

Calciphylaxie au cours de l'Insuffisance rénale Chronique : Etude de 3 cas

Hayet Kaaroud, Soumaya Béji*, Inés Souissi, Fethi Ben Hamida, Karim Zouaghi*, Fatma Ben Moussa*, Fethi El Younsi, Ezzedine Abderrahim, Taieb Ben Abdallah, Hédi Ben Maiz, Adel Kheder

Service de Médecine Interne A – Hôpital Charles Nicolle – TUNIS
* Service de Néphrologie – Hôpital La Rabta - TUNIS

H.Kaaroud, S.Béji, I.Souissi, F.Ben Hamida, K.Zouaghi, F.Ben Moussa, F.El Younsi, E.Abderrahim, T.Ben Abdallah, H.Ben Maiz, A.Kheder

H.Kaaroud, S.Béji, I.Souissi, F.Ben Hamida, K.Zouaghi, F.Ben Moussa, F.El Younsi, E.Abderrahim, T.Ben Abdallah, H.Ben Maiz, A.Kheder

Calciphylaxie au cours de l'insuffisance rénale chronique :
Etude de 3 cas

Calciophilaxis in chronic renal failure : 3 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°04) : 261 - 264

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°04) : 261 - 264

R É S U M É

Prérequis : La calciphylaxie est une artériopathie caractérisée par des dépôts phospho calciques dans les parois artériolaires des territoires sous-cutanés responsables de lésions de nécrose ischémique de la peau et des tissus sous cutanés. Elle constitue une complication grave souvent fatale survenant particulièrement chez les patients en insuffisance rénale chronique .

But : Rapporter de nouvelles observations.

Observations : Il s'agit de 2 femmes et un homme âgés en moyenne de 44,3 ans. La néphropathie initiale était une microangiopathie thrombotique dans 1cas, une néphropathie diabétique dans 1cas et une néphropathie interstitielle dans 1 cas . L'hyperphosphorémie et hyperparathyroïdie sont les principaux facteurs de risque chez nos patients . L'évolution fatale chez tous les patients a été précipitée par une corticothérapie dans 2 cas

Conclusion : La connaissance et le traitement des facteurs de risque de la calciophilaxie est essentiel pour diminuer la mortalité chez les urémiques

S U M M A R Y

Background: Calciphylaxis is a small vessel disease responsible for vascular calcification and skin necrosis. It occurs in association with chronic renal failure and has a poor prognosis.

But : Report new cases. We report 3 cases of calciphylaxis occurred in patients with chronic renal failure secondary to interstitial nephritis in 1 case, diabetic nephropathy in 1 case and thrombotic microangiopathy in 1 case.

Cases: They were 2 females and 1 man aged of 44,3 years meanly. Hyperphosphoremia and hyperparathyroidism were the essential risk factors. All patients died by sepsis. This course was precipitating by corticotherapy in 2 cases.

Conclusion: Early recognition and treatment of risk factors is mandatory to reduce mortality in uremic patients with calciphylaxis

M o t s - c l é s

Calciphylaxie - Insuffisance rénale chronique - Hémodialyse - Mortalité.

Key - w o r d s

Calciophilaxis - Chronic renal failure - Haemodialysis - Mortality

الإعتلال الشرياني بسبب مداخل الفسفاط و الكالسيوم في الجدر الشريانية للمناطق تحت الجلد أثناء القصور الكلوي المزمن دراسة لثلاث حالات
الباحثون : كمروب . ح - باجي . س - سويس . ي - بن حميدة . ف - زواغي . ك - بن موسى . ف - اليونس . ف - عبد الرحيم . ع - بن عبد الله . ت - بن ميز . ه - خذر . ع .
الإعتلال الشرياني بسبب مداخل الفسفاط و الكالسيوم في الجدر الشريانية للمناطق تحت الجلد هي إحدى المضاعفات الخطيرة القاتلة عند المرضى المصابين بقصور كلوي مزمن .
تشتمل دراستنا على 3 حالات كان فرط الفسفور في الدم وفرط الدرقية هما المسببان الرئيسيان لهذه الإصابة وكان التطور مميتا خاصة بسبب العلاج القشري عند مريضين .
نستنتج أنه يجب التعرف على أسباب هذه المضاعفة وعلاج مسبباتها لكي نتمكن من الحد من الوفيات عند المرضى المصابين بالقصور الكلوي .
الكلمات الأساسية : قصور كلوي مزمن - تصفية الدم - وفاة

La calciphylaxie est une artériopathie caractérisée par des dépôts phospho calciques dans les parois artériolaires des territoires sous-cutanés responsables de lésions de nécrose ischémiques de la peau et des tissus sous cutanés. Elle constitue une complication grave, qui survient en particulier chez les malades dialysés. Sa pathogénie est multifactorielle et son diagnostic est souvent tardif puisqu'elle est encore méconnue. Son traitement reste décevant et son pronostic est sombre avec une mortalité très élevée.

Nous rapportons trois observations de calciphylaxie et nous revoyons dans la littérature la pathogénie, les caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives de cette complication.

OBSERVATIONS

Observation 1

Madame A.T âgée de 42 ans est suivie depuis 1999 pour une hypertension artérielle et une insuffisance rénale chronique modérée secondaire à un syndrome de Gougerot Jögren avec à l'histologie rénale d'importantes lésions interstitielles et vasculaires et quelques lésions de hyalinose segmentaire et focale.

La malade a été traitée par des corticoïdes à la dose de 0,5 mg/kg/jour avec une dégression progressive sur 3 mois jusqu'à une dose d'entretien de 10 mg/jour. En juillet 2000, elle a été prise en charge en hémodialyse chronique. Trois mois après elle a développé une lésion nodulaire, ulcérée, violacée, nécrosée et douloureuse au niveau de la fesse droite et qui s'étend à la face antérieure des deux cuisses et au cuir chevelu. Par ailleurs, elle avait un amaigrissement de 7 kg en deux mois. À la biologie ; calcémie : 2,31 mmol/l ; phosphorémie : 1,98 mmol/l ; phosphatases alcalines : 107 UI/l ; PTH : 40 pg/ml ; protidémie : 73,5g/l ; albuminémie : 34,2 g/l. Au bilan immunologique, les anticorps anti nucléaires : positifs à 1/100 ; anti DNA ; anti SSA positifs ; complément : normal ; cryoglobulinémie : négative ; anti phospholipides : négatifs et les ANCA : négatifs.

À la radiologie, existaient des calcifications artérielles diffuses. L'examen histologique de la lésion cutanée était en faveur d'une vascularite et la patiente a été mise sous corticoïdes à la dose de 1mg/kg/jour pendant 50 jours.

L'évolution était défavorable avec une sur infection multiple des lésions qui ont été traitées par une antibiothérapie, une excision chirurgicale et des soins locaux. La patiente est décédée en avril 2001 soit 7 mois suite à la survenue des lésions par une septicémie à pyocyanique.

Observation 2

Madame M.K âgée de 48 ans, diabétique depuis 10 ans et hypertendue depuis 2 ans a été hospitalisée en Septembre 2000 pour une insuffisance rénale chronique terminale secondaire à une néphropathie diabétique.

À l'examen, existait une lésion nodulaire érythémato-violacée

douloureuse non prurigineuse au niveau du cadran inféro-externe du sein droit (figure 1).

Figure 1 : lésion nodulaire érythémato-violacée douloureuse au niveau du cadran inféro-externe du sein droit



À la biologie ; Calcémie : 1,8mmol/l ; Phosphorémie: 3,45mmol/l ; Phosphatases alcalines : 208UI/l ; PTH : 310pg/ml ; protidémie: 63g/l ; albuminémie: 29,6g/l .

À la radiologie existaient des calcifications vasculaires diffuses et l'histologie cutanée a conclu à des lésions de nécrose. Le diagnostic de panniculite a été retenu et la malade a été mise sous des corticoïdes à la dose de 0,5 mg/kg/jour pris pendant 25 jours.

L'évolution a été marquée par une extension des lésions au niveau des deux seins, les deux cuisses, les fesses et l'abdomen avec ulcération, nécrose cutanée et surinfection. La malade est décédée en novembre 2000 par un choc septique.

Observation 3

Monsieur D.C âgé de 43 ans, diabétique depuis 7 ans, hypertendu depuis 6 ans, et hémodialysé depuis 4 ans pour une insuffisance rénale chronique terminale en rapport avec une microangiopathie thrombotique diagnostiquée en 1996. Il est hospitalisé en juin 2001 pour des lésions papuleuses, érythémateuses, douloureuses et prurigineuses sur infectées au niveau des jambes. À la biologie ; Calcémie : 1,78mmol/l ; Phosphorémie : 4,07mmol/l ; Phosphatases alcalines : 107UI/l ; PTH : 100pg/ml ; protidémie : 75,3g/l ; albuminémie : 34,2g/l. Les examens radiologiques ont montré des calcifications artérielles diffuses et l'histologie des lésions cutanées non spécifiques. Le diagnostic d'ecthyma a été retenu et le malade a été traité par des antibiotiques. L'évolution a été marquée par

l'extension des lésions au niveau des deux cuisses. Le diagnostic de calciphylaxie a été fait 14 mois plus tard.

Au niveau de la jambe, le malade a eu un traitement chirurgical avec débridement et une auto greffe de la peau qui s'est compliquée d'une infection sévère nécessitant l'amputation mi-cuisse droite six mois après. Il est décédé en mars 2003 dans les suites opératoires par un choc septique à *Acinetobacter Baumannii*.

DISCUSSION

La calciphylaxie a été décrite pour la première fois par Selye en 1962 en se référant à un modèle animal. Depuis, plus de cent cas ont été rapportés chez l'homme [1].

La prévalence de cette complication est de 4,1% dans une série de dialysés avec une incidence annuelle de 1% [2]. Ces chiffres seraient plus importants puisque cette lésion est

le plus souvent sous diagnostiquée. Il s'agit d'une atteinte qui touche les sujets de sexe féminin relativement jeunes avec une moyenne d'âge de 48 ± 16 ans [1,3,4]. La calciphylaxie survient presque exclusivement chez les malades en insuffisance rénale chronique ou en épuration extra rénale avec une prépondérance pour les malades en hémodialyse dont la durée augmente le risque [1,2,4]. Cependant, elle peut survenir après transplantation rénale surtout dans les suites du traitement d'épisode de rejet aigu suggérant ainsi le rôle précipitant et aggravant des corticoïdes sur les lésions de calciphylaxie [1]. L'effet des corticoïdes sur l'apparition ou l'aggravation de la calciphylaxie n'est pas clair, ils stimuleraient in vitro l'AMP cyclique avec une majoration de la réponse à la parathormone et des calcifications vasculaires [5].

La calciphylaxie dont le diagnostic est essentiellement clinique est caractérisée par l'apparition aiguë de lésions cutanées douloureuses, en général symétriques, pouvant entraîner des ulcérations et des escarres. Ces lésions sont distales dans 90 % des cas et proximales dans 44 à 68% des cas touchant le tronc, les fesses, les cuisses et même le pénis [6]. Des localisations extra cutanées au niveau du muscle sous-jacent donnant l'aspect d'une calcinose tumorale sont possibles. [1]

A un stade précoce, les lésions peuvent être confondues avec des lésions de vascularite, de panniculite, d'ecthyma, de cryoglobulinémie, d'embolie de cholestérol ou même de gangrène vasculaire. Dans ce dernier cas, la diminution voire l'abolition des poulx et l'absence de lésions cutanées spécifiques de calciphylaxie rendent le diagnostic de calciphylaxie peu probable. Au stade d'ulcération et de nécrose, le caractère douloureux des lésions, la présence de poulx périphériques et l'absence de neuropathie périphérique constituent des éléments diagnostiques importants.

L'étude anatomo-pathologique peut aider au diagnostic mais elle n'est pas toujours possible car l'atteinte est segmentaire et la biopsie doit être profonde et large.

Dans les formes typiques, il existe des calcifications constituées de dépôts de calcium et de phosphore dans la paroi des artérioles de la peau et des muscles avec une nécrose de la graisse et une infiltration par des cellules inflammatoires [6,7].

À la radiologie peuvent exister des calcifications artérielles diffuses, toutefois, ces calcifications peuvent se voir chez 20% des malades dialysés en dehors de toute calciphylaxie [2]. La pathogénie de cette complication est encore mal élucidée et semble être multifactorielle [1,4].

L'hyperphosphorémie joue un rôle majeur par la stimulation prolongée des cellules de la média des artères qui se différencient en cellules ostéoblastiques et subissent secondairement une minéralisation [8].

L'augmentation du produit phospho-calcique supérieur à $70 \text{ mg}^2/\text{l}^2$ ou $>5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ longtemps considéré comme cause de calcifications métastatiques agirait par l'intermédiaire de l'hyperphosphorémie. L'hyperparathyroïdie est responsable de la diminution de la sortie intra cellulaire de calcium. La vitamine D augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et induit l'expression de protéines à haute affinité pour le calcium. [8].

L'augmentation du pool de Calcium à partir de l'os au cours de l'acidose métabolique ou d'origine iatrogène jouerait un rôle dans la formation de calcifications. [9].

En dehors des anomalies du métabolisme phosphocalcique, d'autres facteurs peuvent intervenir, en effet, les anti vitamine K pourraient bloquer les facteurs inhibiteurs des calcifications, la diminution de l'albuminémie de 1 g/l augmente de 17 fois le risque de calciphylaxie et retarde la cicatrisation des lésions ulcérées favorisant ainsi l'infection [4]. Un amaigrissement supérieur à 10% du poids [4], un état d'hypercoagulabilité secondaire à une diminution de l'activité de la protéine C ou S [9], un traumatisme même minime, un excès de métaux lourds, de fortes doses d'érythropoétine [1,6,7], une prise de glucocorticoïdes et/ou d'immunosuppresseurs sont aussi incriminés dans la pathogénie de cette affection. [2]. Nos cas illustrent nettement le rôle nocif des corticoïdes. Enfin, des études récentes effectuées sur l'animal suggèrent le rôle de micro organismes dans la genèse des calcifications des parties molles.

La prévention de cette complication passe par, un contrôle du bilan phosphocalcique, un diagnostic précoce et l'éviction des corticoïdes [11].

Le traitement palliatif repose sur une antibiothérapie en cas de surinfection et des soins locaux.

Des séances d'hémodialyse quotidiennes semblent pouvoir améliorer les lésions.

Le thiosulfate de sodium ainsi que l'oxygénothérapie hyperbare ont donné de bons résultats sur les calcifications artérielles [11,12]. Le thiosulfate de sodium, par le biais de sa grande solubilité, agit en dissolvant les sels de calcium déjà déposés dans les vaisseaux. Il aurait en plus un pouvoir antioxydant qui permet d'améliorer la fonction endothéliale déjà altérée par les dépôts calciques [13].

Le traitement chirurgical repose sur l'excision du tissu nécrosé, des amputations si nécessaire et la greffe de peau qui a donné de bons résultats chez 3 malades atteints de calciphylaxie [14]. La parathyroïdectomie dont l'indication doit être large si le produit phospho calcique est supérieur à $70 \text{ mg}^2/\text{l}^2$, a permis chez certains cas de guérir de façon spectaculaire les lésions même au stade d'ulcération et une amélioration de la survie des

malades[7,16]. Malgré ces différentes mesures, le pronostic de la maladie est sombre avec un risque de mortalité multiplié par 8 [1]. Ce risque augmente de 21% par année d'épuration extra rénale et par 4 chez le diabétique[4]. La surinfection favorisée par les ulcérations cutanées constitue la principale cause de mortalité qui est de 80% . La mortalité est de 63 à 72% en cas d'atteinte proximale et de 23 à 47% en cas d'atteinte distale [1,17].

Références

1. Dennis H , Eulau D, Tokugawa DA, Mc Guire JS, Kohler S. Five cases of calciphylaxis and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:979-87.
2. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: A prevalence study. *Surgery* 1997;122:1083-90.
3. McAuley K, Devereux F, Walker R. Calciphylaxis in tow non-compliant patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1061-1063.
4. Roe SM, Graham LD, Brock WB, Barker DE . Calciphylaxis: Early recognition and management. *Am Surg*.1994; 2; 81-86.
5. Mori K, Shioi A, Jono S, Nishizawa Y, Morii H. Dexamethasone enhances In vitro vascular calcification by promoting osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2112-2118.
6. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:978-982.
7. Younis N, Sells RA, Desmond A, Helliwell T, Guerin D, Jibani M et al. Painful cutaneous lesions, renal failure and urgent parathyroidectomy. *J Nephrol* 2002; 15: 324-329.
8. Davies MR, Hruska KA . Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 472-9
9. Fournier A. CaCO3 dose and risk of arterial calcification.. *Nephrol DialTransplant* 2001 16:1075.
10. Perez-Mijares R, Guzman-Zamudio JL, Payan-Lopez J, Rodriguez-

CONCLUSION

La calciphylaxie est une complication grave chez l'urémique, de pronostic sombre. Il faut prévenir son apparition en ménageant les facteurs de risque et poser à temps le diagnostic afin d'éviter les thérapeutiques inefficaces voir dangereuses telles que les corticoïdes.

- Fernandez P, Gomez-Fernandez P, Almaraz-Jimenez M. Calciphylaxis in a haemodialysis patient: Functional protein S deficiency?. *Nephrol Dial Transplant* 1996 11:1856-1859.
11. Asmundsson P, Eliasson GJ, Pordarson H. A case of calciphylaxis. *Scand J Urol Nephrol* 1988;22:155-157.
12. Cicone JS., Petronis JB., Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis*, 2004 ; 6: 1104-8.
13. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L et al. Vascular ossification calcificationin metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriopathy: the emerging role of sodium thiosulfate. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 4.
14. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriopathy: a case series. *J Nephrol* 2002; 15(6):676-80
15. Milas M., Bush RL., Lin P, Brown K., Mackay G., Lumsden A et al. Calciphylaxis and nonhealing wounds: the role of the vascular surgeon in a multidisciplinary treatment. *J vasc surg* 2003;37(3): 501-7.
16. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; (60): 324-32.
17. Arch-Ferrer JE, Beenken SW, Rue LW, Bland KI, Diethelm AG. Therapy for calciphylaxis: An outcome analysis. *Surgery* 2003;134:941-5.