

# Kalcyfikacje w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej. Opis przypadku i przegląd literatury

## Calcifications in the course of systemic connective tissue diseases. Case study and literature review

BEATA DUBIEL-BRASZCZOK<sup>1,2</sup>, MAGDALENA WŁOCH-TARGOŃSKA<sup>2</sup>, PRZEMYSŁAW KOTYLA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddział Onkologii Samodzielny Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Wydział Lekarski w Katowicach

### Streszczenie

Kalcyfikacja skóry jest rzadkim schorzeniem, o niejasnym patomechanizmie, w którym dochodzi do gromadzenia depozytów wapnia w skórze i tkance podskórnej. Opisanych jest pięć typów schorzenia według etiologii: dystroficzna, metastatyczna, idiopatyczna, jatrogena i kalcylaksja. W większości przypadków choroba dotyka kobiet. Przyczynami kalcynozy może być uraz, hiperfosfatemia, hiperkalce mia ale również choroby tkanki łącznej. W niniejszym opracowaniu omówiono koncepcję wapnienia, szczególnie w zapaleniu skórno-mięśniowym, a także jego leczenie opisane w literaturze. Chociaż nie stwierdza się standardów leczenia, różnego rodzaju leczenie było wielokrotnie opisywane jako przynoszące korzyści.

**Słowa kluczowe:** kalcynoza skóry, kalcyfikacja

### Summary

Skin calcification is a rare disease, with unclear pathogenesis, in which calcium salts are deposited in the skin and subcutaneous tissue. It is classified into five etiology-based types: dystrophic, metastatic, idiopathic, iatrogenic, and calciphylaxis. In most cases the disease affects women. calcinosis cutis can be caused by traumas, hyperphosphatemia, hypercalcaemia but also connective tissue diseases. The present study discusses the concept of calcinosis, particularly in dermatomyositis, as well as its treatment described in the literature. Although no standard treatment is available, various types of treatment have been described as being beneficial.

**Keywords:** calcinosis cutis, calcification

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (1): 57-61

[www.alergia-astma-immunologia.pl](http://www.alergia-astma-immunologia.pl)

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

Prof. dr hab. med. Przemysław Kotyla

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice

tel. 32 359 82 90, tel./fax. 32 202 99 33, e-mail: [reumatologia@gcm.pl](mailto:reumatologia@gcm.pl)

### Wykaz skrótów:

**UChTŁ** - Układowe Choroby Tkanki Łącznej

**EMG** - elektromiografia

**MCP** - stawy śródrečno-paliczkowe

**PIP** - stawy międzypaliczkowe bliższe

**CPK** - kinaza kreatynowa

**PTH** - parathormon

**CREST** - ang. *limited systemic sclerosis*, postać ograniczona twardziny

**DM** - zapalenie skórno-mięśniowe

**GOT** - *glutamic oxaloacetic transaminase*

**GPT** - *glutamic pyruvic transaminase*

### WSTĘP

Układowe choroby tkanki łącznej są heterogenną grupą chorób autoimmunizacyjnych, o niedokładnie poznanej etiologii, burzliwym obrazie klinicznym i niepewnym rokowaniu. Chociaż zajęcie życiowo ważnych narządów wewnętrznych przykuwa uwagę badaczy i najczęściej decyduje o rokowaniu, to chorzy na układowe choroby tkanki łącznej są szczególną grupą pacjentów, bowiem w przebiegu choroby dochodzi do wyraźnego zmniejszenia jakości życia. Zajęcie skóry i jej uszkodzenie jest ważnym elementem tej jakości. W przebiegu UChTŁ dochodzi niekiedy

do gromadzenia soli wapniowych w skórze i tkance podskórnej. Zjawisko to nazywamy kalcynożą. Opisanych jest pięć typów schorzenia według etiologii: dystroficzna, metastatyczna, jatrogena, idiopatyczna, i kalcylaksja [1]. Ta ostania charakteryzuje się odkładaniem złogów wapnia w ścianie naczyniowej, przypominając obrazem klinicznym martwicze zapalenie naczyń.

Przyczyny powstawania kalcyfikacji nie są znane. Biorąc pod uwagę różnorodność typów kalcyfikacji należy przypuszczać, że w różnych typach choroby dochodzi do uaktywnienia innych mechanizmów patogenetycznych.

W kontekście typów kalcyfikacji wymienia się najczęściej zaburzenia gospodarki mineralnej (szczególnie wapnio-fosforanowej) hiperwitaminozę D. Kalcynozą może być również reakcją na uszkodzenie tkanek miękkich, mieć podłoże genetyczne lub być związana z niewydolnością nerek.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka z rozpoznaniem zapaleniem skórno-mięśniowym z towarzyszącym zapaleniem naczyń została przyjęta do Kliniki z powodu nasilenia zmian guzkowych w obrębie skóry i tkanki podskórnej. Choroba rozpoczęła się w 2006 r. w wieku 24 lat osłabieniem kończyn w odcinkach dosiebnych z towarzyszącymi bólami mięśni. W przeprowadzonym wówczas badaniu fizykalnym stwierdzono osłabienie siły mięśniowej 4 wg skali Lovette'a z przewagą w odcinkach dosiebnych. Osłabieniu siły mięśniowej towarzyszyła bolesność palpacyjna mięśni. W obrębie lewego ramienia w tkance podskórnej wyczuwano guzki. Zmiany te miały przebieg liniowy (wzdłuż naczyń?) oraz były bardzo bolesne przy obmacywaniu. W badaniu stwierdzono obecność podobnego ogniska poniżej prawego dołu pachowego oraz liczne bolesne guzki wzdłuż przebiegu naczyń kończyn górnych, dolnych i tułowia.

Wyniki wykonanych badań laboratoryjnych przy przyjęciu zebrano w tabeli I.

W badaniach dodatkowych prawidłowy obraz kapilaroskopowy. W EMG stwierdzono cechy uszkodzenia pierwotnie miogennego z przewagą zmian w mięśni dwugłowym ramienia. Badania USG tarczycy, rtg klatki piersiowej, USG jamy brzusznej nie wykazały uchwytniej patologii. W USG ramienia lewego opisano powróżkowate zgrubienie podskórne na przedniej powierzchni ramienia lewego, które ma najprawdopodobniej charakter poszerzonej do 5 mm wykrzepionej żyły powierzchniowej. Żyły głębokie drożne z zachowanym przepływem spontanicznym w opcji dopplerowskiej. Podobny charakter miały zmiany ściany klatki piersiowej poniżej pachy prawej. Wykonano biopsję skóry – w badaniu histopatologicznym – rozfragmentowa-

ny żółtawy guzek – *inflammatio chronica cum fibrosi et resorptione* (tkanka tłuszczowa i tkanka łączna włóknista z ogniskowym odczynem resorpcji i ziarninowaniem). Postawiono wówczas rozpoznanie zapalenia wielomięśniowego z cechami zapalenia naczyń. Chora otrzymała wlewy dożylnie Solu-Medrolu, podtrzymano leczenie Metotrekstatem (1x20mg im 1 raz w tygodniu oraz Encortonem 30mg/d.

W kolejnych latach pacjentka była przyjmowana do oddziału kilkakrotnie z powodu pogorszenia stanu klinicznego, zaostrzenia objawów chorobowych oraz trudności w wykonywaniu codziennych podstawowych czynności. W badaniu fizykalnym opisywano wówczas zmiany skórne pod postacią: rumienia heliotropowego, objawu szala, grudek Gotttrona na wyprostnej stronie stawów rąk oraz licznych bolesnych guzków podskórnych. Zmieniono rozpoznanie na zapalenie skórno-mięśniowe z cechami zapalenia naczyń i zwapnieniami tkanek miękkich. Wykonano diagnostykę celem wykluczenia procesu nowotworowego. Włączono do terapii pulsy cyklofosfamidu (600 mg 1 raz w miesiącu), po którym nastąpiła poprawa siły mięśniowej. Po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem, jako leczenie podtrzymujące zastosowano Metypred 32 mg/d oraz Metotreksat 20 mg 1x/tydzień. W latach 2012-2014 obserwowano kolejne zaostrzenia objawów choroby, okresowo pojawiające się zmiany skórne o charakterze drobnych nadżerek, które goiły się z przebarwieniem w tym miejscu, w ciągu ostatnich miesięcy znaczne zwiększenie ilości i nasilenie procesu twardnienia zlokalizowanego na przedramionach, udach, brzuchu, plecach. W rtg porównawczym ud opisywano zwapnienia obustronne w mięśniach pośladkowych, krocza po stronie prawej i przywodzicieli i odwodzicieli obu ud (ryc. 1 i 2).

Od 2016 roku stosowano pamidronian disodowy 30 mg iv jeden raz w miesiącu. Następnie dołączono do terapii kolchicynę w dawce 0,5 mg 1x/d oraz warfarynę w małej dawce 1 mg/d. Po 11 wlewach pamidronianu wystąpiło zaostrzenie choroby, nasilenie dolegliwości bólowych ze strony mięśni, uczucie sztywności, osłabienie siły mięśniowej, głównie w kończynach dolnych. Pojawiły się nowe guzki

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych

ANA	p-ANCA, c-ANCA	IgA	IgM	IgG	Albuminy	Globulina alfa 1	Globulina alfa 2	Globulina beta	Globulina Gamma
Ujemny	Ujemny	1,72 g/l	0,82 g/l	13,6 g/l	48,65%	4,65%	9,69%	16,61%	20,40%
Hb	Ht	Leukocyty	PLT	OB	CRP	Glukoza	Na	K	AspAT
14,2 g/dl	39,5%	14,6 G/l	282K/l	10/30mm	1,29 mg/l	90 mg/dl	136mmol/l	4,55 mmol/l	29,2U/l
Alat	CK	LDH	GGTP	Kreatynina	ALP	Bilirubina bezpośrednia	cholesterol	TG	HDL
34,8 U/l	139 U/l	539,9 U/l	22,4 U/l	59,8 umol/l	66,5 U/l	0,51 umol/l	4,97 mmol/l	2,43 mmol/l	0,68 mmol/l
LDL	TSH	ft4	Czas protrombinowy INR	Fibrynogen	AT III	Badanie PMR	pleocytoza	białko	Glukoza
3,19 mmol/l	2,28 uU/ml	1,67 ng/dl	12,9 sek 1,0	195 mg/dl	104%		9/3	22 mg/dl	53 mg/dl

w okolicy obu pach, w skórze brzucha, w pachwinach, w lewym dole podkolanowym, na zgięciowej powierzchni obu ramion, i w okolicy obu zgięć łokciowych, większe guzki w tkance podskórnej okolicy odcinka lędźwiowego kręgosłupa, a stare się powiększyły. Brak poprawy klinicznej skłonił nas do zaprzestania terapii. Zaprzestanie podawania leku nie spowodowało zmiany stanu pacjentki.

## OMÓWIENIE

Kalcynoza skóry jest stosunkowo częstym powikłaniem zapalenia mięśni. Najczęściej występuje u pacjentów pediatrycznych z młodzieńczym zapaleniem skórno-mięśniowym. Zgodnie z opracowaniami epidemiologicznymi w tej grupie chorych powikłanie to stwierdza się u 10-70% chorych. W grupie dorosłych występuje rzadziej, u około 20% chorych [2, 3].

Wystąpienie kalcyfikacji może poprzedzać zapalenie skórno-mięśniowe lub pojawić się wiele lat po rozpoznaniu choroby. Najczęściej występuje jednak między pierwszym a trzecim rokiem choroby [4]. U chorych na zapalenie skórno-mięśniowe kalcynoza występować może w postaci twardych guzków lub blaszek zlokalizowanych w tkance podskórnej lub okołostawowo, postaci tworów guzowatych, złogów zlokalizowanych głęboko w powięziach a także obszarów wapnienia w sąsiedztwie kości [5]. Zajęcie określonych obszarów skóry stanowi podstawę dla rozróżnienia 2 postaci kalcyfikacji. Najczęstszą postacią jest postać centralna, obejmująca tułów o najgorszym rokowaniu, charakteryzująca się śmiertelnością 60-80% i obwodowa, która atakuje kończyny, a jej śmiertelność sięga 20-30% [6]. Postać obwodową dzielimy z kolei na dystalną i proksymalną formę, w zależności od tego czy zmiany są poniżej bądź powyżej kolan i łokci. Proksymalne zmiany mają gorsze rokowanie i są głównie powiązane z cukrzycą i dużymi zakłóceniami w metabolizmie wapnia i fosforanów.

Opisywany przypadek różni się od typowego przebiegu wapnicy skóry opisywanych w literaturze. Podstawową różnicą jest współistnienie pierwszych objawów z cechami zapalenia naczyń, co przy depozycji złogów wapniowych w tkankach miękkich mogło nasuwać podejrzenie kalcyfikacji. W jej przebiegu dochodzi do rozlanych martwiczych zmian tkanki podskórnej i skóry, które przypominają w swoim obrazie klinicznym martwicze zapalenie naczyń o bardzo burzliwym przebiegu, z cechami wykrzepiania

w drobnych naczyniach. Dodatkowym argumentem mogącym początkowo przemawiać za kalcyfikacją były zmiany zakrzepowe żyły powierzchniowej ramienia. Zakrzepicę drobnych naczyń obserwuje się często jako jedno z podstawowych patogenetycznych mechanizmów kalcyfikacji [7]. W naszym przypadku o wykluczeniu kalcyfikacji zadecydował brak rozległych zmian skórnych, ich szybkie ustępowanie, łagodny przebieg oraz brak potwierdzenia w badaniu histopatologicznym.

## Postaci kalcynozy skóry

**Dystroficzna kalcyfikacja** jest najczęstszym typem kalcynozy skóry. Stężenie wapnia i fosforu jest prawidłowe. Ten stan jest charakterystyczny dla układowych chorób tkanki łącznej, szczególnie dla ograniczonej twardziny układowej (CREST) (około 25%-40% z twardziną układową rozwinię kalcynozę 10 lat po rozpoznaniu choroby), w zapaleniu skórno-mięśniowym (20% dorosłych i 70% dzieci) i zespołach nakładania, mieszanej chorobie tkanki łącznej. Depozyty wapnia są zlokalizowane okołostawowo: stawu łokciowego, kolanowego, rąk, ale również w okolicach szyi, twarzy zwłaszcza w okolicy uszu [8].

**Metastatyczna kalcynoza** cechuje się nieprawidłowym poziomem wapnia i fosforu i występuje po przekroczeniu spożycia fosforanów wapnia. Depozyty wapnia są zwykle zlokalizowane w prawidłowej tkance okołostawowo. Najczęstszą przyczyną kalcynozy jest przewlekła choroba nerek (występująca u 1-4% pacjentów). Inne przyczyny to hiperwitaminoza D, nadmierne wydzielanie PTH, sarkoidoza, zespół Burnetta, nowotwory złośliwe [9, 10].

**Idiopatyczna postać** występuje, gdy nie ma uszkodzeń tkanki lub nieprawidłowości w stężeniu wapnia i fosforu. Wyróżniamy trzy typy: *familial tumoral calcinosis*, *subepidermal calcified nodules*, oraz *scrotal calcinosis*. Pierwsza z nich występuje u zdrowych dorosłych pacjentów. Jest spowodowana zwiększonym wychwytem fosforanów w nerkach. Zwapnienia występują wokół dużych stawów i mogą być podskórne lub wewnątrzmięśniowe. Druga postać występuje u dzieci i może być obecna przy urodzeniu. Miejsce występowania to głowa, kończyny, jako pojedyncze twarde białe-żółte grudki. Ostatnia postać występuje na mosznie. Pacjenci zazwyczaj nie zgłaszają dolegliwości, jednakże niekiedy mogą występować świąd lub białe/kremowe upławy [11].

**Postać jatrogenna** opisywana, gdy pacjenci otrzymują substancje zawierające wapń lub fosforany. Jest to widoczne w trakcie leczenia gruźlicy [12].



Ryc. 1. Badanie rtg – widoczne zwapnienie obustronne w mięśniach pośladkowych, krocza po stronie prawej i przywodzicieli i odwodzicieli obu ud



Ryc. 2. Badanie rtg – widoczne zwapnienie w mięśniach okolicy przedramienia i pachy

## Patofizjologia

Wyniki badań nad kalcyfikacją nie związaną z chorobą nerek podkreślają nie tylko powiązania z nadmiarem parathormonu, ale także nowotworami, chorobą alkoholową wątroby, chorobami układowymi tkanki łącznej i stosowaniem glikokortykoidów [13, 14].

Wapnica tkanek miękkich, jak to obserwujemy w DM jest najczęściej skutkiem gromadzenia złożeń hydroksyapatytu, tworzonego w następstwie uwalniania wapnia z mitochondriów uszkodzonych komórek. W przebiegu DM proces ten jest więc następstwem uszkodzenia komórek mięśniowych. Potencjalny mechanizm patofizjologiczny wydaje się być jednak bardziej złożony. Samo nagromadzenie soli wapnia w tkance nie jest wystarczające do wystąpienia trwałego wysycenia tkanek miękkich solami wapnia. Wśród wielu potencjalnych mechanizmów ostatecznie doprowadzających do kalcyfikacji szczególną rolę odgrywa środowisko zapalnych cytokin uwalnianych przy dużej aktywności choroby autoimmunizacyjnej. Wydaje się, że szczególną rolę w procesie odgrywają makrofagi, będące podstawowym źródłem zapalnych cytokin IL-1 B, TNF-IL-6, które osiągają szczególnie wysokie stężenia u chorych na DM jak i lokalnie w miejscach gromadzenia soli wapnia [15]. Kolejnym zjawiskiem doprowadzającym do kalcyfikacji jest zaburzenie równowagi pomiędzy aktywatorami i inhibitorami wapnienia. Stwierdzane w organizmie inhibitory kalcyfikacji to najczęściej niskocząsteczkowe białka. Najważniejszym wśród nich jest fetuina A 48kD/glikoproteina a2-Heremans Schmid (Ahsg).

Niedobór Ahsg, który jest widoczny w chorobie nerek i innych stanach zapalnych może prowadzić do rozwoju kalcyfikacji [16]. Z punktu widzenia mechanizmów prozapalnych i autoimmunizacyjnych biorących udział w patogenezie, tak DM jak i zachodzących w jego przebiegu powikłań, centralna rola przypada układowi osteoprotegeryna/receptor aktywujący jądrowy czynnik NFkB. Aktywacja tego szlaku skutkuje resorpcją tkanki kostnej oraz powoduje transformację osteoblastów w komórkach mięśni gładkich a w rezultacie prowadzi do kalcyfikacji.

W związku z bardzo szerokim stosowaniem w codziennej praktyce klinicznej leków przeciwzakrzepowych będących antagonistami witaminy K, podnosi się obecnie potencjalne zagrożenia wynikające ze stosowania tych leków i zwiększone ryzyko wystąpienia wapnicy tkanek miękkich. Znaczenie witaminy K nie ogranicza się wyłącznie do udziału w syntezie czynników krzepnięcia. Mechanizm jakim warfaryna, acenokumarol przyczyniają się do rozwoju kalcyfikacji jest ich reakcja z białkami Gla macierzy kostnej (MGP). Białka Gla macierzy są silnym inhibitorem mineralizacji naczyń. Zdolność MGP do hamowania kalcyfikacji wymaga aktywacji enzymu zależnego od witaminy K, który pośredniczy w karboksylacji MGP. Warfaryna/acenokumarol hamują karboksylację tych białek, prowadząc do ich inaktywacji. Obniżenie względnego stężenia karboksylowanego MGP w osoczu krwi może mieć znaczenie w patogenezie zwapnienia [17].

## Diagnostyka

Powinna obejmować podstawowe badania laboratoryjne, które pozwolą znaleźć chorobę wyjściową: kreatynina, mocznik, (przewlekła choroba nerek) PTH, witamina D, wapń, fosforany, białko całkowite, albuminy, 24h zbiórka moczu na wapń i fosforany, (metastatyczna postać), CPK,

LDH, GOT, GPT, aktywność aldolazy (zapalenie skórno-mięśniowe), ANA, anty dsDNA, anty-ENA: Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, Jo1 (toczeń i twardzina układowa, miopatie zapalne). Poza tym badania obrazowe: rtg, USG skóry, scyntygrafia kości, TK i MR, biopsja skóry [18].

W badaniu histologicznym depozyty wapnia są ciemnoniebieskie po wybarwieniu hematoksyliną i eozyną i czarne po barwieniu metodą Kossa. Drobne zmiany mogą być widoczne w skórze, a większe nieregularne masy w tkance podskórnej.

## Leczenie

Cele leczenia to 1) zapewnienie kontroli gospodarki wapniowej w celu uniknięcia hiperkalcemii, poprzez zaprzestanie kontynuacji podawania witaminy D; 2) w przypadku zwiększonej produkcji PTH rozważenie wykonania wycięcia przytarczyc lub stosowanie kalcyminetyków, dzięki czemu osiągniemy redukcję poziomu PTH; 3) zwalczanie hiperfosfatemii; 4) unikanie iniekcji podskórnych, urazów skóry lub biopsji, unikanie ekspozycji na zimno; 5) unikanie antagonistów witaminy K; 6) skrupulatne opatrywanie ran; 7) rozważenie terapii hiperbarycznym tlenem, szczególnie gdy jest znana choroba naczyń (pozytywna odpowiedź zwłaszcza gdy chorzy otrzymują przynajmniej 20 cykli leczenia) [19]; 8) unikanie stresu i zaprzestanie palenia; 9) niektórzy autorzy rozważają użycie glikokortykosteroidów na początku choroby, gdy skóra nie jest owrzodziła, aczkolwiek ta terapia uważana jest za czynnik ryzyka rozwoju kalcyfikacji i nie jest powszechnie rekomendowana [20].

Zgodnie z propozycją Reitera dostępne są obecnie następujące strategie postępowania w kalcynozie:

1. niewielkie depozyty wapnia jak i rozległe zmiany mogą być leczone operacyjnie;
2. niewielkie zmiany mogą być z dobrym efektem leczone za pomocą warfaryny (metoda kontrowersyjna z punktu widzenia patofizjologii choroby, ale pojedyncze doniesienia i małe serie przypadków pokazały zachęcające wyniki [21]), operacji, laseru, ceftriaksonu, oraz dożylną podażą immunoglobulin;
3. pacjenci z bardziej rozległymi zmianami mogą odnosić korzyść z operacji, stosowania probenecydu, diltiazemu, wodorotlenku glinu, minocykliny i bifosfonianów [22];
4. w kontroli bólu z powodzeniem może być wykorzystywana litotrypsja pozaustrojowa.

Diltiazem jest najczęściej stosowanym lekiem. Jego działanie powoduje zmniejszenie ilości wapnia, które wypełnia komórki i makrofagi w uszkodzonych tkankach. Dla odpowiedzi leczniczej konieczne są duże dawki od 2mg/kg/d do 4mg/kg/d. Odpowiedź obserwowana jest u 50-100% pacjentów. Lepszą odpowiedź terapeutyczną obserwuje się w zapaleniu skórno-mięśniowym [23, 24].

Stosowanie warfaryny w dawce 1mg/d wpływa korzystnie na małe zmiany. Bisfosfoniany wpływają na makrofagi, które są aktywne w zaatakowanych miejscach. Chroni to przed uwolnieniem prozapalnych cytokin. Zmniejszają obrót gospodarki wapniowej. Dają dobrą odpowiedź głównie w zapaleniu skórno-mięśniowym i twardzinie układowej [25, 26]. Alendronian jest stosowany doustnie w dawce 70mg/tydzień, pamidronian dożylnie w dawce 90mg/tydzień.

Minocyklina hamuje metaloproteinazy występujące w substancji międzykomórkowej, co redukuje zapalenie

i owrzodzenie oraz chelatuje wapń. Lek jest stosowany w dawce 50-100mg/d i daje dobre efekty w twardzinie układowej [27].

Ceftriaxon wpływa na metaloproteinazy, chelatuje wapń i ma działanie przeciwzapalne. Jest stosowany w dawce 2g/d przez 20 dni i korzystnie działa w twardzinie.

Wodorotlenek glinu redukuje jelitową absorpcję fosforanów. Stosowany jest w dawkach 2,24 g/d, 2,4g/d i 1,8g/d głównie w zapaleniu skórno-mięśniowym i toczniu [28].

Probenecid hamuje wychwyty zwrotny kwasu moczowego w nerkach i zwiększa wydzielanie fosforanów. Stosowany jest w dawce 1,5g/d a efekt jest widoczny w młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym.

Stosowany miejscowo tiosiarczan sodu zwiększa rozpuszczalność wapnia. Razem z tlenkiem cynku ma korzystne działanie w owrzodzonych dystroficznych postaciach kalcyfikacji. Dożylna podaż tiosiarczanu sodowego w dawce 25mg trzy razy w tygodniu, jest efektywna w leczeniu kalcyfikacji i kalcynozy skóry, aczkolwiek jest obciążona dużą ilością działań niepożądanych [29-31].

Inne metody leczenia obejmują stosowanie kolchicyny, z powodu jej właściwości przeciwzapalnych.

Obiecujące rezultaty uzyskano po dożylnym stosowaniu immunoglobulin w dawce 2g/kg masy ciała głównie

w zapaleniu skórno-mięśniowym i CREST [32]. Wstrzyknięcia glikokortykosteroidów do zmienionych miejsc jest stosowane w ograniczonej twardzinie układowej. Z dobrym wynikiem jest stosowana litotrypsja pozaustrojowa, laser CO<sub>2</sub>, jednakże najczęstszą metodą pozostaje wycięcie chirurgiczne.

Pomimo znacznego postępu w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych, niektóre powikłania i zjawiska chorobowe towarzyszące chorobom z autoagresji nadal stanowią wyzwanie terapeutyczne dla lekarza-klinicysty. W pracy tej przedstawiliśmy, zarówno trudności diagnostyczne, jak i brak odpowiedzi terapeutycznej po zastosowaniu kilku linii leczenia. Oddzielnym problemem jest brak, zarówno standardów terapeutycznych, jak i udowodnionych sposobów leczenia wapnicy tkanek miękkich w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych. Przedstawiamy tę jednostkę chorobową aby zwrócić uwagę na jej występowanie również w przypadku chorób autoimmunizacyjnych. Większość opublikowanych dotychczas prac dotyczy nefrologii bądź dermatologii. Pomimo rzadkości występowania tej choroby i niejasnego patomechanizmu, trzeba jednak mieć na uwadze wysoką śmiertelność sięgającą 46% do 80% przypadków. Chociaż obecnie nie stwierdza się standardów leczenia, różnego rodzaju leczenie było wielokrotnie opisywane jako przynoszące korzyści.

## Piśmiennictwo

1. Jimenez-Gallo D, Ossorio-Garcia L, Linares-Barrios M. Calcinosis Cutis and Calciphylaxis. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 785-94.
2. Muller DA, Winkelmann RK, Brunstig LA. Calcinosis in dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1959; 79: 669-73.
3. Weinel S, Callen JP. Calcinosis cutis complicating adult-onset dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2004; 140: 365-6.
4. Sallum AM, Kiss MH, Sachetti S, et al. Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 889-99.
5. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983; 103: 882-8.
6. Ross EA. Evolution Of Treatment Strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol* 2011; 34: 460-7.
7. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concept in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002; 15: 172-86.
8. Nogueira A, Moreira E, Santos P, Azevedo F. Calcinosis cutis in porphyria cutanea tarda – not always a marker of disease activity. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 280-1.
9. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 693-706.
10. Lykoudis EG, Seretis K, Ristanis S. Huge recurrent tumoral calcinosis needing extensive excision and reconstruction: Report of a rare case and brief literature review. *Aesthetic Plast Surg* 2012; 36: 1194-7.
11. Pompeo A, Molina WR, Pohlman GD, et al. Idiopathic scrotal calcinosis: A rare entity and a review of the literature. *Can Urol Assoc J* 2013; 7: E439-441.
12. Meissner M, Varwig D, Beier C, Jacobi V, Kaufmann R, Gille J. Dystrophic calcinosis cutis after subcutaneous administration of para-aminosalicylic acid for treatment of pulmonary tuberculosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 489-91.
13. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1139-43.
14. Valenzuela A, Chung L. Calcinosis: pathophysiology and management. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 542-8.
15. Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: A study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001; 138: 763-6.
16. Fukagawa M. Ever-changing concepts of calciphylaxis. *Intern Med* 2004; 43: 7-8.
17. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1717-22.
18. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, et al. Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 1-12; quiz 13-14.
19. McCulloch N, Wojcik SM, Heyboer M. Patient outcomes and factors associated with healing in calciphylaxis patients undergoing adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2016; 7: 8-12.
20. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, et al. Calcinosis cutis: part II. Treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 15-22; quiz 23-24.
21. Dima A, Balanescu P, Baicus C. Pharmacological treatment in calcinosis cutis associated with connective-tissue diseases. *Rom J Intern Med* 2014; 52: 55-67.
22. Gutierrez A Jr, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther* 2012; 25: 195-206.
23. Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, Davis MD. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: The Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol* 2012; 148: 455-62.
24. Terroso G, Bernardes M, Aleixo A, et al. Therapy of calcinosis universalis complicating adult dermatomyositis. *Acta Reumatol Port* 2013; 38: 44-8.
25. Mori H, Okada Y, Yamaoka K, Saito K, Tanaka Y. Marked improvement of calcinosis in adult dermatomyositis with etidronate therapy. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 114-18.
26. Hooman N, Naghshi-Zadiyan R, Mehrzama M, Jahangiri F. Successful treatment of calciphylaxis with pamidronate. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9: 67-70.