



Calciphylaxis: de huidige stand van zaken

N.T. Hilhorst¹, S. Segaert²

Calciphylaxis, ook wel *calcific uremic arteriopathy* (CUA) genoemd, is een zeldzame maar levensbedreigende aandoening die vooral voorkomt bij mensen met terminaal nierlijden. De exacte incidentie en prevalentie zijn niet bekend vanwege de zeldzaamheid en vaak ook de miskennis van de ziekte. De incidentie wordt geschat op 1% tot 5% bij patiënten met terminaal nierlijden, [1,2] maar anderen melden een prevalentie van ongeveer 4% bij dialysepatiënten. [3,4] Naar onze mening is deze schatting te hoog en dit wordt bevestigd door andere publicaties die de prevalentie schatten op < 1% bij dialysepatiënten. [5]

In het laatste decennium zien we een stijging van de incidentie van calciphylaxis. [2,4] Of deze stijging te wijten is aan iatrogene oorzaken (bijvoorbeeld door het toenemende gebruik van calciumrijke fosfaatbinders) of door een betere detectie van de ziekte is niet bekend. Daarnaast wordt ze gezien bij tal van andere aandoeningen. Uit een systematische review van Nigwekar et al. bleek dat non-uremic calciphylaxis het meest voorkwam bij primaire hyperparathyreoïdie, maligniteiten, systeemziekten (zoals systemische lupus erythematosus, antifosfolipidensyndroom en reumatoïde artritis) en levercirrose. [4] De oude naam *calcific uremic arteriopathy* (CUA) wordt dan ook liever niet meer gebruikt.

De aandoening kan op elke leeftijd voorkomen, maar de piekincidentie is vooral rond de vijfde decade. [6] De mortaliteit na diagnose is rond 60-80% na 1 jaar. [2,6,7] De meest voorkomende doodsoorzaken zijn sepsis en orgaanfalen. [1,7,8] De aandoening komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen met een ratio van 3:1. [1]

Calciphylaxis wordt met tal van andere aandoeningen geassocieerd. De belangrijkste worden weergegeven in tabel 1. Daarnaast staan de risico- en uitlokkende factoren weergegeven. We zullen deze begrippen verder kort uitlichten; risicofactoren spelen een rol bij de pathogenese van calciphylaxis terwijl uitlokkende factoren eerder een rol spelen bij het uitlokken van letsels bij personen die al calciphylaxis hebben.

KLINIEK

Calciphylaxis is een aandoening die vooral, maar niet uitsluitend, voorkomt bij mensen met terminaal nierlijden. Het gaat meestal om patiënten met meerdere risicofactoren. We zien vooral cutane aantasting, maar soms ook systemische aantasting.

De cutane aantasting gaat gepaard met huidnecrose.

Voorafgaand aan deze necrose is de kliniek heel divers. Er kunnen ecchymosen, lividekleurige dermale plaques, subcutane noduli, erytheem en livedo reticularis/racemosa ontstaan. Enkele keren gaat dit gepaard met pruritus. [9,10] Deze letsels evolueren naar gebieden van necrose en eschar. Soms wordt

Tabel 1. Geassocieerde aandoeningen, risico- en uitlokkende factoren.

Geassocieerde aandoeningen, risico- en uitlokkende factoren

Geassocieerde aandoeningen

- Terminaal nierlijden [4,6,20]
- Post-niertransplantatiepatiënten (zelfs met normale nierfunctie) [4]
- Primaire hyperparathyreoïdie [4,5]
- Systeemziekten [1,2,4,6]
- Levercirrose (alcoholische) [1,6,20]
- Maligniteiten (multipole myeloom, lymfoom) [1,4]
- Diabetes mellitus [2,6]
- Morbus Crohn [4,9]
- POEMS-syndroom [1,17]

Risicofactoren

- Vrouwelijk geslacht [1-3]
- Diabetes mellitus [2,6]
- Hyperfosfatemie [2,3]
- Obesitas [2,6,20]
- Chronische nierziekte [4,6]
- ↑ PTH [4,20]
- Kaukasische ras [3,4]
- Hypo-albuminemie [2,6]
- ↑ Alkalische fosfatase [3]
- Coumarine derivatengebruik (meest beschreven bij warfarine) [2,20]
- Calciumrijke fosfaatbindersgebruik [20]
- Hypervitaminose D [5,20]
- Corticosteroiden [4,7]
- Proteïne C- en S-deficiëntie [6,7]

Uitlokkende factoren

- Lokale traumata [4,5]
- Hypervitaminose D [5,20]
- Corticosteroiden [4,7]
- Immunosuppressiva [7,9]
- Coumarine derivatengebruik (meest beschreven bij warfarine) [2,20]
- Extreem gewichtsverlies [4,20]

¹ PhD student, Dermatologic Research Unit, UZ Gent

² Dermatoloog/consulent, Bonheiden



Figuur 1. De verschillende stadia in de kliniek van calciphylaxis (foto's © KWS-UZ Leuven).

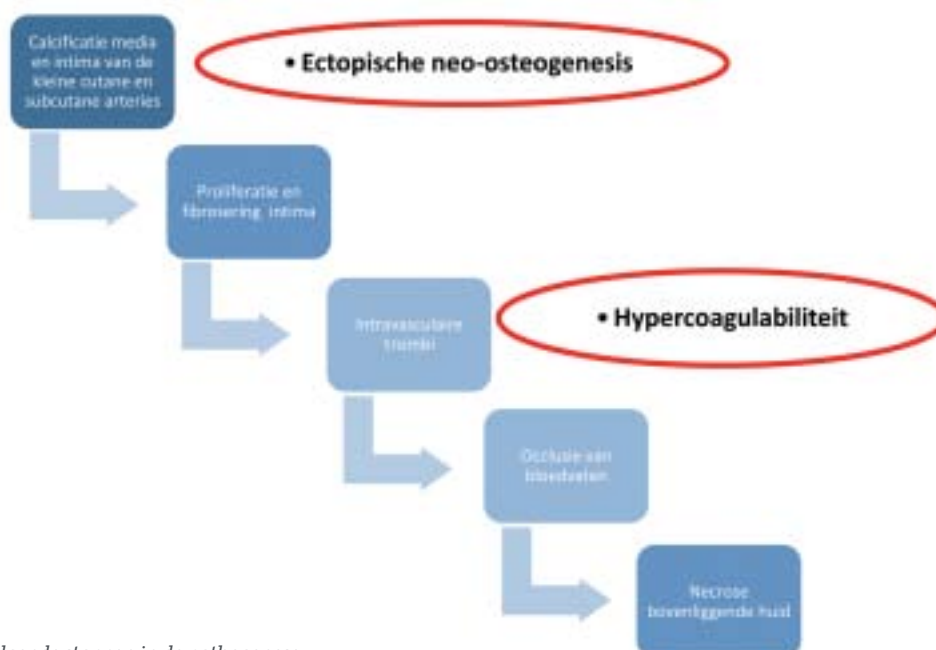
dit nog voorafgegaan door hemorrhagische bullae. [2,8] Uiteindelijk ontstaan uitgeponste stervormige ulcera (figuur 1). Er treedt vooral aantasting op van de adiporijke gebieden zoals die van het abdomen en de onderste ledematen. [2,6] De meest voorkomende lokalisaties zijn; de onderste ledematen, gevolgd door de romp en billen. [8] Aantasting van het gelaat en de bovenste ledematen komt zelden voor. [7] Acrale en distale letsels (onderbenen) hebben een betere prognose dan de proximale (romp, dijbenen, billen) en genitale vormen. [1,7,11] De letsels zijn meestal, na verloop van tijd, bilateraal en symmetrisch. De letsels zijn zeer pijnlijk.

Trauma of een chirurgische ingreep kan nieuwe wonden veroorzaken. Dit fenomeen wordt pathergie genoemd en wordt ook gezien bij bijvoorbeeld pyoderma gangrenosum, ziekte van Behçet en bij sommige vasculitiden.

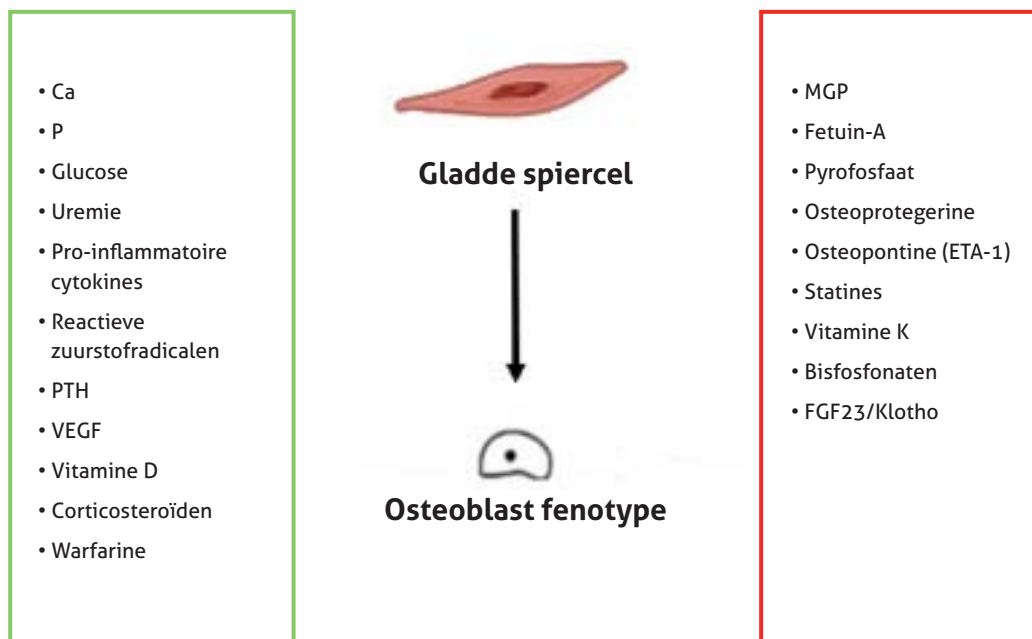
Zelden zien we aantasting van de interne organen, dit wordt systemische calciphylaxis genoemd. Systemische calciphylaxis kan in principe elk orgaan aantasten. De bloedvatcalcificaties met bijhorende wekedelencalcificatie leidt tot disfunctie en infarctering van het betreffende orgaan met bijbehorende symptomen (hartinfarct, CVA, dyspneu, gastro-intestinale ischemie met massieve bloedingen, etc.). [1,2,12,13] Een aparte zeldzame entiteit die hier nog interessant is om te vermelden is een *heart of stone*. Dit ontstaat door cardiale verkalkingen die leiden tot diastolische disfunctie en dus tot hartfalen. [12] Patiënten die de systemische vorm hebben, overlijden vaak ten gevolge van orgaanfalen; hartinfarct, darminfarct.

PATHOGENESE

De exacte pathofysiologie is niet bekend. Histologisch zien we echter steeds calcificaties van de media en intima van de



Figuur 2. De opeenvolgende stappen in de pathogenese.



Figuur 3. Factoren die inspelen op de transformatie van de gladde spiercel naar het osteoblast fenotype (links in het groen de stimulerende en rechts in het rood de inhiberende).

kleine cutane en subcutane arteries. Er kan ook aantasting zijn van interne arteriolen zoals die van het hart en de gastro-intestinale tractus. Daarnaast is er ook proliferatie en fibrosering van de intima (figuur 2). Deze processen verlopen insidieus en gaan aan de klinische symptomen vooraf. De veranderingen in het lumen tezamen met de toegenomen coagulabiliteit leiden uiteindelijk tot de vorming van intravasculaire trombi die op hun beurt leiden tot occlusie van de kleine bloedvaten en zo tot necrose van de bovenliggende huid. [3,8,9,14]

We kunnen de processen die aanleiding geven tot de symptomen eigenlijk opdelen in twee belangrijke stappen: 1) ectopische neo-osteogenesis en 2) hypercoagulabiliteit. [2,5,8]

De ectopische calcificaties gebeuren niet zomaar. Het is een hoog gereguleerd en zeer complex proces. De transformatie van de gladde spiercellen in de bloedvatwanden naar osteoblast fenotypes staat hier centraal. [8,9,14] Deze osteoblastachtige cellen gaan calciumhydroxyapatietkristallen deponeren in de vaatwand, dit vooral in de tunica media. Er zijn tal van factoren die inspelen op de transformatie van de gladde spiercel naar dit osteoblast fenotype (figuur 3). [1-3,5,8,9,14-17]

De meeste van deze factoren leiden, direct ofwel indirect, tot activatie van de NFκB-pathway (figuur 4). [1,3,8,9,11,16,18-21] NFκB is een belangrijke transcriptiefactor voor tal van verschillende cellulaire functies. RANK, een belangrijke receptor voor activatie van NFκB, en zijn ligand RANKL zijn essentieel in de pathogenese van calciphylaxis. Deze spelen normaal een belangrijke rol in de botontwikkeling.

De calcificaties alleen zijn vaak niet voldoende om het klinisch beeld te geven. De hypercoagulabiliteit is de tweede stap in het proces. Onder invloed van inflammatoire cytokines (TNF-α,

IL1 en IL6) en reactieve zuurstofradicalen treedt er endotheliale disfunctie op. [3,8] Dit, samen met de al bestaande veranderingen in de intimawand, leidt tot een verminderde flow met stase van erythrocyten en trombusvorming in deze bloedvaten waardoor deze geoccludeerd raken (triade van Virchow) en het achterliggend weefsel van zuurstof wordt gedepriveerd en afsterft.

DIAGNOSTIEK

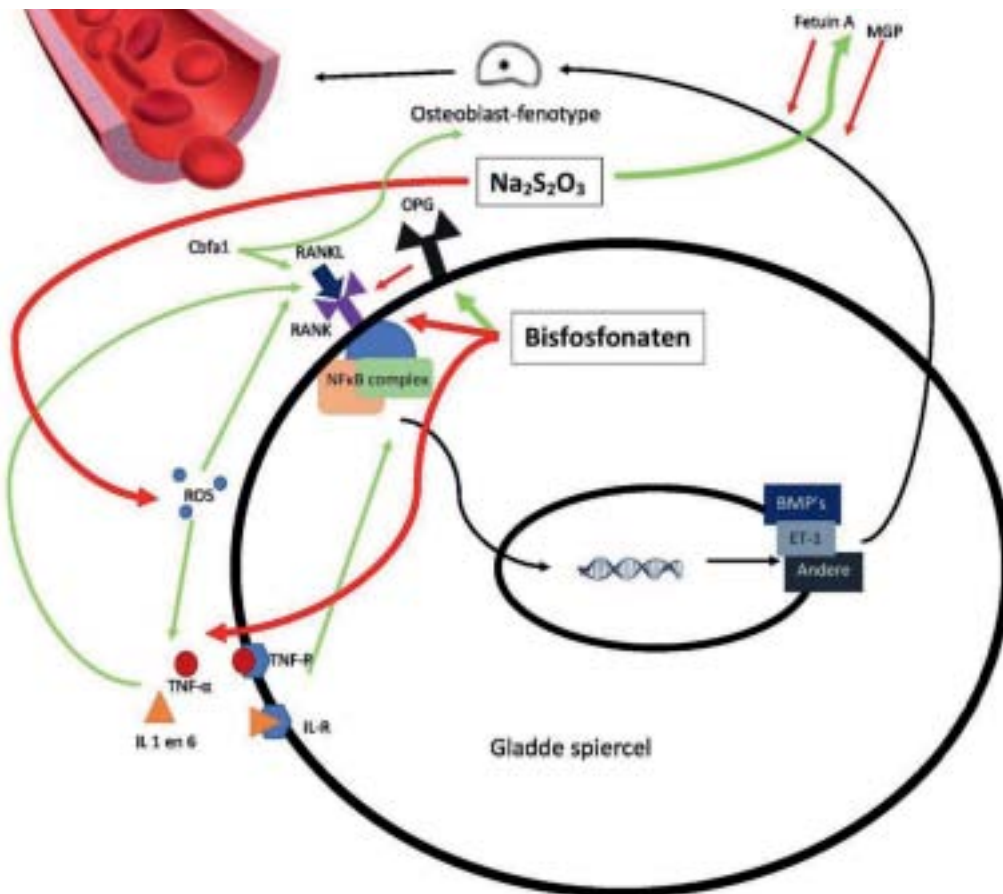
Calciphylaxis is vooral een klinische diagnose. Bij patiënten met multipale risicofactoren en het hierboven beschreven klinische beeld, moet men aan calciphylaxis denken totdat het tegendeel bewezen is. Voor een uitgebreid overzicht van alle risico- en uitlokkende factoren verwijzen we naar tabel 1. Het anatomisch-pathologisch onderzoek kan de diagnose bevestigen. Overige aanvullende onderzoeken zijn vooral bedoeld om andere mogelijke oorzaken uit te sluiten (tabel 2).

MANAGEMENT

De behandeling van calciphylaxis is complex en gebeurt het best multidisciplinair. Uitlokkende en oorzakelijke factoren dienen vermeden te worden. Het gebruik van corticosteroiden bevindt zich nog in een grijze zone aangezien het enerzijds oorzakelijk is en anderzijds omdat het de inflammatie bij calciphylaxis ook mogelijk zou kunnen onderdrukken. [9,22] Momenteel is natriumthiosulfaat de hoeksteen van de behandeling. Daarnaast zijn de wondzorg, pijnbestrijding en Ca-P-huishouding belangrijk bij de behandeling. Therapieresistente gevallen moeten met een combinatie van deze opties behandeld worden.

Natriumthiosulfaat

Natriumthiosulfaat (Na₂S₂O₃) werd oorspronkelijk gebruikt bij calciumurolithiasis en tegenwoordig bij carbo-/cisplatinum-



Figuur 4. De moleculaire pathogenese van calciphylaxis en de aangrijpingspunten van de verschillende behandelingen.

Osteoprotegerine (OPG) is een 'dummy' receptorantagonist van RANKL en zorgt dus voor een downregulatie van NFκB-activatie. **Core binding factor α-1 (Cbfa1)**, ook wel RUNX-2 genoemd, is een transcriptiefactor die belangrijk is voor osteoblastdifferentiatie en -functie. Het is geassocieerd met de transformatie van gladde spiercellen naar een osteoblastfenotype. **RANKL** is het ligand van RANK. **Reactieve zuurstofradicalen (ROS)** geven directe activatie van de NFκB-pathway, stimuleren de aanmaak van RANKL en leiden tot de productie van inflammatoire cytokines, waarvan **TNF-α**, **IL-1** en **IL-6** de belangrijkste zijn, stimuleren de NFκB-pathway. De downward signalisatiecascade leidt uiteindelijk tot activatie van een aantal nucleaire factoren; de belangrijkste zijn hier de **bone morphogenetic proteins (BMP's)** en **endotheline 1 (ET-1)**. Deze bevorderen de ectopische neo-osteogenesis.

Deze omzetting naar het osteoblastfenotype kan ten slotte nog geïnhibeerd worden door Fetuin A en MGP. **Fetuin A (α-heremans-schmidglycoproteïne)** is een extracellulair glycoproteïne en negatief acute fase-eiwit dat een systemische inhibitor van hydroxyapatietvorming is. **Matrix Gla (MGP)** is een vitamine K-afhankelijk proteïne dat BMP-2 remt.

Natriumthiosulfaat (Na₂S₂O₃) verhoogt de concentraties van Fetuin A en MGP en werkt als een antioxidant. Daarnaast cheleert het met calcium en lost het calciumkristallen op zonder invloed te hebben op de Ca-P-huishouding. Ten slotte werkt het ook nog vasodilaterend.

intoxicaties en cyanide-intoxicaties. Het is echter gebleken dat het ook goede resultaten geeft bij calciphylaxis (zowel bij uremic als non-uremic). Natriumthiosulfaat heeft verschillende werkingsmechanismen (figuur 4).

Het werkt meteen pijnverlichtend, vermoedelijk door het vasodilaterend effect. [11] Duidelijke, onderbouwde guidelines over dosering en toedieningswijze bestaan er niet. De geprefereerde toedieningswijze is i.v. of intralaesioneel, maar dit laatste is praktisch niet haalbaar bij patiënten met multipale letsels. Intraperitoneale toediening kan een chemische peritonitis geven en kan dus het best vermeden worden. [23] Het kan beter ook niet per os worden gegeven, omdat de biologische beschikbaarheid sterk kan verschillen, maar voor urolithiasis werd het wel oraal gegeven. [18] Er zijn daarnaast ook casereports die aantonen dat orale toediening in de thuissituatie gunstig kan zijn. [24] Verdere studie naar het gebruik van de orale vorm is dus wenselijk. Bij dialyse is de dosering afhanke-

lijk van type, frequentie en intensiteit van de dialysesessies. Toediening kan het beste tijdens of na de dialyse gebeuren. Er is een studie die aantoont dat toediening één uur voor het einde van de dialyse de mogelijke bijwerkingen (metabole acidose en hypernatriëmie) kan tegengaan. [11] In de literatuur vinden we variërende doses en dit komt door het gebrek aan goed onderbouwde klinische studies. Wij adviseren om te starten met 15 gram/dag i.v. en dit, indien nodig, te verhogen naar 25 gram/dag.

In een studie van Nigwekar et al., over gebruik van natriumthiosulfaat bij calciphylaxis, bleek dat de globale mortaliteit 42% en de eenjaarsmortaliteit 35% was. [19] In een studie van Zitt et al. zagen we een complete of partiële remissie bij 70% met het gebruik van natriumthiosulfaat, maar met nog steeds een hoge mortaliteit van 52% na 101 dagen. [11] Dit is beduidend lager dan de in het begin genoemde mortaliteit van rond de 60-80%.

De verwachte bijwerkingen zijn; *high anion gap* metabole acidose, hypokaliëmie, hypernatriëmie, hypotensie, overvulling, nausea, braken en QT-verlenging. De nierfunctie en het ionogram dienen dan ook regelmatig gecontroleerd te worden. Daarnaast zou er mogelijk een negatief effect zijn op het bot bij langdurig gebruik. [15,23]

Wondzorg

De wondzorg gebeurt lege artis zoals bij alle andere chronische wonden. Een chirurgisch debridement is te overwegen en moet bij elke patiënt individueel bekeken worden. In de literatuur vinden we geen duidelijke studies hierover. [6,10] Het grootste gevaar hierbij is de mogelijkheid tot het uitlokken van nieuwe letsels.

Hyperbare zuurstoftherapie is een andere mogelijkheid. Mogelijke nadelen zijn claustrofobie en de beschikbaarheid en kosten van de behandeling. [3,8,9,20]

De behandeling van de necrotische ulcera met larven van de groene vleesvlieg (*Lucilia sericata*) is een andere interessante optie. Er zijn echter slechts enkele casereports beschreven waardoor er weinig evidentie voor is. [20,22]

Pijnbestrijding

Pijnbestrijding gebeurt op geleide van de behoefte van de patiënt. De pijn bij patiënten met calciphylaxis is vaak moeilijk te behandelen en wij adviseren dan ook om er een gespecialiseerd pijnteam bij te halen.

Ca-P-huishouding

Hypercalciëmie en hyperfosfatemie spelen een rol in de etiologie van calciphylaxis. Inspelen op deze factoren zou dan mogelijk ook een rol hebben bij de behandeling van de aandoening.

De intensiteit en de frequenties van de dialyse kunnen verhoogd worden om het overtollige calcium en fosfaat te verwijderen. Daarnaast kan er gebruik worden gemaakt van een calciumarm dialysaat. Er dient ook gebruik gemaakt te worden van calciumarme fosfaatbinders zoals sevelamer of lanthanum. Ook het vermijden van calcium- en fosfaatrijk voedsel, om zo de inname te beperken, kan een bijdrage leveren.

Eventuele hyperparathyreoïdie moet agressief aangepakt worden en cinacalcet wordt het best als eerste opgestart. Voor het uitvoeren van een parathyroïdectomie is er nog veel controverse. [3,7,22] Er zijn slechts enkele casereports die een positief effect aantonen en dit alleen bij patiënten met hoge PTH-spiegels (door tumoren) die bovendien niet reageren op andere medicatie. [21,25] Dit leidt op korte termijn tot een betere wondheling, gegevens over de langere termijn zijn er niet.

Bisfosfonaten worden meer en meer gebruikt bij de behandeling van calciphylaxis. Er zijn casereports waarbij patiënten volledig in remissie traden enkel door het gebruik van bisfosfonaten. [26,27] Zij inhiberen osteoclasten (en verlagen zo de calcium- en fosfaatpiegels), verlagen RANKL-expressie en verhogen de concentratie van osteoprotegerine. [8,20] Daar-

Tabel 2. Differentiële diagnose en aanvullende onderzoeken.

Differentiële diagnose en aanvullende onderzoeken

Differentiële diagnose

- Warfarinegeïnduceerde huidnecrose
- Cutane vasculitis (PAN, Hensch-Schönlein, etc.)
- Pyoderma gangrenosum
- Hypercoagulabiliteit (DIC, proteïne S/C-deficiëntie, antifosfolipidensyndroom)
- Necrotiserende fasciitis
- Ulcera (arterieel, veneus, diabetes)
- Cholesterolembolen
- Livedo reticularis

Laboratoriumonderzoek

Screenend laboratoriumonderzoek moet altijd worden afgenomen en bevat ten minste het volgende:

- Nierfunctie: creatinine, eGFR, ureum, urineonderzoek (dipstick, 24u)
- Leverfunctie: AST/ALT, γ -GT, albumine
- Stolling: PT(INR), aPTT, proteïne C/S, antitrombine III, antifosfolipidenantistoffen
- Infectieparameters: compleet, CRP, sedimentatie, hemoculturen
- Botombouw: Ca, P, PTH, alkalische fosfatasen, vitamine D
- Systeemziekten: lupuserologie, ANA-cascade, latex fixatietest (reuma), eiwit elektroforese, cryoglobulines, cryofibrinogeen
- Overig: glucose, cholesterol, triglyceriden

Beeldvorming

Beeldvorming onder de vorm van Rx/echo/duplex of CT-angio zijn vooral bedoeld om mogelijke onderliggende arteriosclerose uit te sluiten. Rx en CT tonen bij calciphylaxis een reticulair netwerk, bloedvatverkalkingen en wekedelenaantasting.

Ook met behulp van een botsintigrafie met Tc99m-methyleendifosfaat, dat zich opstapelt in de laesies, kan men de calcificaties aantonen. De sensitiviteit en specificiteit zijn momenteel echter nog te laag. [9,20]

Anatomisch-pathologisch onderzoek

Dit is het belangrijkste onderzoek om de diagnose te kunnen bevestigen. Om zo min mogelijk vals-negatieven te krijgen, kan er het best een excisiebiopsie worden genomen aan de rand van het letsel (zodat het biopt een deel van de eschar, het livedo reticularis-gebied en de geïnduceerde huid bevat). Ook punchbiopsies kunnen genomen worden, maar om voldoende subcutaan weefsel te hebben, worden er best twee aparte punchbiopsies genomen, in afnemende diameter. [2,9,20] Let wel: het nemen van biopsies kan nieuwe letsels uitlokken en het nemen hiervan dient dan ook geval per geval bekeken te worden. Het histologisch beeld is vrij klassiek, maar niet altijd aanwezig. Er zijn calcificaties van de tunica media en intima van de kleine cutane en subcutane arteries, arteriolen, capillairen en venulen. [1,8] Een vonkssakleuring en alizarineroodkleuring kunnen de calciumhydroxyapatietkristallen aantonen. Er is hyperplasie en fibrose van de intima. We vinden intravasculaire fibrinetrombi en necrose van de aflijnende endotheelcellen die leiden tot occlusie van de kleine bloedvaten met necrose van de bovenliggende huid. [3,9]

naast werken ze ook nog anti-inflammatoir en remmen ze mogelijk de kristalformatie (figuur 4). [3,9,16,20] Ze zijn dus wellicht ook nuttig bij patiënten die geen verstoring hebben van de Ca-P-huishouding.

Andere therapieën

Daarnaast zijn er andere therapieën die mogelijk zouden kunnen werken. Voorbeelden zijn; denosumab [28], statines [29], doxycycline [30-32], pentoxifylline [2], tissue plasminogeen activator, laagmoleculair gewichtheperines [2,15] en de direct werkende orale anticoagulantia (DOACs) waarbij apixaban de voorkeur geniet bij ernstige nierinsufficiëntie. [33,34] Verdere studies zijn echter nodig om het nut bij calciphylaxis te kunnen aantonen.

CONCLUSIE

Calciphylaxis is een zeldzame, maar levensbedreigende aandoening. Het komt vooral voor bij mensen met terminaal nierlijden. Natriumthiosulfaat is momenteel de hoeksteen van de behandeling. Veel van de actuele gegevens zijn gebaseerd op casereports en retrospectieve studies. Hopelijk kunnen we in de toekomst, met behulp van databanken, meer informatie verzamelen en vinden we een manier om deze levensbedreigende aandoening beter te behandelen, of zelfs te voorkomen.

LITERATUUR

1. Magro CM, Simman R, Jackson S. Calciphylaxis: a review. *J Am Col Certif Wound Spec* 2010;2(4):66-72.
2. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: controversies in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Med Sci* 2016;351(2):217-27.
3. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy: pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3(2):109-21.
4. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1139-43.
5. Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciphylaxis: a still unmet

challenge. *J Nephrol* 2011;24(2):142-8.

6. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1):133-46.
7. Bhambri S, Bhambri A, Del Rosso JA. Calciphylaxis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2008;1(2):38-41.
8. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor κ -B. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(3):458-71.
9. Oliveira TM, Frazão JM. Calciphylaxis: from the disease to the diseased. *J Nephrol* 2015;28:531-40.
10. Tsolakidis S, Grieb G, Piatkowski A, et al. Calciphylaxis - a challenging & solvable task for plastic surgery? A case report. *BMC Dermatol* 2013;13:1.
11. Zitt E, König M, Vychytil A, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(5):1232-40.
12. Tom CW, Talreja DR. Heart of stone. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):335.
13. Arrestier R, Dudreuilh C, Remy P, et al. Successful treatment of lung calciphylaxis with sodium thiosulfate in a patient with sickle cell disease. *Medicine* 2016;95(6):e2768.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Calciphylaxis, ook wel *calcific uremic arteriopathy* (CUA) genoemd, is een zeldzame, maar levensbedreigende aandoening die vooral voorkomt bij mensen met terminaal nierlijden. Daarnaast wordt het gezien bij tal van andere aandoeningen zoals primaire hyperparathyreoïdie, maligniteiten, systeemziekten en levercirrose. De exacte incidentie en prevalentie zijn niet bekend vanwege de zeldzaamheid en vaak ook miskennis van de ziekte. De incidentie wordt geschat op 1% tot 5% bij patiënten met terminaal nierlijden, maar anderen melden een prevalentie van ongeveer 4% bij dialysepatiënten. De mortaliteit na diagnose is rond de 60-80% en de meest voorkomende doodsoorzaken zijn sepsis en orgaanfalen. De aandoening komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen met een ratio van 3:1 en kan op elke leeftijd voorkomen. De kliniek is zeer divers en kan gaan van cutane aantasting met een beeld van livedo reticularis/racemosa tot uitgeponste stervormige ulcera en soms zelfs tot systemische aantasting. De exacte pathofysiologie is onbekend, maar er zijn recent steeds meer aanwijzingen dat de NF κ B-pathway hierin centraal zou staan. Momenteel is natriumthiosulfaat de hoeksteen van de behandeling. In dit artikel geven wij een update van de huidige stand van zaken rond etiologie, pathogenese en behandeling van deze zeldzame aandoening.

TREFWOORDEN

calciphylaxis – calcific uremic arteriopathy – natriumthiosulfaat – NF κ B-pathway – bisfosfonaten – pathogenese – behandeling

SUMMARY

Calciphylaxis, also known as calcific uremic arteriopathy (CUA), is a rare but life-threatening disease that is primarily seen in patients with end-stage kidney disease. It is also associated with numerous other conditions such as primary hyperparathyroidism, malignancies, systemic diseases and liver cirrhosis. The exact incidence and prevalence are unknown due to the rarity and misdiagnosis of the disease. The incidence is estimated at 1-5% in patients with end-stage kidney disease, though others report a prevalence of around 4% in patients on dialysis. The mortality rate is around 60-80% and the most common causes of death are sepsis and multi-organ failure. It is more common in women than in men with a ratio of 3:1 and can occur at any age. It can manifest itself cutaneously with livedo reticularis/racemosa and painful ulcers or systemically. The exact pathophysiology is unknown, however, there is increasing evidence that the NF κ B pathway plays a crucial role. Sodium thiosulphate is a key element in the treatment of calciphylaxis. In this article we will provide an update on the etiology, pathophysiology and treatment of this rare disease.

KEYWORDS

calciphylaxis – calcific uremic arteriopathy – sodium thiosulphate – NF κ B pathway – bisphosphonates – pathogenesis – treatment

CORRESPONDENTIEADRES

Niels Hilhorst

E-mail: niels.hilhorst@uzgent.be