

## CALCIPHYLAXIE : A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

## CALCIPHYLAXIS : ABOUT A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

R. ALLALA <sup>1,6,\*</sup>; F. MEDHIOUBKAANICHE <sup>1,6</sup>; L. KAMOUN <sup>2,6</sup>; A. NASRI <sup>2,6</sup>; M.M.AYEDI <sup>3,6</sup>; M.SMAOUI <sup>1,6</sup>;  
R. BELLAJ <sup>4,6</sup>; H.BAHOUL <sup>4,6</sup> ET S. KOBBI <sup>5,6</sup>

1 : Service de réanimation, Hôpital Régional Mahres, Université de Sfax

2 : Service des urgences, CHU Habib Bourguiba, Université de Sfax

3 : Service de gynéco, Hôpital Régional Mahres, Université de Sfax

4 : Service d'hémodialyse, Hôpital Régional Mahres, Université de Sfax

5 : Service de chirurgie, Hôpital Régional Mahres, Université de Sfax

6 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax – Tunisie.

\*E-mail de l'auteur correspondant : allala.rania@gmail.com

### Résumé

La calciphylaxie ou artériopathie urémique calcifiante (AUC) est une maladie cutanée rare et grave survenant surtout chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Nous rapportons un cas de calciphylaxie chez une patiente âgée de 52 ans aux antécédents d'obésité, d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale chronique au stade terminale et d'hyperparathyroïdie. La biologie a montré une augmentation de l'hormone parathyroïdienne et de la phosphorémie. L'échographie cardiaque et le scanner thoracique ont objectivé des calcifications vasculaires diffuses. L'échographie abdominale a révélé des nodules sous cutanés de la paroi abdominale et des deux cuisses dont la biopsie a confirmé le diagnostic de calciphylaxie. Conclusion: La calciphylaxie est une pathologie rare et grave. Il faut prévenir son apparition en ménageant les facteurs de risque et poser à temps le diagnostic.

**Mots - clés :** Calciphylaxie ; Insuffisance rénale chronique ; Hyperparathyroïdie.

### Abstract

Calciphylaxis or calcifying uremic arteriopathy is a rare skin disease. It is a serious complication occurring especially in patients with chronic renal failure. We report a case of calciphylaxis in a 52-year-old patient with a history of obesity, arterial hypertension, end-stage chronic renal failure and hyperparathyroidism. Biology has shown an increase in parathyroid hormone and Phosphoremia. Cardiac ultrasound and chest CT revealed diffuse vascular calcifications. Abdominal ultrasound revealed subcutaneous nodules of the abdominal wall and both thighs, whose biopsy confirmed the diagnosis of calciphylaxis. Conclusion: Calciphylaxis is a rare and serious pathology. It is necessary to prevent its appearance by sparing the risk factors and to make the diagnosis in time.

**Keys - words:** Calciphylaxis; Chronic renal failure; Hyperparathyroidism.

### ملخص

التكلس أو اعتلال الشرايين المتكلس اليوريمي هو مرض جلدي نادر وخطير يحدث بشكل رئيسي لدى المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن. لقد أبلغنا عن حالة تكلس لدى امرأة تبلغ من العمر 52 عامًا مصابة بالسمنة وارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي المزمن وفرط نشاط الغدة الجار درقية. أظهرت التحاليل زيادة في هرمون الغدة الجار درقية ومستويات الفوسفور. أظهرت الموجات فوق الصوتية للقلب والتصوير المقطعي للصدر تكلسات الأوعية الدموية. كشفت الموجات فوق الصوتية للبطن عن وجود عقيدات تحت الجلد في جدار البطن والفخذين، وأكدت الخزعة تشخيص التكلس. الخلاصة: التكلس هو مرض نادر وخطير. من الضروري منع ظهوره عن طريق تجنب عوامل الخطر وإجراء التشخيص في الوقت المناسب.

**الكلمات المفاتيح :** التكلس; الفشل الكلوي المزمن; فرط نشاط الغدة الجار درقية .

## INTRODUCTION

La calciphylaxie ou artériolopathie urémique calcifiante (AUC) est une maladie cutanée rare et sévère. Elle est caractérisée par des dépôts phospho-calciques dans les parois artériolaires de la graisse et de la peau aboutissant à des lésions cutanées noueuses et extrêmement douloureuses. Celles-ci évoluent rapidement vers l'ulcération et la nécrose. La calciphylaxie constitue une complication grave survenant surtout chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Les circonstances de survenue sont multiples et la physiopathologie est imparfaitement élucidée.

Nous rapportons une observation de calciphylaxie et nous revoyons dans la littérature les mécanismes physiopathologiques, les caractéristiques cliniques et thérapeutiques de cette pathologie.

## OBSERVATION

Madame K. N âgée de 52 ans aux antécédents d'obésité, d'hypertension artérielle bien équilibrée, d'insuffisance rénale chronique sur néphropathie interstitielle chronique (NIC) au stade terminale depuis 14 ans et d'hyperparathyroïdie secondaire depuis 8 ans avec indication opératoire de parathyroïdectomie 7/8. Elle a été hospitalisée en réanimation pour détresse respiratoire.

La patiente a présenté une douleur de la paroi abdominale au cours de sa dernière séance d'hémodialyse. Il s'agit d'une douleur brutale et intense à type de brûlure siégeant au niveau du flanc droit puis diffusant à toute la paroi abdominale suivi d'un état d'agitation nécessitant l'arrêt de la séance d'hémodialyse.

L'examen a trouvé une patiente agitée, non déficitaire avec une glycémie au doigt à 1.5g/l. La pression artérielle a été à 270/130 mmHg et la fréquence cardiaque à 180 batt/min. Elle a été polypneïque à 48 c/min avec des signes de lutte. La saturation pulsée en O<sub>2</sub> a été à 82 % à l'air ambiant. L'auscultation pulmonaire a révélé des râles crépitants aux deux champs pulmonaires. L'abdomen a été souple dépressible avec présence de nodules sous cutanés sans signes inflammatoires au niveau du flanc droit et de la face antérieure des deux cuisses.

L'électrocardiogramme a montré une tachycardie sinusale.

La radiographie thoracique a révélé des images alvéolo-interstitielles en ailes de papillon.

A la biologie, l'hormone parathyroïdienne a été supérieure à 1500 ng/l, la calcémie à 2,44mmol/l, la phosphorémie à 1,41mmol/l, le produit phosphocalcique à 3,44 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>, la kaliémie à 5,4mmol/l, la créatinine plasmatique à 23,5mg/l, la protéine C- réactive (CRP) à 16 mg/l. Les enzymes cardiaques et la fonction hépatique ont été normaux.

Devant l'œdème aigu du poumon (OAP), la patiente a été mise en position demi assise, sous oxygénothérapie à haut débit avec prescription d'une analgésie, de la nicardipine et d'un dérivé nitré à la pousse seringue électrique et reprise de la séance d'hémodialyse.

L'évolution a été marquée par l'amélioration de la douleur et de la symptomatologie respiratoire et la correction des chiffres tensionnels.

Une échographie cardiaque a objectivé une cardiopathie valvulaire et hypertensive, une dysfonction du ventricule gauche évaluée à 45%, un rétrécissement mitral calcifié moyennement serré avec une dilatation de l'oreillette gauche et une valve aortique calcifiée.

L'échographie abdominale a montré de multiples nodules hyperéchogènes enchâssés dans la graisse sous cutanée de la paroi abdominale et des deux cuisses.

Un scanner thoracique a objectivé des calcifications aortiques et bronchiques sans lésions parenchymateuses pulmonaires d'allure évolutive. (Figure 1 et Figure 2)

Devant l'antécédent d'insuffisance rénale chronique et d'hyperparathyroïdie et la présence de calcifications vasculaires diffuses, le diagnostic de calciphylaxie a été évoqué et confirmé par une biopsie cutanée objectivant des dépôts calciques extravasculaires.

Une parathyroïdectomie 7/8 a été réalisée en urgence. L'évolution a été marquée par une aggravation des lésions cutanées qui sont devenues nécrotiques et infectées. (Figure 3)

La patiente est décédée dans un tableau d'état de choc septique après 02 mois.

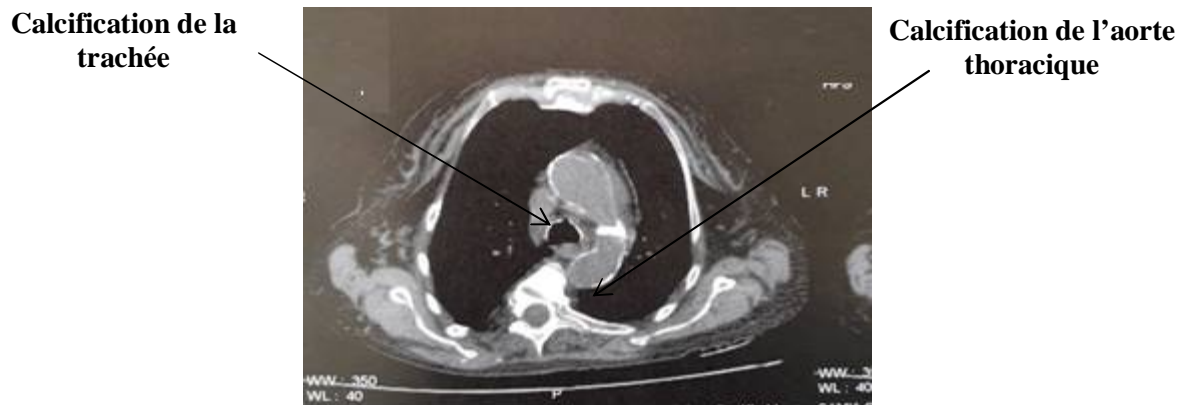


Figure 1 : Coupe scanographique montrant des calcifications de l'aorte thoracique et de la trachée.

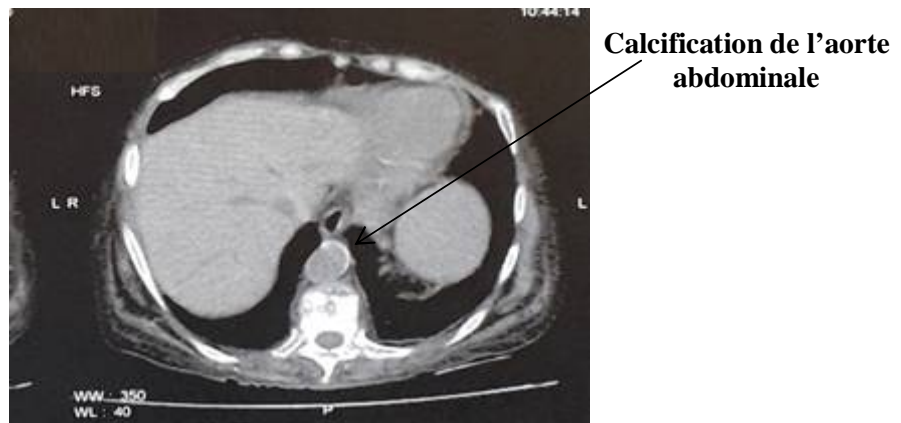


Figure 2 : Coupe scanographique montrant des calcifications de l'aorte abdominale.

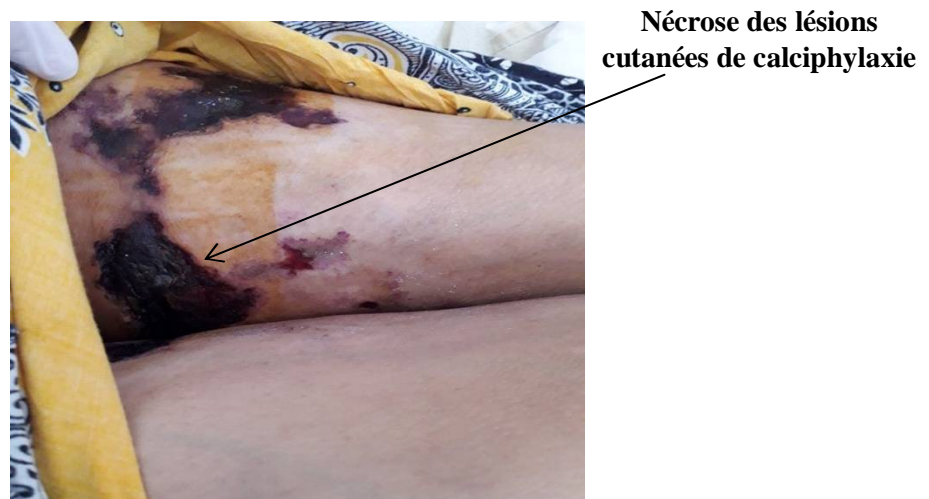


Figure 3 : Lésions cutanées de calciphylaxie évoluant vers la nécrose au niveau de la cuisse gauche.

## DISCUSSION

L'AUC a été décrite initialement par Selye en 1962 en se basant sur un modèle animal. Quelques années plus tard, plus de cent cas ont été rapportés chez l'homme [1]. C'est une maladie rare. Elle affecte 1 à 4% des patients hémodialysés par an [2, 3]. Son incidence semble en hausse ces dernières années [2]. L'âge habituel de son apparition est entre 50 et 60 ans [4]. Cependant, des cas d'AUC ont été décrits chez des patients plus jeunes, y compris des enfants [5, 6]. Elle est plus fréquente chez la femme [7]. L'obésité est connue comme un facteur de risque [8, 9]. L'AUC survient en général chez l'insuffisant rénal chronique au stade terminal dont l'ancienneté de l'hémodialyse en augmente le risque [7]. Les troubles du métabolisme phosphocalcique sont également connus comme un facteur de risque de survenue de cette pathologie : l'hyperparathyroïdie secondaire, l'augmentation du produit phosphocalcique, l'hyperphosphatémie et le déficit en vitamine D [10]. Plusieurs médicaments sont aussi impliqués : les suppléments calciques, les chélateurs calciques de phosphate, la vitamine D active, les corticostéroïdes et les antivitamines K [11].

La physiopathologie de l'AUC est complexe et non encore bien élucidée. En effet, il s'agit d'un phénomène de calcification vasculaire touchant la paroi des artérioles débutant par la média, aboutissant à leur obstruction sous l'influence de plusieurs facteurs. Cette pathologie évolue en deux phases : une première qui consiste à un processus long et insidieux aboutissant à des calcifications de la média des artérioles et à une fibrose intimale et une deuxième à un processus aigu d'occlusion thrombotique résultant de la calcification progressive et de la dysfonction endothéliale [12].

La calcification vasculaire résulte d'un trouble du métabolisme phosphocalcique. Deux inhibiteurs de la calcification semblent jouer un rôle important : la glycoprotéine extra cellulaire fétuine-A ( $\alpha_2$ -Heremans-schmid glycoprotein) et la protéine matricielle Gla (MGP : matrix glaprotein) [12]. La fétuine -A est produite par le foie, elle lie le calcium et le phosphate sérique inhibant ainsi la formation d'hydroxyapatite. La concentration systémique et locale de cette protéine est diminuée en cas d'inflammation et en cas d'insuffisance rénale chronique favorisant les calcifications vasculaires. La MGP est produite par les cellules musculaires lisses et agit localement. Elle empêche la transdifférenciation des cellules musculaires lisses vasculaires en cellules osteoblasts-like et de

ce fait, inhibe la calcification. Cette protéine est vitamine K dépendante. Elle est donc inhibée par les traitements antivitamine K (AVK) expliquant l'association entre ces médicaments et l'AUC [10]. Par ailleurs, l'occlusion thrombotique est favorisée par la dysfonction endothéliale observée lors de l'état d'hypercoagulabilité [13].

Le diagnostic d'AUC est essentiellement clinique. Elle est caractérisée par la survenue de plaques cutanées infiltrées, indurées, inflammatoires puis violacées aboutissant à des ulcérations creusantes et nécrotiques. Ces lésions cutanées sont douloureuses, multiples et bilatérales. Il existe des formes proximales touchant les zones adipeuses du tronc et des cuisses de pronostic très sévère et des formes distales touchant les jambes et les avant-bras de pronostic moins sévères [9, 14]. L'association de ces lésions dans un contexte d'insuffisance rénale chronique, d'hémodialyse, d'hyperparathyroïdie, de cirrhose ou de traitement par AVK fait évoquer l'AUC. Cependant, la biopsie cutanée reste le gold standard pour confirmer ce diagnostic [12]. Néanmoins, elle est rarement faite à cause des risques de mauvaise cicatrisation et de surinfection locale. Sa réalisation est réservée aux patients dont le diagnostic est incertain [15]. L'examen anatomopathologique montre des calcifications de la média des artérioles de la peau, une prolifération intimale, des calcifications tissulaires extravasculaires et une nécrose de l'épiderme [12]. La biologie relève fréquemment une hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire [16] et un trouble du métabolisme phosphocalcique notamment un produit phosphocalcique supérieur à  $70\text{mg}^2/\text{dl}^2$  [9, 17].

L'exploration radiologique peut objectiver des calcifications artérielles diffuses, cependant ces calcifications peuvent exister chez 20% des malades dialysés en dehors de toute calciphylaxie [18]. Notre patiente a présenté des calcifications artérielles diffuses à type de calcifications de la valve mitrale et aortique et une calcification de l'aorte thoracique et abdominale. Ainsi, la nature hémodynamique de l'OAP observé dans notre cas pourrait être expliquée par l'hypertension artérielle majorée par la douleur, l'atteinte valvulaire et la surcharge volémique chez un insuffisant rénal chronique au stade terminal.

Le traitement de l'ACU est multidisciplinaire reposant sur des avis d'experts. Aucune étude prospective thérapeutique n'est actuellement disponible. La prise en charge est basée sur le contrôle de la douleur et les soins locaux des

lésions [12]. Des séances d'oxygénothérapie hyperbare sont proposées par certaines équipes surtout dans les formes distales à raison de 5 séances par semaine pendant 4 à 8 semaines [19]. La correction du bilan phosphocalcique est essentielle en arrêtant les suppléments calciques ainsi que les chélateurs calciques du phosphore [12]. Le traitement médical de l'hyperparathyroïdie secondaire par lecinacalcat doit être essayé en première intention avant une éventuelle parathyroïdectomie [14]. Celle-ci a permis chez certains patients de guérir les lésions même au stade d'ulcération et une amélioration de la survie [20]. Une hémodialyse quotidienne avec un bain de dialyse pauvre en calcium (1,25 mmol/l) est souhaitable [10]. Le thiosulfate de sodium est un chélateur du calcium, il est administré par voie intraveineuse, il agit en dissociant les sels de calcium tissulaires et vasculaires. Il a aussi une action antioxydante et une action vasodilatatrice locale [10]. Les biphosphonates n'ont pas de bénéfice [12].

Malgré ces différentes mesures thérapeutiques, le pronostic de l'AUC reste sombre avec une mortalité de 60 à 80% à 1 an [3]. En effet, la surinfection des lésions cutanées constitue la cause la plus fréquente de décès.

## CONCLUSION

La calciphylaxie est une pathologie rare mais grave survenant chez l'insuffisant rénal chronique, dialysé ou non. Son pronostic reste sombre malgré les progrès réalisés dans les connaissances des mécanismes physiopathologiques et dans la prise en charge thérapeutique. Ainsi, il faut prévenir son apparition en ménageant les facteurs de risque et poser à temps le diagnostic.

## REFERENCES

- [1] Ennis H, Eulau D, Tokugawa DA, McGuire JS, Kohler S. Five cases of calciphylaxis and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;40: 979-987.
- [2] Esteve V, Almirall J, Luelmo J, Sâez A, Andreu X, Garcia M. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): incidence, clinical features and long term outcomes. *Nephrol publication* 2007; 27: 599 - 604.
- [3] Nigwekar SU, Kroshi ND, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015; 66:133-46.
- [4] Perceau G. Uraemic and non-uraemic calcific arteriopathy: the need for rapid diagnosis and therapy. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2015) 142; 506-512.
- [5] Suryadevara M, Schurman SJ, Landas SK, Philip A, Gerlach CB, Travares T, et al. Systemic calciphylaxis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:548-550.
- [6] Mathur M, Sykes JA, Saxena VR, Rao SP, Goldman GM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia-induced extraneoplastic hypercalcemia with pamidronate and calcitonin. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:252-255.
- [7] Dennis H, Eulau D, Tokugawa DA, McGuire JS, Kohler S. Five cases of calciphylaxis and a review of literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:979-987.
- [8] Floege J, Kubo Y, Floege A, Chertow GM, Parfrey PS. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:800-807.
- [9] Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:569-579.
- [10] Cyrielle A, Thomas E, Catherine Stoermann C. Artériopathie urémique calcifiante (calciphylaxie): mise au point en 2018. *Rev Med Suisse* 2018 ;14 :426-429
- [11] Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patient with end-stage renal disease. *Nephron* 2015;129:197-201.
- [12] Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis : controverses in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Med Sci* 2016;351:217-227.
- [13] Dobry AS, Ko LN, John SJ, Mark SJ, Sagar N, Daniela K, et al. Association between hypercoagulable conditions and calciphylaxis in patients with renal disease: a case-control study. *JAMA Dermatol* 2017; epub ahead of print.
- [14] Brandenburg VM, Kramann R, Specht P, Ketteler M. Calciphylaxis in CKD and beyond. *Nephrol Dial Transplant*, 2012; 27:1314-1318.
- [15] Brandenburg VM, Evenepoel P, Floege J, Goldsmith D, Kramann R, Massy Z, et al. Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis? *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1211-1219.
- [16] Rashmi R, James AL. Calciphylaxis due to hyperparathyroidism *Endocr Pract.* 2011;17[Suppl 1]:54-56).
- [17] Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int.* 2002; 61:2210 - 2217.
- [18] Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: A prevalence study. *Surgery* 1997, 122:1083-1090.
- [19] Vedvyas C, Winterfield LS, Vleugels RA. Calciphylaxis: a systemic review of existing and emergent therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:253-260.
- [20] 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.