny pozapalnych.

Piśmiennictwo

1. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B. et al.: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001, 38, 938.
2. Caplan R.H., Miller C.D., Silva P.D.: Severe hypercalcemia in a lactating woman in association with moderate calcium carbonate supplementation: a case report. *J. Reprod. Med.* 2004, 49, 214.
3. Floege J., Ketteler M.: Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 59.
4. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 1478.
5. Hudson B.G., Tryggvason K., Sundaramoorthy M., Neilson E.G.: Alport syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 2543.
6. Iqbal A.A., Burgess E.H., Gallina D.L. et al.: Hypercalcemia in hyperthyroidism: patterns of serum calcium parathyroid hormone, and 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels during management of thyrotoxicosis. *Endocr. Pract.* 2003, 9, 517.
7. Kokot F.: Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
8. Kuzela D.C., Huffer W.E., Cogner J.D. et al.: Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am. J. Pathol.* 1977, 86, 403.
9. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J. et al.: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 1731.
10. Martinez I., Saracho R., Montenegro J., Llach F.: The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1997, 29, 496.
11. Meric F., Yap P., Bia M.J.: Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 1990, 16, 459.
12. Moe S.M., O'Neill K.D., Fineberg N. et al.: Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 1152.
13. Orłowska G.: Wpływ płynów używanych do dializy otrzewnowej o różnym stężeniu wapnia na wybrane parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej i układ kostny. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Lublinie 1998.
14. Parfitt M.: Soft-tissue calcification in uremia. *Arch. Intern. Med.* 1969, 124, 544.
15. Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S. et al.: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, 39, 695.
16. Ventura J.E., Tavella N., Romero C. et al.: Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 1795.