

# Závažné případy kožních ulcerací

MUDr. Jana Čechovičová, MUDr. Lubomír Drlík

Dermatovenerologické oddělení, Šumperská nemocnice, a. s.

Kalcifylaxe je charakterizována ischemickými kožními ulceracemi a vysokou mortalitou. Ve většině případů vzniká jako komplikace renální insuficience. Pyoderma gangrenosum se řadí k neutrofilním dermatózám a bývá asociována se systémovými onemocněními. Autoři uvádějí dva případy těchto závažných kožních ulcerací, jejich klinický a histologický obraz, možnosti diagnostiky a terapie.

**Klíčová slova:** kalcifylaxe, hemodialýza, pyoderma gangrenosum.

## Severe case of ulcerative skin lesions

Calciphylaxis is characterized by ischemic ulcerative skin lesions and high mortality. It develops as a complication of renal insufficiency in many cases. Pyoderma gangrenosum belongs to neutrophilic dermatosis and it's associated with systemic diseases. Authors report two cases of these serious ulcerative skin lesions, their clinical and histological features, diagnostic and therapy possibilities.

**Key words:** calciphylaxis, hemodialysis, pyoderma gangrenosum.

Dermatol. praxi 2013; 7(4): 180–182

## Úvod

Kalcifylaxe je vzácné onemocnění s narůstající incidencí a nepříznivou prognózou. Častější výskyt je u žen, a to zejména po 6. dekádě života. Kalcifikace střední části stěny malých podkožních cév způsobuje ischemii a bolestivé ulcerace kůže, podkoží, v závažnějších případech postihuje i svaly a vnitřní orgány. Ve většině případů vzniká jako komplikace u dialyzovaných při renální insuficienci. K dalším rizikovým faktorům patří obezita, diabetes mellitus, onemocnění jater, hypoalbuminémie, užívání warfarinu, deficit proteinu C a S, podávání solí vápníku a analogů vitamínu D, kortikosteroidní a imunosupresivní terapie (1, 2).

Pyoderma gangrenosum (PG) patří mezi neutrofilní dermatózy. Typické jsou rekurentní kožní ulcerace s mukopurulentním nebo hemoragickým exsudátem a podminovanými lividními okraji. Nejčastěji bývá postižena pretibiální oblast. Průběh onemocnění může být mírný nebo závažný, chronický i relabující. Častá je asociace s Crohnovou chorobou či ulcerózní kolitidou, artritidou, myeloproliferativními a jinými maligními onemocněními. Incidence je vyšší u žen, a to mezi 20. a 50. rokem života (3, 4, 5).

## Popis případů

### Kazuistika 1

83letá žena byla v lednu 2013 hospitalizována na našem dermatovenerologickém oddělení pro ulcerace na bérkách a levé ruce trvající od podzimu 2012. Dle pacientky vznikly kožní projevy na bérkách spontánně, do ruky se uhodila. Před hospitalizací byla

několik týdnů ošetřována na chirurgické a dermatologické ambulanci. Osobní anamnéza zahrnovala chronickou renální insuficienci při diabetické nefropatii (hemodialyzována 3 roky 3 krát týdně), sekundární anémii, hyperparatyreózu, diabetes mellitus 2. typu od roku 1972, ischemickou chorobu srdeční, fibrilaci síní. V rodinné anamnéze udávala bérčové ulcerace u matky a syna, trombózu u matky. Alergiemi netrpěla, nekuřačka, bydlela sama v penzionu. Pacientka trvale užívala kalcitriol, derivát sulfonyleurey 2. generace, acidum folicum, acidum acetylsalicylicum. V roce 2011 byla provedena totální extirpace útvaru na levé tváři, histologicky potvrzen spinaliom. Objektivně byly popsány na levém bérce dorzomediálně rozsáhlé vícečetné ulcerace se žlutě povleklou spodinou, na pravém bérce rovněž rozsáhlý vřed přes polovinu bérce, v centru s nekrózou, v horním pólu tuhá skvrnitá fialová ložiska charakteru livedo racemosa (obrázek 1). Na dorzu levé ruky se nacházely dvě hluboké ulcerace – první sahající do 3. meziprstí a přecházející i na proximální články prstů, druhá menší mediálně (obrázek 2). Dále xeróza kůže po celém těle, bez onkologické suspekce, funkční arterio – venózní (A-V) shunt na levé horní končetině. Subjektivně pacientka udávala bolesti v místech ulcerací. Provedené laboratorní odběry ukázaly elevaci renálních parametrů – urea 9,3 mmol/l (norma 3,2–7,6), kreatinin 286 μmol/l (norma 50–90), kyselina močová 188 μmol/l (norma 155–350), kalium 5,3 mmol/l (norma 3,6–4,6), kalcium v séru 2,16 mmol/l (norma u dialyzovaných 2,2–2,5), fosfor v séru 2,43 mmol/l (norma u dialyzovaných 1,1–1,8), parathormon 314 pg/ml (norma u dialyzovaných 150–300), C – reaktivní pro-

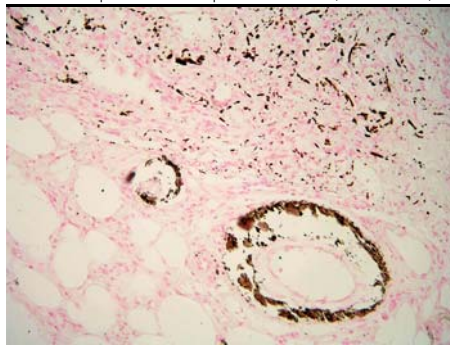
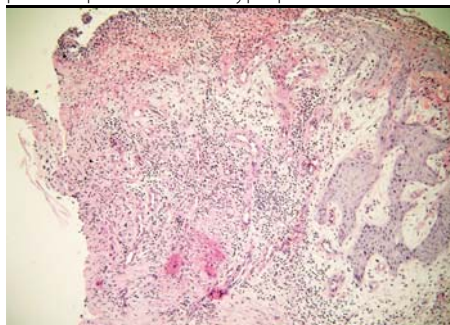
**Obrázek 1.** Klinický obraz kalcifylaxe – rozsáhlé ulcerace pravého bérce, v horním pólu tuhá skvrnitá fialová ložiska charakteru livedo racemosa



**Obrázek 2.** Klinický obraz kalcifylaxe – ulcerace na dorzu levé ruky



tein 116 mg/l (norma 0–10). V krevním obraze byl zvýšen celkový počet leukocytů  $19,1 \times 10^9/l$  (norma 4–10), snížené množství erytrocytů  $3,21 \times 10^{12/l}$  (norma 3,8–5,2), nižší hodnota hemoglobinu 97 g/l (norma 120–160), elevace počtu trombocytů  $512 \times 10^9/l$  (norma 150–400). Na rentgenových snímcích levé ruky a bérce byly popsány aterosklerotické změny tepen, kalcifikace v okolí patelly vpravo, další suspektní v zákolenní, kalcifikace digitálních tepen (obrázek 3). Na doporučení diabetologa se perorální antidiabetika nahradila

**Obrázek 3.** Rtg nohou – kalcifikace digitálních tepen**Obrázek 4.** Histologický nález kalcifylaxe – depozita kalcia ve stěně cév, imbibice kolagenních snopců kalciumem v přilehlém septu subcutis (von Kossa)**Obrázek 5.** Klinický obraz – pyoderma gangrenosum bérce**Obrázek 6.** Histologický nález PG – v levém horním rohu okraj vředu, pod ním zóna granulační tkáně, hlouběji v dolní polovině koria jizvení, vpravo nepravidelná hyperplázie epidermis charakteru pseudoepiteliomatózní hyperplázie

inzulinoterapií, opakovaně byl sledován glykemický profil. Pro nehojící se ulcerace s atypickou lokalitou (dorzum ruky) a pro progresi lokálního nálezu bylo vysloveno podezření na kalcifylaxi, provedena probatorní excize a materiál odeslán k histologickému vyšetření. Histopatologické vyšetření z ulcerace na dorzu levé ruky prokázalo trombotozovanou arterii, která mohla být zdrojem hypoxické ulcerace. Nález na levém bérce histologicky odpovídal kalcifylaxi – edém koria, infiltráty polynukleárů s lymfocyty a extravazálními erytrocyty, v subcutis popsáno několik cév, jejichž stěna i okolní korium byly prostoupeny depozity kalcia (obrázek 4). Ordinována celková léčba amoxicilinem a kyselinou klavulanovou 2krát denně (12 dní), analgetická terapie. Lokální léčba natrii hyaluronas (0,2 %) a sulfadiazinum argentum (1 %) v krému, měkká zinková pasta na okolí ulcerací, elastická bandáž dolních končetin. Opakovaně prováděna nekrektomie na našem dermatochirurgickém sálku, později i ve spolupráci s chirurgem. Stav konzultován s nefrologem, doporučen přechod na hemodiafiltraci 6krát týdně a subkutánní aplikace nadroparinum calcicum 1krát denně dle hmotnosti pacientky. Po mechanickém vyčištění a při časté dialýze se defekty dosti dobře hojily, ale nebyli jsme schopni zabránit vzniku nových nekrotických ložisek. Po propuštění převazy zajištěny denně Charitou, pravidelné kontroly v naší ambulanci. Pro progresi lokálního nálezu, zejména na levé ruce, byla pacientka rehospitalizována do 2 týdnů. Levá ruka byla silně ohrožena s hrozcí amputací minimálně IV. prstu, stav posouzen chirurgem – A-V shunt se pravděpodobně podílel na ischemii akra spolu s diabetickou mikroangiopatií. Bylo doporučeno obrátit se na plastického chirurga, vzhledem k celkově špatnému stavu, vetché fyzické konstituci a základnímu onemocnění nemělo význam pokoušet se o hypotetickou riskantní záchranu prstu, navržena radiofrekvenční sympatektomie, nebyla však splněna indikační kritéria k výkonu. Nadále zvolen konzervativní postup, opakovaně prováděny nekrektomie spolu se zavedenou lokální terapií, nově na ulceraci levé ruky aplikován sterilní viskózní roztok hyaluronátu sodného s uspokojivým efektem. Pro krvácení z A-V shuntu podána dvakrát transfúze krve, průběh bez komplikací. Po přeložení pacientky na ošetřovatelský úsek však lokální nález i přes poskytovanou péči progredoval, pacientka za tři týdny od překlady z kožního oddělení zemřela.

## Kazuistika 2

56letá žena byla rovněž v lednu 2013 hospitalizována na našem lůžkovém kožním oddělení pro již dříve histologicky diagnostikované pyoderma gangrenosum spádovým dermatologem. V anamnéza udávala kongenitální adrenální hyperplazii při blokádě 17 – hydroxylázy bez solné poruchy, v červnu 2007 podstoupila levostrannou adrenalectomii (histologicky myelolipom). Rodinná anamnéza byla negativní. Alergie neudávala, bydlela sama, exkuřačka od listopadu 2012, dříve kouřila 1–2 cigarety za den, alkohol pila příležitostně. Trvalá medikace zahrnovala prednison, sulfasalazin, v topické terapii tetracyklinovou mast. Na levém bérce se nacházela semicirkulární ulcerace s nepostiženou mediální stranou do velikosti asi 15 × 14 centimetrů, zápachající, se žlutě povleklou spodinou, centrálně ostrůvky granulací, epitelizace z okrajů (obrázek 5). Na dorzu pravé ruky byl tuber asi 3 centimetry v průměru, na pravé straně jazyka drobná eroze do velikosti 1 centimetru. Na dolních končetinách a bocích trupu pozorovány četné jizvy po zhojených defektech při pyoderma gangrenosum. V krevním obrazu byl zvýšen celkový počet leukocytů  $21,2 \times 10^9/l$ , při biochemickém vyšetření byla zachycena vyšší hodnota glykémie 8,9 mmol/l (norma 3,6–5,6), kreatininu 130  $\mu\text{mol/l}$ , kalia 5,7 mmol/l. Dále vyšetřeny hormony štítné žlázy, protilátky proti tyreoglobulinu, revmatoidní faktor, onkomarkery CEA a CA 19–9, ENA, ANCA, beta 2-mikroglobulin – vše v mezích normy. Elektroforéza bílkovin prokázala mírnou elevaci alfa 1-globulinu. Rentgenové vyšetření srdce, plic a levého bérce neprokázalo patologii. Nález při koloskopii byl normální. Z ložiska na bérce byla provedena probatorní excize k ověření diagnózy. Dle histologického vyšetření se jednalo o necharakteristický vřed kůže, etiologie z nálezu nevyplývala (v okraji vředu mírně akantotická spongiotická epidermis s hyperkeratózou prostoupenou polynukleáry, v kriu fibrotizace a nepříliš velké infiltráty lymfocytů s příměsí polynukleárů) (obrázek 6). Medikovala prednison 50 mg pro die, poté dávka snížena na 40 mg pro die, omeprazol 20 mg pro die, sulfasalazin 500 mg 2krát denně, kalcium s vitaminem D, amoxicilin s kyselinou klavulanovou 1 g 2krát denně, analgetika. Lokálně kalciumalginate se stříbrem do ulcerací, do okolí měkká zinková pasta. Terapie s výborným efektem, po propuštění zahájena léčba cyklosporinem A v dávce 3 mg/kg/den, bylo doporučeno dále snižovat

dávku celkově podávaných kortikosteroidů až do jejich úplného vysazení. Následovaly pravidelné kontroly v naší ambulanci, fotodokumentace aktuálního stavu. Projevy zhojeny jizvou, doplněna gastroskopie a ultrazvuk břicha – bez prokázané patologie, laboratorní odběry v mezích normy.

## Diskuze

Kalcifylaxe bývá v literatuře označována rovněž jako syndrom uremické gangrény. Patogeneze je spojována se změnami molekulárního a cytochemického systému regulujícího kostní metabolismus. Počáteční léze začínají jako bolestivé síťovité nebo hvězdovité plaky charakteru livedo reticularis měnící se postupně v hemoragické infiltráty, puchýře až nekrotické vředy s lividními okraji. Typické lokality postižení jsou břicho, stehna, boky, hýždě, prsy, bérce. (3) Ulcerace mohou být i akrálně například na penisu či jazyku. V některých případech jsou postiženy i svaly a vnitřní orgány. Závažnou komplikací je bakteriální infekce až sepse. Diferenciálně diagnosticky je třeba pomýšlet na panikulitidy, kumarinové nekrózy, primární hyperoxaluri, necrobiosis lipoidica, metastatické kalcifikace, pyoderma gangrenosum, cholesterolové embolizace, periferní aterosklerózu, sklerodermii, diseminovanou intravaskulární koagulopatii, kryoglobulinemii. Terapie zahrnuje navýšení frekvence hemodialýzy (až 5 krát týdně), úpravu metabolických poruch – nízkofosfátová dieta, nekalciové vazače fosfátů (sevelamer, lanthan), kalcimimetika (cinacalcet), paratyreoidektomie u závažné sekundární hyperparatyreózy, bisfosfonáty (pamidronát), thiosulfát sodný (zvyšuje rozpustnost depozit kalcia). Hyperbarická oxygenoterapie se ukazuje jako prospěšná v terapii ulcerací a zmírnění bolestivosti lézí. Prognóza tohoto onemocnění je ve většině případů velmi špatná.

U pyoderma gangrenosum rozlišujeme několik klinických variant. Nejčastější je klasická ulcerózní forma tvořící solitární nebo mnohočetné léze vznikající spontánně nebo i následkem minimálního poranění nejprve jako

pustula nebo hrbol s pustulami, které se nekroticky rozpadají a přecházejí v silně bolestivé ulcerace s navalitými lividními podminovanými okraji. Po zhojení se tvoří atrofické kribriformní jizvy. Tato forma bývá asociována s nespecifickými střevními záněty, artritidou, monoklonální gamapatií, interními malignitami. Mezi atypické formy PG se řadí pustulózní, bulózní a forma postihující horní končetiny, trup a obličej. Další formy jsou superficiální, peristomální (při onemocnění střevo). PAPA syndrom je označení pro pyogenní artritidu, PG a akné. Pyostomatitis vegetans postihuje ústní sliznici a bývá asociováno hlavně s aktivní ulcerózní kolitidou. (3) V etiologii a patogenезi onemocnění hraje roli možná zkřížená reaktivita mezi bakteriálními a kožními antigeny, kouření, elevace interleukinu – 8 v krvi a ve fibroblastech z ulcerací (6). Dále se zde uplatňuje mechanismus pathergie, kdy nové léze vznikají po minimálním traumatu. PG může být rovněž indukováno léky, například po užití thiouracilu. V diferenciální diagnostice je nutno vyloučit infekce, tumory (spinaliom, kožní T – buněčný lymfom), Sweetův syndrom (případně koexistenci obou chorob), vaskulární a systémová onemocnění, panikulitidy, artefakty, kokainové ulcerace. U začínajícího nebo mírného postižení se uplatňuje lokální terapie vlhkým krytím, antimikrobiální terapie, kortikosteroidy, kalcineurinové inhibitory, platelet – derived growth factor. U závažnějších forem se nejčastěji přistupuje k systémové kortikosteroidní terapii samostatně, popřípadě v kombinaci s imunosupresivní terapií. Inhibitory TNF alfa, intravenózní imunoglobuliny, hyperbarická komora, radioterapie a plazmaferéza mohou být rovněž terapií volby. Agresivní chirurgický debridement se pro riziko exacerbace onemocnění nedoporučuje.

## Závěr

Diferenciální diagnostika kožních ulcerací je obtížná, často správnou diagnózu potvrdí až histologické vyšetření. U pacientky s kalcifylaxí nebylo možno i přes adekvátní terapii a poskytnutou péči zabránit progresi onemocnění a infaustnímu konci. Shoda okolností, že takto

vcelku málo obvyklé a závažné případy byly hospitalizovány na našem oddělení ve stejné době.

*Poděkování doc. Pockovi, CSc.*

*za histologické nálezy a zaslání jejich obrazové dokumentace k oběma případům.*

## Literatura

1. Somach SC. Calciphylaxis (calcific uremic arteriolopathy). In: Morgan MB, Smoller BR, Somach SC. *Deadly Dermatologic Diseases. Clinicopathologic Atlas and Text*. New York: Springer, 2007: 167–172.
2. Weenig RH, Sewell LD, Davis MPD, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 569–579.
3. Burns T, Breathnach S, Cox N, et al. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8<sup>th</sup> edition, Wiley – Blackwell, Singapore, 2012, p. 4 9.47–49.48, 50.64–50.74, ISBN 978-1-4051-6169-5.
4. Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 19.
5. Jackson JM, Callen JP. Pyoderma gangrenosum: an expert commentary. *Expert Rev Dermatol* 2006; 1: 391–400.
6. Oka M. Pyoderma gangrenosum and interleukin-8. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1279–1281.
7. Rifkin BS, Perazella MA. Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis). *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 9.
8. Horáková M, Pock L, Bureš I, et al. Kalcifylaxe s kožními ulceracemi – popis případu. *Čes. – slov. Derm* 2012; 87(3): 98–101.
9. Callen JP. Neutrophilic dermatoses. *Dermatol Clin* 2002; 20: 409–419.
10. Santos M, Talhari C, Rabelo RF, et al. Pyoderma gangrenosum: a clinical manifestation of difficult diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1): 153–156.
11. Kosari P, Feldman SR. Letter: Treatment-resistant pyoderma gangrenosum. *Dermatol Online J*. 2012; 18(4): 8.
12. Powell FC, Su WPD. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 395–409.
13. Weenig RH, Davis MPD, Dahl PR, Su WPD. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002; 347: 1412–1418.
14. Pastor N, Betloch I, Pascua JC, et al. Pyoderma gangrenosum treated with anti – TNF alpha therapy (etanercept). *Clin Exp Dermatol* 2005; 31: 152–153.

*Článek přijat redakcí: 28. 8. 2013*

*Článek přijat k publikaci: 13. 11. 2013*

## MUDr. Jana Čechovičová

*Dermatovenerologické oddělení,  
Šumperská nemocnice, a. s.  
Nerudova 41, 787 01 Šumperk  
jana.cechovicova@seznam.cz*

