

Idiopathische Calcinosis cutis mit ausgedehnten Unterschenkelulzera

Erfolgreiche Therapie mit dem Phosphatsenker Aluminiumchloridhydroxid-Komplex

M. Zutt, Ch. Hallermann, C. Gutgesell, H. P. Bertsch, Ch. Neumann
 Universitätshautklinik Göttingen (Direktorin: Prof. Dr. Christine Neumann)

Schlüsselwörter

Calcinosis cutis, Ulcus cruris, Aluminiumhydroxid

Zusammenfassung

Es wird über eine 51-jährige Patientin mit einer idiopathischen Calcinosis cutis berichtet. Die Krankheit manifestierte sich als chronische, stark schmerzhafte, bizarre konfigurierte und therapieresistente Ulcera crurum beidseits. Die umgebende Haut zeigte blitzfigurenartige Gefäßzeichnungen im Sinne einer Livedo racemosa. Histologisch ließ sich in der mittleren und tiefen Dermis eine okkludierende Vaskulopathie der mittelgroßen und kleinen Gefäße mit massiven Intimaverkalkungen, weiterhin Verkalkungen ohne Gefäßassoziationen in der Subkutis nachweisen. Radiologisch kamen ausgedehnte Weichteilverkalkungen der Unterschenkel zur Darstellung. Pathogenetisch kommt es zur Ablagerung von Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat in Gefäßwänden und im Haut-/Weichteilgewebe mit konsekutiver Nekrose. Grunderkrankungen, die zu einer Calcinosis cutis führen können, wurden bei unserer Patientin bisher nicht gefunden. Wir führten trotz eines nur grenzwertig erhöhten Serumphosphatspiegels eine orale Behandlung mit dem Phosphatsenker Aluminiumchloridhydroxid-Komplex durch. Die Therapie wurde sehr gut vertragen. Es kam bereits nach wenigen Wochen zur guten Wundgrundgranulation, verbunden mit einer signifikanten Besserung der Schmerzsymptomatik. Die Ulzera heilten nach Spalthautdeckung komplikationslos ab. Der vorliegende Fall bestätigt die bereits in Einzelkasuistiken berichtete Wirksamkeit von phosphatsenkenden Medikamenten zur Behandlung der Calcinosis cutis.

Keywords

Calcinosis cutis, leg ulcer, aluminium hydroxide

Summary

We report on a 51-year-old woman with an idiopathic calcinosis cutis. She developed longstanding multiple, extended and very painful ulcers on both lower legs. The ulcerations showed a bizarre configuration surrounded by a livedo racemosa vessel pattern and they were extremely resistant to any therapy. The characteristic histopathological features with occlusion of small and medium-sized blood vessels and massive calcification of the intima, ischemic necrosis and calcifications of subcutaneous fat distant from blood vessels led to the diagnosis. Moreover, we detected multiple calcifications in the soft tissue radiologically. We did not find any underlying cause for the calcinosis cutis. Despite serum phosphate levels in the upper normal range therapy with oral aluminium hydroxide was started. There were no adverse effects from therapy. After 12 weeks the lesions showed continuous improvement accompanied by a significant pain relief. The ulcers healed completely after covering with split thickness skin grafts. This case supports the efficiency of oral phosphate-binding agents in the therapy of calcinosis cutis.

Idiopathic calcinosis cutis with extended leg ulcers. Successful therapy with aluminium hydroxide

Mots clés

Calcinose de la peau, ulcérations, hydroxyde d'aluminium

Résumé

Il s'agit d'une malade âgée de 51 ans présentant une calcinose idiopathique de la peau. La maladie se manifestait par des ulcérations étendues des deux jambes, chroniques, très douloureuses et configurées d'une façon particulière qui s'avéraient résistantes à toute thérapie. En regard des lésions se montraient les dessins des vaisseaux sanguins d'une manière abrupte. À l'examen histologique, on pouvait prouver une vasculopathie occlusive des vaisseaux de petite et moyenne taille avec des calcifications massives de l'intima ainsi que calcifications indépendantes des vaisseaux du tissu cellulaire sous-cutané. L'examen radiographique montrait des scléroses étendues des parties molles des jambes. La pathogenèse relève d'un dépôt de phosphate de calcium et de carbonate de calcium dans les parois vasculaires et dans le tissu de la peau voire des parties molles avec une nécrose consécutive. Jusqu'à présent, la patiente n'avait jamais eu de maladie de base pouvant mener à une calcinose de la peau. Malgré cela nous avions prescrit une thérapie orale avec l'abaisseur de phosphate, l'hydroxyphosphate d'aluminium. La malade supportait très bien ce traitement. Quelques semaines plus tard, se montrait déjà une très bonne granulation des blessures et les douleurs s'étaient améliorées. Après dermatoplastie, les ulcérations cicatrisaient sans complications. Le cas présent confirme l'efficacité déjà mentionnée par d'autres auteurs des abaisseurs de phosphates dans la thérapie de la calcinose de la peau.

Calcinose idiopathique de la peau avec des ulcérations étendues des jambes. Thérapie efficace au hydroxyde d'aluminium

Phlebologie 2002; 31: 50–5

Kasuistik

Eine 51-jährige Patientin stellte sich erstmals in unserer Klinik mit ausgedehnten

Ulzera an beiden Unterschenkeln vor. Der rechte Unterschenkel war stärker betroffen als der linke. Die Hautveränderungen bestanden seit ca. einem Jahr. Auffallend war

eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik, die sowohl in Ruhe als auch während Belastung auftrat und eine hoch dosierte, differenzierte Schmerztherapie mit nichtstero-



Abb. 1 Klinischer Befund vor Therapie



Abb. 2
Röntgenaufnahme des Unterschenkels mit multiplen kleinfleckigen Weichteilverkalkungen

idalen Antiphlogistika und Opiaten erforderte. Unter der klinischen Vorstellung eines Pyoderma gangraenosum war in einer anderen Institution im Vorfeld ein Therapieversuch mit oralen Glukokortikoiden über mehrere Monate (Dosis bis zu 100 mg/Tag) erfolgt. Wegen Wirkungslosigkeit wurde diese Therapie mit oralem Azathioprin in einer Dosis von 100 mg/Tag ebenfalls über mehrere Monate kombiniert. Auch unter diesem Therapieregime kam es zur weiteren Befundprogredienz, sodass die orale immunsuppressive Therapie sukzessive reduziert wurde. Darüber hinaus wurde die Patientin bereits vor Aufnahme in unserer Klinik mit einer stadiengerechten Lokaltherapie und einer konsequenten Kompressionstherapie behandelt. Anamnestische Hinweise für eine venöse Erkrankung fanden sich nicht. Bis auf eine milde arterielle Hypertonie hatte die Patientin keine internistischen Erkrankungen. Sie nahm keine Medikamente ein und es bestand kein Nikotinabusus.

Bei der Erstvorstellung bestanden ausgedehnte, tief reichende, bizarr konfigurierte Ulzera an beiden Unterschenkeln. Die umgebende Haut der Ulzera, die am rechten Bein nahezu den ganzen Unterschenkel und Fußrücken betrafen, wies blitzfigurenartige Gefäßzeichnungen im Sinne einer

Livedo racemosa auf. Teilweise fanden sich narbig abgeheilte Hautbezirke (Abb. 1). Am weiteren Integument zeigte sich kein pathologischer Befund. Die peripheren Fußpulse waren normal palpabel. Klinisch fanden sich keine Hinweise für eine Varikosis oder ein postthrombotisches Syndrom.

Dopplersonographisch, duplexsonographisch sowie phlebographisch fanden sich unauffällige arterielle und venöse Makrogefäße. Auch die MR-Angiographie der Becken- und Beingefäße erbrachte einen Normalbefund.

In Röntgenaufnahmen beider Unterschenkel kamen multiple, kleinflächige Weichteilverkalkungen bis zu 0,3 cm im Durchmesser zur Darstellung. Ebenfalls fanden sich diese Verkalkungen, die der Patientin niemals Beschwerden bereitet hatten und vorher nicht bekannt gewesen waren, in den Weichteilen der Oberarme. Darüber hinaus zeigten sich auch längerstreckige Arterienverkalkungen (Abb. 2).

Mehrere tiefe Biopsien wurden aus den Ulkusrandbereichen sowie aus den periläsionalen Arealen der Livedo racemosa entnommen. Dabei ließ sich histologisch eine okkludierende Vaskulopathie in mittelgroßen und kleinen Gefäßen von Dermis und Subkutis mit massiven Intimaverkalkungen, Mediafibrose sowie Verkalkungen ohne Gefäßassoziationen in der Subkutis sichern (Abb. 3).

Die Labordiagnostik ergab mehrfach grenzwertig erhöhte Serumphosphatkonzentrationen (3,7-4,3 mg/dl; Referenzbereich: 2,1-4,1 mg/dl). Darüber hinaus fanden sich keine pathologischen Befunde, insbesondere weitere Untersuchungen des Kalziumphosphatstoffwechsels (Kalzium, Parathormon, Osteocalcin, alkalische Phosphatase), Thrombophiliediagnostik und Autoantikörperdiagnostik zum Ausschluss einer Autoimmunerkrankung waren unauffällig.

Die charakteristischen histopathologischen Gefäßveränderungen im Zusammenhang mit Weichteilverkalkungen und der Klinik mit ausgeprägter Schmerzsymptomatik führten uns zur Diagnose Calcinos cutis. Diese Diagnose erfordert nachfolgend den Ausschluss möglicher Grundkrankheiten. Mit Ausnahme des o. g. kons-

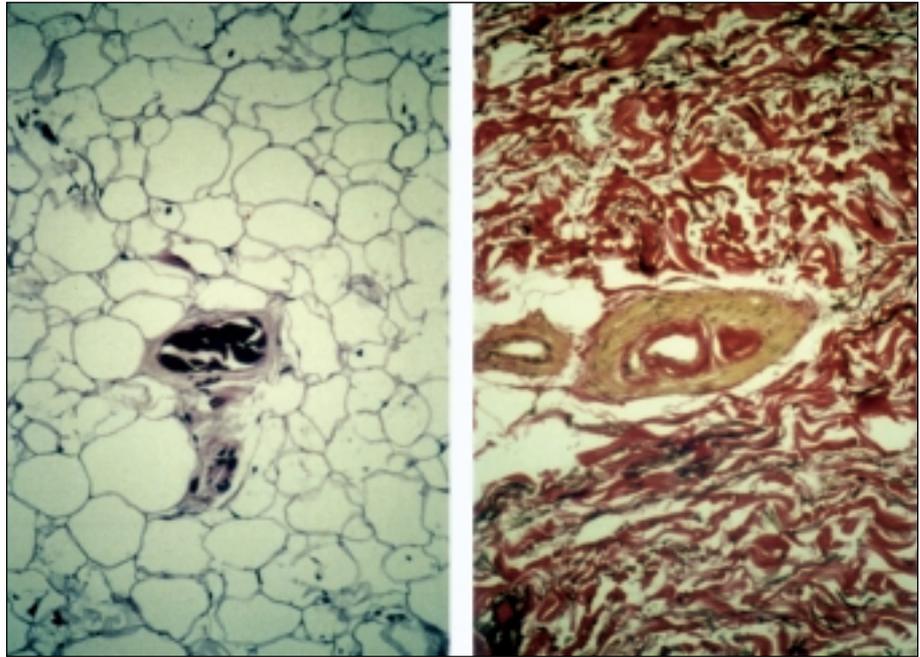


Abb. 3 Okkludierende Vaskulopathie in der Subkutis (HE-Färbung) und Dermis mit Intimaverkalkungen und Mediafibrose eines arteriellen Gefäßes (Elastika-van Gieson-Färbung)

tant grenzwertig erhöhten Serumphosphatwertes, der aus internistischer Sicht nicht als eindeutig pathologisch gewertet wurde, fanden sich bei unserer Patientin keine Hinweise für Störungen des Kalziumphosphathaushalts. Weder ergaben sich Hinweise für einen primären Hyperparathyroidismus noch für eine chronische Nierenerkrankung, die durch eine erniedrigte renale Phosphatclearance zu einem sekundären Hyperparathyroidismus führen kann. Mit einer Calcinos cutis assoziierbare Autoimmunerkrankungen, z. B. Dermatomyositis, systemische Sklerodermie, CREST-Syndrom oder Lupus erythematoses, ließen sich im vorliegenden Fall durch spezifische Diagnostik ausschließen. Darüber hinaus konnten wir keine knochen zerstörenden, kalziumfreisetzenden Prozesse wie Osteomyelitis oder Knochenmetastasen nachweisen.

Bei Aufnahme wurde ein ausführliches mechanisches Wunddebridement durchgeführt. Anschließend behandelten wir mit dem oralen Phosphatsenker Aluminiumchloridhydroxid-Komplex in der empfohlenen Tagesdosis von 4-mal 300 mg. Die Therapie wurde mit subkutan appliziertem



Abb. 4 Klinischer Befund 6 Monate nach Therapiebeginn

Nadroparin-Kalzium als Thromboseprophylaxe und mit oralem Pentoxifyllin kombiniert und sehr gut vertragen. Lokaltherapeutisch kamen zunächst antiseptische Feuchtschläge in Kombination mit einer Kompressionstherapie mit Kurzzugbinden und im weiteren Verlauf Hydrokolloidverbände zum Einsatz. Es zeigte sich bereits nach wenigen Wochen erstmals eine gute Wundgrundgranulation, verbunden mit einer signifikanten Besserung der Schmerzsymptomatik. Zwölf Wochen nach Einnahme von Aluminiumchloridhydroxid-Komplex wurde der Defekt mit Spalthauttransplantaten gedeckt. Die Ulzera heilten komplett ab. Auch nach 6 Monaten Einnahme des Phosphatsenkens in unveränderter Dosis kam es zu keinem Rezidiv (Abb. 4). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bislang nicht beobachtet. Der Serumphosphatwert wurde unter der Einnahme des Phosphatsenkens mehrfach überprüft. Dabei fanden wir eine diskrete Verringerung im Vergleich zu den Befunden vor Therapie (Serumphosphatkonzentration 3,0-3,2 mg/dl; Vorbefunde 3,7-4,3 mg/dl; Referenzbereich: 2,1-4,1 mg/dl). Die Patientin befindet sich weiter in unserer regelmäßigen Nachsorge, um die mögliche Entwicklung einer ursächlichen Grundkrankheit frühzeitig erkennen zu können.

Diskussion

Die relativ seltene Calcinosis cutis geht mit Verkalkungen kleiner oder mittelgroßer Blutgefäße einher. Konsekutiv entstehen Hautnekrosen. Am häufigsten ist die Calcinosis cutis mit einer chronischen, fortgeschrittenen Nierenkrankheit mit sekundärem Hyperparathyroidismus vergesellschaftet. Kommt es bei diesen Patienten mit schwerer, jahrelang andauernder Niereninsuffizienz zu einer perakuten massiven Kalziumfreisetzung und damit Überschwemmung des Körpers mit Kalzium, so spricht man von Calciphylaxie. Darüber hinaus lassen sich auch andere Grundkrankheiten bei Patienten mit Calcinosis cutis finden. Ist pathogenetisch keine Ursache für die verstärkte Kalzifikation der Gefäße zu finden, spricht man von

einer idiopathischen Form der Calcinosis cutis. Bei unserer Patientin ließ sich zur Zeit der Diagnosestellung keine Ursache für die Calcinosis cutis finden. Deshalb gehen wir von einer idiopathischen Form aus.

Die Pathogenese der Calcinosis cutis ist bisher nicht geklärt. Alle Formen münden jedoch in eine gemeinsame pathologische »Endstrecke« mit einer progressiven, heterotopen (extraossären) Ablagerung von Kalziumphosphat und -karbonat in Gefäßwänden vor allem der Haut, der Subkutis und der Weichteilgewebe. Daraus resultieren Intimahyperplasie sowie Mediaverkalkung hauptsächlich arterieller Gefäße und Gefäßverschlüsse mit konsekutiven ischämischen Hautnekrosen. Im Fettgewebe entsteht eine kalzifizierende Pannikulitis. Klinisch zeigen sich extrem schmerzhaft Ulzerationen (8). Die oft zu beobachtende Livedo-racemosa-Gefäßzeichnung der Haut ist zu erklären durch fokale Verlangsamung des Blutstroms durch umschriebene, meist multiple Strömungshindernisse (Gefäßinfarkte durch Verkalkungen) und daraus resultierende Minderoxygenierung (5).

Die Calcinosis cutis wird unterteilt in die dystrophe, metastatische, iatrogene und idiopathische Variante.

Die dystrophe Calcinosis ist die häufigste Unterform. Diese ist assoziiert mit einer großen Anzahl an Grundkrankheiten. Am häufigsten sind Autoimmunkrankheiten wie Sklerodermie, CREST-Syndrom, Dermatomyositis oder Lupus erythematodes. Dabei entstehen millimeter- bis zentimetergroße, kutane, subkutane oder muskuläre Kalkknoten, meist mehrere Jahre nach Beginn der Autoimmunkrankheit. Die Verkalkungen sind ausgesprochen schmerzhaft und können ulzerieren. Ihre Ursachen sind jedoch unklar. Differenzialdiagnostisch sind Hauttumoren, die häufig zur Kalzifikation des peritumoralen Bindegewebes führen, auszuschließen (z. B. Pilomatrixom, Trichilemmalzyste, Granuloma pyogenicum oder Hämangiom). Auch posttraumatische Kalzifikationen im Rahmen von Verbrennungen oder anderen vernarbenden traumatischen Prozessen können auftreten. Ebenso sind Infektionen (z. B. Onchozerkose, Zystizerkose) oder entzündliche Hauterkrankungen (z. B. Panniculitis, Por-

phyria cutanea tarda, Akne) in seltenen Fällen Ursache einer dystrophen Calcinosis cutis (9). Auch ist das Auftreten von Calcinosis cutis im Rahmen einer Akrodermatitis chronica atrophicans seit Jahren bekannt (1). Erst kürzlich wurde ein Fall einer ulzerierenden dystrophen Calcinosis cutis bei einer linearen Morphea beschrieben (10). Bekanntermaßen gibt es auch im Rahmen einer chronisch-venösen Insuffizienz Kalzifikationen der Haut (2). Bei der dystrophen Calcinosis cutis zeigen sich meist keine Störungen im Kalziumphosphathaushalt (9).

Bei der metastatischen Form der Calcinosis cutis liegt ein Defekt im Kalziumphosphathaushalt vor. Dabei ist die Kalzifikation häufig generalisiert, eine Organbeteiligung ist weit verbreitet (Niere, Lunge, Magen, Herz, Augen). Haut und Subkutis werden ebenfalls in Form dolenter, häufig ulzerierter Knoten befallen. Ursachen für den gestörten Kalzium- und Phosphathaushalt sind chronische Niereninsuffizienz mit sekundärem Hyperparathyroidismus, primärer Hyperparathyroidismus, Hypervitaminose mit Vitamin D, knochenstruierende und damit kalziumfreisetzende Prozesse (z. B. Morbus Paget, Sarkoidose, Plasmozytom, Knochenmetastasen, Osteomyelitis) oder erhöhte orale Zufuhr (z. B. Milch-Alkali-Syndrom). Allen diesen Grundkrankheiten ist eine Überschreitung des Löslichkeitsprodukts von Kalziumphosphat im Serum gemeinsam mit Präzipitation und Ablagerung von Kalziumsalzen (Kalziumphosphat und -karbonat) in Weichteilgeweben, Haut und Organen. Dabei können die Werte des Serumphosphats, des Serumkalziums oder beide oberhalb der Referenzbereiche sein (5, 9).

Die iatrogene Variante der Calcinosis cutis ist die Folge bzw. Komplikation einer intravenösen Therapie mit Kalziumchlorid oder Kalziumglukonat (9). Als idiopathische Form der Calcinosis cutis wird die Form bezeichnet, bei der keine zu Grunde liegenden Störungen im Kalziumphosphathaushalt oder andere der genannten Krankheiten gefunden werden (9).

Differenzialdiagnostisch zur Calcinosis cutis ist an Ulzera mit venöser und arterieller Makroangiopathie zu denken. Cholesterinembolie, Pyoderma gangraenosum,

rheumatische Vaskulitiden, Phlebolithen, Erythema nodosum sowie Erythema induratum sollten ausgeschlossen werden (5).

Die Therapie der Calcinosis cutis besteht in der Behandlung der Grundkrankheit. Dabei sollte zusätzlich eine kalzium- und phosphatarme Diät eingehalten werden. Ggf. kann die operative Resektion der Nebenschilddrüse einen günstigen Effekt haben. Bei ausgeprägter Verkalkung insbesondere an den Extremitäten kann die Therapie der letzten Wahl eine Amputation sein (5).

In Einzelfallberichten wird über den erfolgreichen Einsatz oraler phosphatsenkender Medikamente berichtet. Obwohl der Serumspiegel für Phosphat bei unserer Patientin lediglich hochnormal war, therapierten wir mit Aluminiumchloridhydroxid-Komplex in der empfohlenen Tagesdosis von 4-mal 300 mg oral. Mehrere Autoren berichten über gute Wirksamkeit und exzellente Verträglichkeit von Aluminiumhydroxid bei Calcinosis cutis. Nakagawa et al. sowie Wang et al. zeigten jeweils bei einem Patienten mit Calcinosis cutis im Zusammenhang mit Dermatomyositis nach wenigen Monaten Einnahme von Aluminiumhydroxid deutliche Hautbefundbesserung mit Rückgang der Kalzifikationen (7, 11). Auch Mastruserio et al. konnten bei einer Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom, ausgeprägter Knochenmetastasierung und Calciphylaxie mit multiplen, schmerzhaften Knoten und Plaques bei normwertigen Kalzium- und -phosphatparametern des Serums einen Therapieerfolg mit Aluminiumhydroxid erzielen (6).

Aluminiumhydroxid wird in der Nephrologie seit langer Zeit zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen können Obstipation bis hin zum Ileus sowie Aluminiumeinlagerungen in Nerven und Knochen sein. Äußerst selten wurde bei extrem hohen Dosen und jahrelanger Anwendung Osteomalazie durch Phosphatverarmung beschrieben (3). Aluminiumhydroxid bindet Phosphat aus der Nahrung im Magen sowie Phosphat aus dem Blut im Darmlumen und führt dadurch zu Ausscheidung des Phosphats als Aluminiumphosphat mit dem Stuhl. Insgesamt

wird somit die Phosphatbelastung des Organismus verringert (4). Auch im vorliegenden Fall fanden wir nach wenigen Wochen Einnahme des Phosphatsenkens eine leichte Reduktion der Serumphosphatkonzentration, obwohl der Ausgangswert vor Beginn der Therapie nur grenzwertig erhöht war. Letztlich ist aber der exakte Wirkmechanismus von Aluminiumhydroxid in der Behandlung der Calcinosis cutis bei nahezu oder völlig normwertigen Serumphosphatwerten unklar. Die Ulzera unserer Patientin heilten unter der Therapie vollständig und mittlerweile über fast ein Jahr rezidivfrei ab. Sie nimmt weiter den oralen Phosphatsenker in unveränderter Dosierung ein und entwickelt keine Nebenwirkungen. Der vorliegende Fall bestätigt somit die bereits in anderen Einzelmitteilungen berichtete Wirksamkeit und gute Verträglichkeit oraler Phosphatsenker in der Behandlung der Calcinosis cutis.

Die Calcinosis cutis ist eine mögliche gemeinsame »Endstrecke« zahlreicher, häufig schwer wiegender Krankheiten. Sie ist eine seltene, aber wichtige Differenzialdiagnose des Ulcus cruris. Klinisch besteht Ähnlichkeit mit anderen Vaskulopathien, z. B. Antiphospholipidsyndrom, okkludierenden Vaskulopathien anderer Genese oder primären Vaskulitiden. Die therapeutischen Ansätze sind jedoch unterschiedlich. Deshalb sollte jeder phlebologisch tätige Mediziner diese Krankheit in seine differenzialdiagnostischen Erwägungen einbeziehen.

Literatur

1. Black MM, Gawkrödger DJ, Seymour CA, Weismann K. Metabolic and nutritional disorders. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Textbook of Dermatology*. Blackwell Science 6th ed. 2663.
2. Chave TA, Varma S, Knight AG. Dystrophic calcinosis cutis in venous ulcers: a cause of treatment failure. *Br J Dermatol* 2001; 145: 364-5.
3. Dent CE, Winter CS. Osteomalacia due to phosphate depletion from excessive aluminium hydroxide ingestion. *Br Med J* 1972; 77: 741-5.
4. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg). *Pharmakologie und Toxikologie*. Mannheim: BI-Wissenschaftsverlag 1992; 475.
5. Fritsch P (Hrsg). *Dermatologie und Venerologie; Lehrbuch und Atlas*. Berlin: Springer 1998; 407-8.
6. Mastruserio DN, Nguyen EQ, Nielsen T, Hessel A, Pellegrini AE. Calciphylaxis associated with

- metastatic breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 295-8.
7. Nakagawa T, Takaiwa T. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis responsive to aluminium hydroxide treatment. *J Dermatol* 1993; 20: 558-60.
8. Schwarz G, Laukhuf F, Bittinger F, Knop J, Saloga J. Kalziphylaxie: Ischämische Hautnekrosen bei terminaler Niereninsuffizienz. *Hautarzt* 2000; 51: 36-40.
9. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 693-706.
10. Vereecken P, Stallenberg B, Tas S, de Dobbeler G, Heenen M. Ulcerated dystrophic calcinosis cutis secondary to localised linear scleroderma. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 593-4.
11. Wang WJ, Lo WL, Wong CK. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminium hydroxide therapy. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1721-2.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Markus Zutt
Universitätsklinik Göttingen
Von-Siebold-Straße 3
37075 Göttingen
Tel. 05 51/39 64 10
E-Mail: mzott@gwdg.de, mzott@web.de