

## Rzadka przyczyna niedokrwistości odpornej na stosowanie ESAs u chorego leczonego powtarzanymi hemodializami

W pracy opisano 47-letniego chorego na przewlekłą niewydolność nerek w przebiegu nefropatii nadciśnieniowej leczonego powtarzanymi hemodializami od 5 lat. W trakcie dializoterapii u chorego stwierdzono guzowate zwapnienie w tkankach miękkich pośladka, które powiązano z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej w przebiegu odpornej na leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc.

Po skutecznym zabiegu paratyreoidektomii nie obserwowano jednak oczekiwanej regresji guzowatego zwapnienia. Z powodu okresowo nasilających się dolegliwości bólowych pośladka, stanów podgorączkowych, utrzymującego się stanu zapalnego oraz odpornej na leczenie preparatami stymulującymi erytropoezę niedokrwistości zmianę usunięto chirurgicznie.

Przyczyną guzowatego zwapnienia okazał się olbrzymi wapniejący ziarniniak naczyniowy, a nie same zaburzenia mineralne w przebiegu odpornej na leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc.

(NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 150-152)

## Rare cause of anemia refractory to ESAs in a hemodialysis patient

This paper describes the 47-year-old patient with end stage kidney disease in the course of hypertensive nephropathy treated with renal replacement therapy for 5 years. During dialysis therapy a nodular calcification in soft tissues of the buttock was diagnosed, that has been assigned to calcium-phosphorus disturbances in the course of refractory secondary hyperparathyroidism.

After successful parathyroidectomy no regression of nodular calcification was observed. Because of the periodic worsening of buttock pain, fever, persistent inflammation and anemia refractory to treatment with erythropoiesis stimulating agents the tissue was surgically removed.

Nodular calcification proved to be an enormous ossified haemangioma, but not isolated mineral disorders in the course of refractory secondary hyperparathyroidism.

(NEPROL. DIAL. POL. 2013, 17, 150-152)

### Wstęp

Wtórna nadczynność przytarczyc (ang. secondary hyperparathyroidism – SHPT) należy do typowych następstw przewlekłej choroby nerek (PChN) i przyczynia się do zwiększonej zachorowalności i śmiertelności obserwowanej w tej grupie chorych. Do najważniejszych czynników uczestniczących w patogenezie SHPT należy zaliczyć zaburzone wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego związane z niedoborem kalcytriolu, oporność kości na działanie PTH oraz upośledzone wydalanie fosforu przez nerki (3).

Hiperfosfatemia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) otrzymujących preparaty wapnia i/lub aktywne metabolity witaminy D zwiększa ryzyko powstawania zwapnień w obrębie tkanek miękkich (szczególnie w okolicach okołostawowych) oraz w ścianach naczyń i zastawek serca (6, 7). Ryzyko powstawania takich zwapnień jest szczególnie duże w przypadku wysokich, przekraczających 55mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> wartości iloczynu stężenia w surowicy wapnia i fosforu. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów nie przestrzegających ograniczeń dietetycznych – diety ubogofosforowej i zaleceń dotyczących dawkowania preparatów wiążących fosfo-

rany w przewodzie pokarmowym, którym zalecono leczenie aktywnymi metabolitami witaminy D bez wcześniejszego wyrównania zaburzeń gospodarki fosforanowej (5).

Gromadzenie soli wapnia w tkankach może dotyczyć zarówno tkanek prawidłowych jak i tych zmienionych zapalnie, nowotworowo oraz obecnych ciał obcych (np. implantowanych sztucznych zastawek serca, cewników naczyniowych, protez stawowych). Powstawanie zwapnień tkanek miękkich o dużych rozmiarach, ograniczających zakres ruchu stawów, powodujących dolegliwości bólowe lub powstawanie rozległych owrzodzeń skóry, należy do rzadkości (7). Czasami rozpoznanie pierwotnego podłoża tej patologii może przysparzać znacznych trudności.

### Opis przypadku

47-letni mężczyzna z wieloletnim wywiadem choroby nadciśnieniowej i objawami PNN rozpoczął w grudniu 2004 leczenie nerkozastępcze metodą hemodializoterapii w Stacji Dializ Szpitala Rejonowego im. J. Rostka w Raciborzu. Następnie w okresie od stycznia 2005 do grudnia 2007 był dializowany otrzewnowo (CADO/ADO). W listopadzie 2006 u chorego rozpoznano gruźlicę płuc

Jarosław WAJDA<sup>1</sup>  
Marian KUCZERA<sup>1</sup>  
Alicja SIKORSKA-WIECZOREK<sup>2</sup>  
Krzysztof TOMASZEK<sup>3</sup>  
Jacek PAJĄK<sup>3,4</sup>  
Marzena ŻELAŻNICKA-WILK<sup>5</sup>  
Teresa NIESZPOREK<sup>6</sup>  
Andrzej WIĘCEK<sup>6</sup>  
Jerzy CHUDEK<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup>Stacja Dializ Samodzielny Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Nr 3 w Rybniku.

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Obrazowej Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Nr 3 w Rybniku.

<sup>3</sup>Zakład Patomorfologii Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Nr 3 w Rybniku.

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

<sup>5</sup>Stacja Dializ Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Nr 2 w Jastrzębiu – Zdroju.

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Nefrologii Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Kierownik Katedry:  
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek

<sup>7</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Kierownik Katedry:  
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek

### Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej
- wtórna nadczynność przytarczyc
- ziarniniak naczyniowy

### Key words:

- end stage kidney disease
- calcium-phosphate disturbances
- secondary hyperparathyroidism
- haemangioma

### Adres do korespondencji:

Prof.dr hab.n.med. Jerzy Chudek  
Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.  
ul.Medyków 18  
Katowice 40-752  
e-mail:chj@poczta.fm

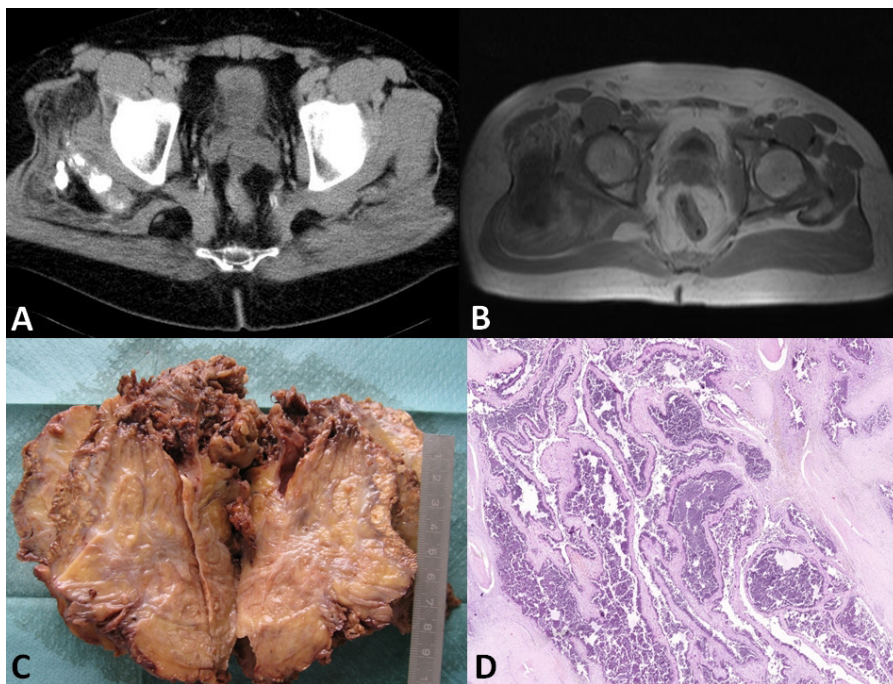
i zastosowano odpowiednie leczenie. W związku z chirurgicznym leczeniem guza pośládka prawego, w grudniu 2007 roku chory powrócił do programu przewlekłych hemodializ.

Od początku leczenia nerkozastępczego u chorego stwierdzano bardzo wysokie stężenia parathormonu (iPTH) w surowicy (w sierpniu 2005 1462 pg/ml). Pomimo modyfikacji leczenia zachowawczego, stężenie PTH w surowicy nie uległo obniżeniu. Pacjentowi zalecano wówczas stosowanie 7g węgla wapnia i 1µg alfacalcidiolu na dobę. W lipcu 2006 w badaniu ultrasonograficznym uwidoczniło powiększoną przytarczycę i ze względu na stężenie iPTH w surowicy wynoszące 1526 pg/ml przy stężeniu Ca – 9,4 mg% i P – 9,31 mg% rozpoznano oporną na leczenie ciężką wtórną nadczynność przytarczyc.

W styczniu 2007 chory został hospitalizowany w Oddziale Urazowo-Ortopedycznym Szpitala Rejonowego im. J. Rostka w Raciborzu z powodu silnych dolegliwości bólowych w okolicy stawu biodrowego prawego utrudniających poruszanie się. Wystąpienie tych dolegliwości nie było poprzedzone urazem w tej okolicy ciała. Na podstawie przeprowadzonych badań, w tym tomografii komputerowej miednicy mniejszej, rozpoznano guz zlokalizowany pomiędzy mięśniami pośládka prawego sięgający wysokości podkrętarzowej części trzonu prawej kości udowej (Ryc. 1a). Uwidoczniła struktura charakteryzowała się nieregularnym kształtem, zrazikową budową, dużym wysyceniem solami wapni i nie ulegała wzmocnieniu po podaniu kontrastu. Pomiędzy obszarami prawie całkowicie zwapniałymi widoczne były obszary o mniejszym wysyceniu solami wapnia. Zmiana guzowata rozpychała tkanki miękkie, ale ich nie naciekała. Chorego skierowano do Poradni Urazowo Ortopedycznej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Chirurgii Urazowej im. dr J. Daaba w Piekarach Śląskich w celu podjęcia leczenia zabiegowego. Jednak z powodu złego stanu ogólnego i braku możliwości zabezpieczenia leczenia nerkozastępczego leczenia wówczas nie podjęto.

W lutym 2007 r w Klinice Nefrologii, Endokrynologii i Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wykryto dodatkowo zwapnienie tkanek miękkich okolicy barku lewego i zakwalifikowano chorego do zabiegu paratyreoidektomii. Zabieg częściowej paratyreoidektomii (usunięcie obu przytarczyc górnych i dolej prawej oraz częściowego przytarczycy dolnej lewej) wykonano bez powikłań 15 marca 2007 r w Szpitalu Specjalistycznym nr 2 w Bytomiu (Katedra i Oddział Chirurgii Ogólnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Ryc 2).

Od września 2007 r chory był leczony nerkozastępczo w Stacji Dializ Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Nr 3 (SP ZOZ WSS Nr 3) w Rybniku gdzie obserwowano niedokrwistość oporną na leczenie. Stężenie hemoglobiny nie przekraczało wartości 9,6 g/dl (MCV – 94 fl) przy stosowaniu maksymalnych-zalecanych dawek różnych czynników stymulujących erytropozę (epoetyna-α, darbepoetyna-α,



Rycina 1

Obraz guza ze zwapnieniami w tomografii komputerowej (A), w sekwencji poprzecznej T1-zależnej przed podaniem środka kontrastowego w badaniu rezonansem magnetycznym (B), w przekroju po usunięciu chirurgicznym (C) oraz w badaniu histopatologicznym (D) przedstawiającym strukturę naczyń z naciekami zapalnymi przechodzącą w utkanie łącznotkankowe.

An image of the tumor with calcifications in computed tomography (A), in the transverse sequence T1 before administration of contrast agent in magnetic resonance imaging (B), in the transvers section after surgical removal (C) and pathological (D) illustrating the structure of haemangioma with inflammatory infiltration passing into connective tissue.

C.E.R.A.) oraz dożylną suplementacji preparatami żelaza (Ryc 2). Pacjent wymagał okresowo podawania koncentratów krwinek czerwonych. Przeprowadzona diagnostyka hematologiczna oraz gastroenterologiczna nie wyjaśniła przyczyny oporności niedokrwistości.

W związku z tym iż, chory zgłaszał okresowo nasilenie dolegliwości bólowych i powiększanie się zmiany guzowatej w okolicy pośládka prawego z towarzyszącym stanem podgorączkowym i wzrostem stężenia w surowicy białka C-reaktywnego (do 80 - 250 mg/l) - wykonano ponowną diagnostykę obrazową w/w zmiany (Ryc 2). W badaniu metodą rezonansu magnetycznego (listopad 2008) na poziomie talerza biodrowego oraz stawu biodrowego po stronie prawej pod mięśniami pośládkiem największym oraz pośrednim uwidoczniło trzy obszary o wielkości: 5,5 x 6 cm, 4 x 3 cm i 3,5 x 2,5 cm o niskim sygnale w sekwencjach T1 oraz T2-zależnych z przestrzeniami płynowymi wokół i zatartą strukturą mięśni sąsiadujących. Obraz wskazywał na odczyn zapalny wokół uwidocznił poprzednio w TK rozległych zwapnień (Ryc. 1b). W największej zmianie w części tylnej widoczny był owalny obszar o wielkości około 15 mm o podwyższonym sygnale w sekwencji T1 i T2 - zależnej mogący odpowiadać krwakiowi.

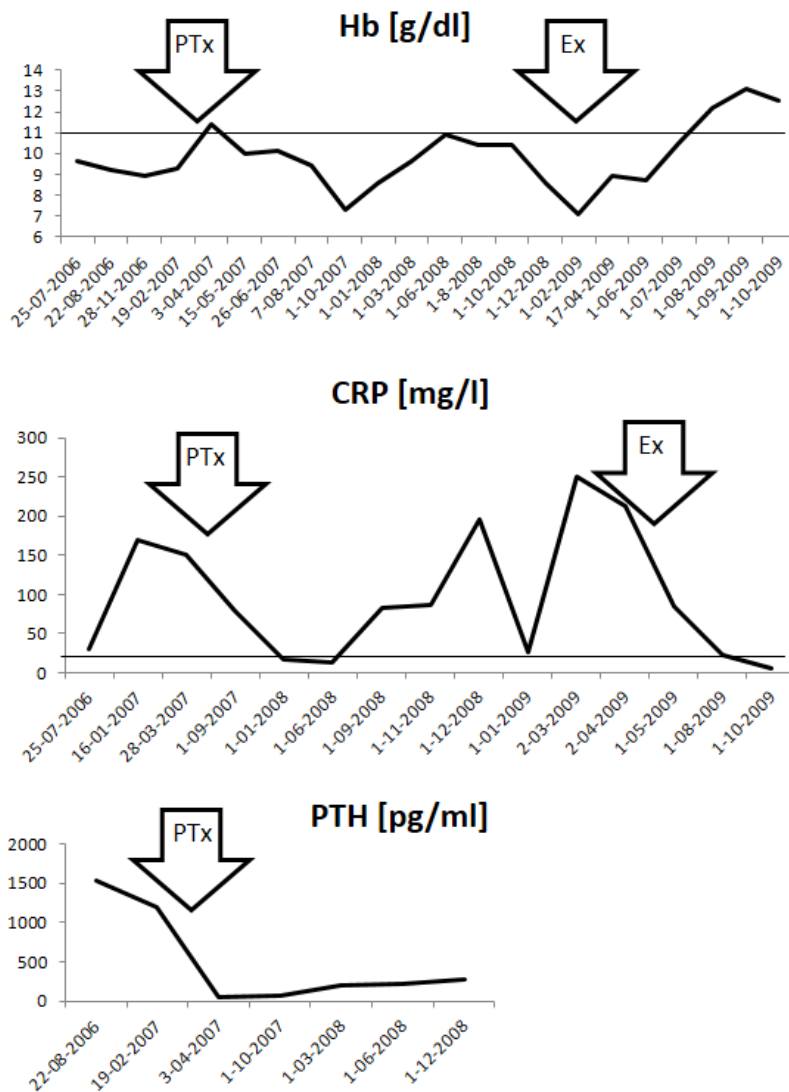
Pacjenta skierowano do Oddziału Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej SP ZOZ WSS Nr 3 w Rybniku celem pobrania wycinka ze zmiany guzowatej. W ocenie patomorfologicznej guz miał charakter mieszany złożony z komponenty tkanki tłuszczowej, łącznej i naczyniowej z towarzyszącym stanem zapalnym oraz obecnością licznych zwapnień. W tym samym Oddziale w kwietniu

2009 r usunięto całą zmianę guzowatą z obszarami rozpadu (Ryc. 1c). Weryfikację materiału pooperacyjnego przeprowadzono w Poradni Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Instytutu Onkologii w Gliwicach i ustalono rozpoznanie ostateczne ziarniniaka naczyniowego (*granuloma angioplasticum*), zbudowanego z cienkościennej naczyń o dużej średnicy otoczonych naciekami zapalnymi (Ryc. 1d).

Po leczeniu operacyjnym dolegliwości bólowych ustąpiły, nie obserwowano dalszych stanów podgorączkowych, a efektywność leczenia niedokrwistości znacząco się poprawiła. Chory został zakwalifikowany do zabiegu przeszczepienia nerki, który wykonano w 07 listopada 2009 r w Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Pacjent w stanie ogólnym dobrym pozostaje pod kontrolą Poradni Transplantacyjnej Kliniki Nefrologii Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

#### Dyskusja

Opisany przypadek przedstawia trudności diagnostyczne, które mogą się wiązać z wykryciem guzowatego zwapnienia tkanek miękkich u chorego z przewlekłą niewydolnością nerek. Najczęściej zwapnienia takie mają związek z utrzymywaniem się wysokich stężeń w surowicy fosforu i wysokim iloczynem wapniowo-fosforowym. Zwapnienia takie u chorych z oporną na leczenie wtórną nadczynnością przytarczyc ulegają regresji po paratyreoidektomii (2, 8). Obecnie coraz częściej w leczeniu opornej wtórnej nadczynności przytarczyc stosujemy



**Rycina 2**  
 Profile stężeń hemoglobiny we krwi, oraz białka C-reaktywnego i iPTH w surowicy u przed i po zabiegu częściowej paratyreoidektomii (PTx) oraz przed i po usunięciu guza pośladka (Ex).  
 Profiles of blood hemoglobin, serum C-reactive protein and iPTH levels before and after partial parathyroidectomy (PTx), and before and after surgical removal of the buttock tumor (Ex).

kalcymimetyk – cynakalcet. Podobnie jak po zabiegu paratyreoidektomii, podczas leczenia preparatem cynakalcet obserwowano ustępowanie zwapnień tkanek miękkich (1, 10).

Jednak w opisanym przypadku regresja zwapnienia guzowatej zmiany po zabiegu paratyreoidektomii nie miała miejsca, ponieważ podłożem dla powstania zwapnień była łagodna zmiana nowotworowa - naczynek, a nie tylko wcześniej występujące długo-

trwałe zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Po raz pierwszy masywne zwapnienie naczynek zlokalizowanego w mięśniach szkieletowych u osoby z prawidłową czynnością wydalniczą nerek opisano w 1962 roku (11). Patologia ta została opisana wielokrotnie w literaturze w aspekcie trudności diagnostycznych (4, 9). Nie opisano jednak dotychczas przypadku zwapnienia w mięśniach szkieletowych o charakterze

naczynek u chorego z niewydolnością nerek.

Na uwagę zasługuje fakt występowania u tego chorego przewlekłego stanu zapalnego towarzyszącego naczynekowi. Ponadto do nasilenia występującej niedokrwistości przyczyniały się okresowo występujące krwawienia w obrębie naczynek. Związana z tym utrata krwi była niewielka, lecz występujący stan zapalny upośledzał krwiotworzenie m. innymi poprzez zablokowanie wykorzystania żelaza zgromadzonego w organizmie. Potwierdzeniem tej hipotezy jest uzyskana po zabiegu poprawa leczenia niedokrwistości.

Podsumowując: zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforowej nie są jedyną przyczyną występowania guzowatych zwapnień tkanek miękkich u chorych z niewydolnością nerek. Należy o tym pamiętać prowadząc diagnostykę różnicową nawet u chorych ze znaczną hiperfosfatemią i ciężką, oporną na leczenia wtórną nadczynnością przytarczyc.

#### Piśmiennictwo:

1. Aladrén Regidor M.J.: Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2009, 71, 207.
2. Chudek J., Piecha G., Marcinkowski W., i wsp.: Resorpcja masywnych zwapnień tkanek miękkich po subtotalnej paratyreoidektomii u chorego z przewlekłą niewydolnością nerek leczonego powtarzanymi hemodializami. *Nefrol. Dial. Pol.* 2002, 6, 193.
3. Chudek J.: Patofizjologia i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc. w: *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom 3 – 2003.* (red. Wiecek A., Kokot F.). Medycyna Praktyczna, Kraków, 2004, 173.
4. Jiang T.T., Cisa J., Desai P., Present D.: Intramuscular ossified hemangioma. *Skeletal Radiol.* 1995, 24, 538.
5. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013, 3, 1.
6. Kimura K., Saika Y., Otani H. et al.: Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999, 71 (Suppl.), 238.
7. Kuzela D.C., Huffer W.E., Conger J.D. et al.: Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am. J. Pathol.* 1977, 86, 403.
8. Li S-Y., Chuang C-L.: Rapid Resolution of Uremic Tumoral Calcinoses After Parathyroidectomy. *Mayo Clin. Proc.* 2012, 87, 97.
9. Nagira K., Yamamoto T., Marui T., et al.: Ossified intramuscular hemangioma: multimodality imaging findings. *Clin. Imaging.* 2001, 25, 368.
10. Zerbi S., Ruggiero P., Pedrini L.A.: Massive soft tissue calcifications and cinacalcet. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, 1121.
11. Zolotas E.M., Pappis K.Ch.: [Total ossification of a hemangioma of a skeletal muscle]. *Hell Cheirourgike.* 1962, 9, 833.