

Anna Szumera-Ciećkiewicz

Zakład Patologii, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Wapnienie guzowate — opis przypadku

Tumor-like calcinosis — a case report

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Szumera-Ciećkiewicz
 Zakład Patologii
 Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie
 Tel.: +48 604 192 787
 e-mail: anna.cieckiewicz@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Przedstawiono diagnostykę rozległego guza okolicy łopatki u 35-letniego mężczyzny obciążonego wieloletnią schyłkową niewydolnością nerek. Na podstawie badań obrazowych i charakterystycznego obrazu mikroskopowego rozpoznano: wapnienie guzowate tkanek miękkich w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek z wtórną nadczynnością przytarczyc. Omówiono najważniejsze cechy kliniczne, diagnostykę radiologiczną i histopatologiczną oraz główne cele leczenia.

Słowa kluczowe: wapnienie guzowate, wtórna nadczynność przytarczyc, wtórna hiperfosfatemia, przewlekła niewydolność nerek

ABSTRACT

The diagnostics of massive tumor located in scapula region of a 35-year old male with an end-stage renal failure was presented. Both the radiological findings and histological examination of biopsy material established a diagnosis of tumor-like calcinosis in soft tissue accompanying chronic renal failure with secondary hyperparathyroidism. Clinical characteristics, radiological and histological image as well as main therapeutical options were discussed.

Key words: tumoral calcinosis, secondary hyperparathyroidism, secondary hyperphosphatemia, chronic renal failure

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2011, tom 7, nr 6, 327–331
 Copyright © 2011 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

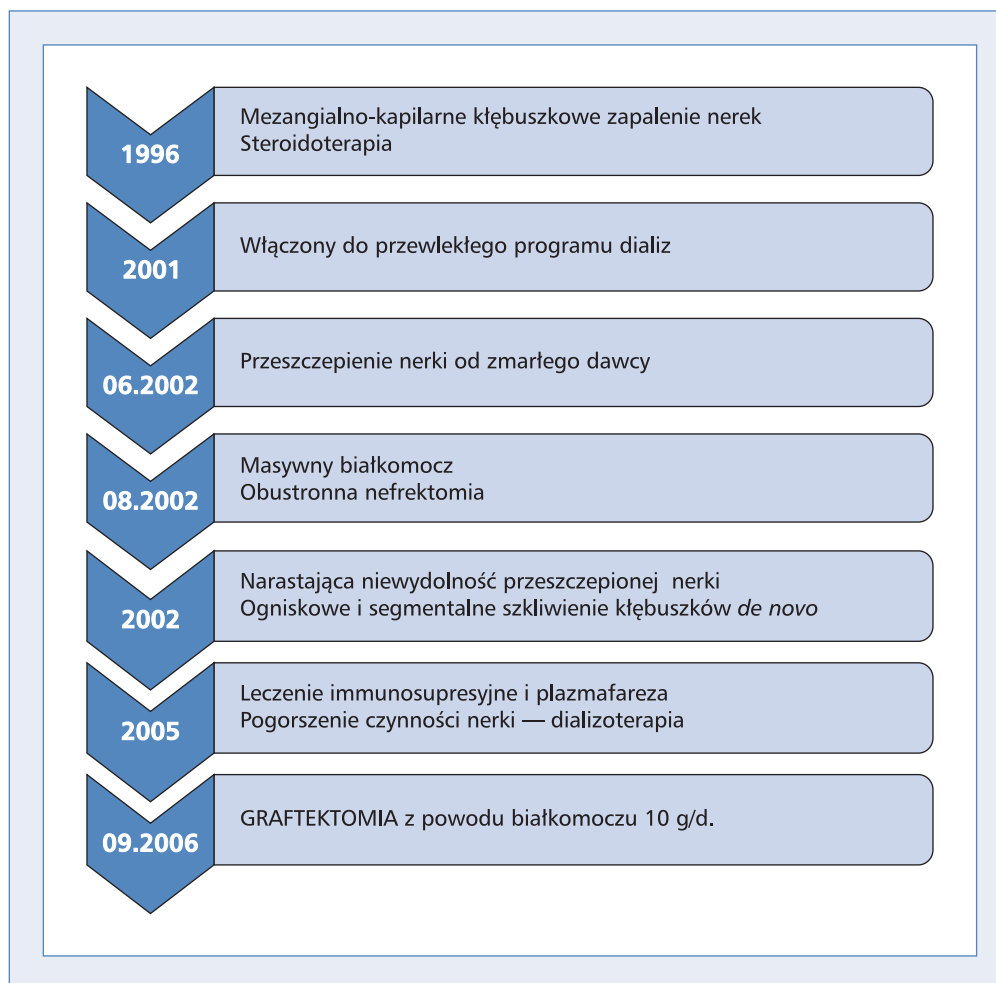
Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 6: 327–331

Wstęp

Wapnienie guzowate (*tumoral calcinosis, tumor-like calcinosis, lipid calcinosis, calcifying bursitis, calcifying collagenolysis, Kikuyu bursa, hip stones*) charakteryzuje się odkładaniem złogów wapnia wokół dużych stawów, najczęściej w sąsiedztwie stawu biodrowego, barkowego czy łokciowego. Zarówno przebieg kliniczny, jak i unikalny obraz histologiczny pozwalają na sklasyfikowanie tej zmiany jako odrębnej jednostki nozologicznej. Postacie uwarunkowane genetycznie (postacie rodzinne) występują u dzieci lub młodych dorosłych i zazwyczaj są to zmiany mnogie, przebiegające bez istotnych klinicznie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Taki sam obraz morfologiczny stwierdza się w pojedynczych zmianach obserwowanych u pacjentów obciążonych wieloletnią niewydolnością nerek i hiperfosfatemią.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 35 lat zgłosił się do Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w celu konsultacji z powodu guza lewej okolicy łopatkowej, który od ponad 5 lat stopniowo się powiększał. W wywiadzie odnotowano wieloletnią chorobę nerek, pacjent był po przeszczepie nerki od zmarłego dawcy i graftektomii z powodu narastającego białkomoczu; aktualnie stwierdzono u niego schyłkową niewydolność nerek. Przebieg choroby przedstawiono na rycinie 1. W trakcie kwalifikacji do kolejnego przeszczepienia nerki na podstawie badań obrazowych odnotowano istotne powiększenie guza łopatki. Pacjenta dwukrotnie wzywano do przeszczepienia nerki i dwukrotnie dyskwalifikował go lekarz transplantolog z powodu: „niejasnego charakteru guza i możliwości transformacji nowotworowej w momencie leczenia immunosupresyjnego”.



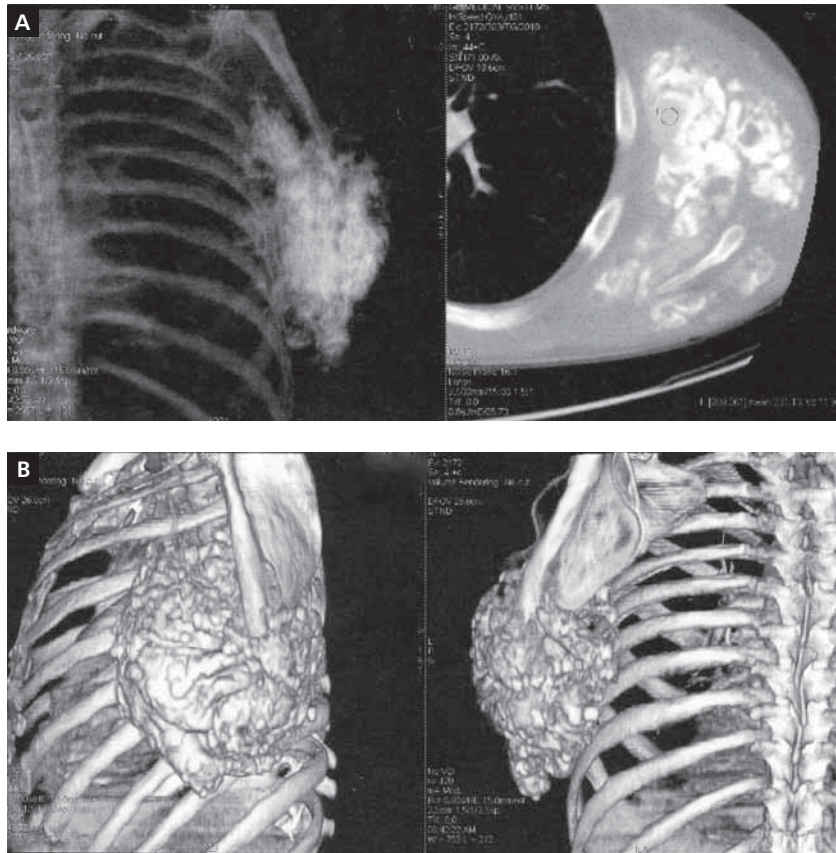
Rycina 1. Przebieg choroby nerek

Figure 1. The course of kidney disease

We wstępnym badaniu klinicznym przeprowadzonym w Centrum Onkologii — Instytucie stwierdzono wyczuwalny palpacyjnie twardy, ruchomy guz w sąsiedztwie lewej łopatki o największym wymiarze 10 cm. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej i łopatki lewej była widoczna duża, słabo odgraniczona masa guzowata o wymiarach 21 × 13 cm z masywnymi zwapnieniami o charakterze chrzęstnym położona przy bocznej ścianie klatki piersiowej, po lewej stronie (między żebrami a łopatką). W tomografii komputerowej stwierdzono dobrze ograniczoną masę guzowatą o budowie „groniastej”, z nieregularnymi zwapnieniami w obrębie „pseudojam” obejmującymi mięśnie: nadłopatkowy, zębaty, przedni i podgrzebieniowy oraz w przyczepach mięśnia piersiowego większego; wymiary guza wynosiły 150 × 75 × 160 mm; ponadto nie stwierdzono osteolizy ani łączności z łopatką, żebrami po stronie lewej; cechą charakterystyczną obrazu było patologiczne naczynie odżywcze biegną-

ce do górnego bieguna guza (ryc. 2). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie fosforanów (1,85 mmol/l) oraz stężenie wapnia w górnej granicy normy (2,7 mmol/l).

Dwukrotnie wykonano biopsję gruboigłową zmiany, uzyskując reprezentatywny materiał. W obrazie histopatologicznym stwierdzono pasma tkanki włóknistej bez atypii, luźno leżące mikro- i makrozwapnienia, fragmenty uwapnionej tkanki chrzęstnej lub beleczek kostnych, bez jednoznacznych cech złośliwości. W obfitej tkance ziarninowej w sąsiedztwie zwapnień widoczne były liczne wielojądrowe komórki wykazujące obecność antygenu CD68, pozytywne odpowiadające histiocytom dookoła ciała obcego (ryc. 3). Na podstawie obrazu histologicznego i przebiegu choroby podstawowej ostatecznie rozpoznano wapnienie guzowate tkanek miękkich w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek z wtórną nadczynnością przytarczyc.



Rycina 2. Obraz guza w tomografii komputerowej (A) wraz z rekonstrukcją 3D (B)

Figure 2. Computed tomography scans of tumor (A) with 3D reconstruction (B)

Dyskusja

Charakterystyka kliniczna

Pozaszkieletowe wapnienie guzowate tkanek miękkich związane z odkładaniem hydroksyapatytu wapnia, któremu towarzyszy naciek zapalny typu ziarniniakowego, rozwija się przede wszystkim u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc i hiperkalcemią idiopatyczną lub w wyniku schyłkowej niewydolności nerek [1]. Ze względu na obraz kliniczny obecnie wyróżnia się trzy typy wapnienia guzowatego: pojedyncze zmiany przebiegające bez hiperfosfatemii, liczne zmiany związane z hiperfosfatemią bez hiperkalcemii — przypadki rodzinne oraz zmiany związane z hiperkalcemią wtórną do niewydolności nerek [2–6]. W tabeli 1 przedstawiono podział wapnienia guzowatego z uwzględnieniem najważniejszych cech.

Lokalizacja zmian dotyczy głównie tkanek miękkich w okolicy dużych stawów, m.in. barku, łopatki, bioder, łokci czy pośladków (tzw. „hip stones”) [4].

Dolegliwości obejmują obecność wyczuwalnego litego, twardego i niebolesnego guza, często z objawami

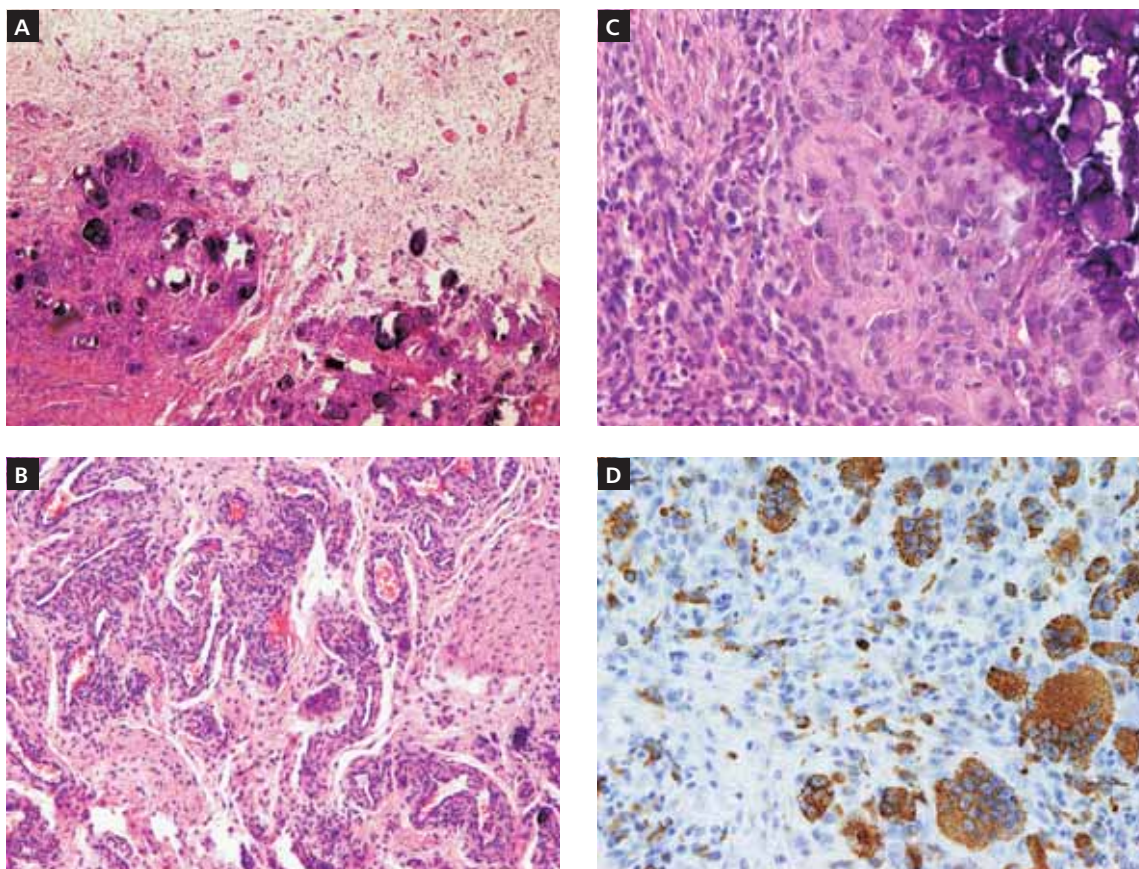
miejscowego stanu zapalnego. W części przypadków współistnieją przetoki skórne, z których przy ucisku może wydobywać się kremowo-biała treść odpowiadająca martwiczemu zmienionym fragmentom guza z towarzyszącym ropnym wysiękiem [1, 4].

Diagnostyka obrazowa

W klasycznym badaniu radiologicznym i tomografii komputerowej widoczne są dobrze ograniczone guzy, zlokalizowane w tkance podskórnej, zwykle niezwiązane z kością. Cechą charakterystyczną jest budowa „groniasta”, z silnie uwapnionymi licznymi „guzkami” pooddzielanymi przez włókniste przegrody (układ przejaśnień typu „chicken wire”). W niektórych „guzkach” mogą być obecne poziomy płynu [10–12].

Obraz histopatologiczny

Makroskopowo stwierdza się nieotorebkowany guz przylegający do mięśni lub ścięgien. Na przekrojach zmiana ma barwę szarą, z licznymi torbielami wypełnionymi mazistą białą treścią lub gęstym płynem,



Rycina 3. Obraz mikroskopowy wapnienia guzowego. A. Fragmenty tkanki włóknistej ze zwapnieniami, 10×; B. Tkanka ziarninowa, włóknista i naczynia krwionośne, 10×; C. Komórki ziarniny wykazujące niewielką atypię 20×; D. Pozytywne barwienie na obecność CD68, charakterystyczne dla wielojądrowych histiocyty 20×

Figure 3. Microscopic characteristic of tumoral calcinosis. A. Dense fibrous material with calcifications, 10×; B. Granulation tissue with fibrous septa and vessels, 10×; C. Mild atypia of granulation tissue, 20×; D. CD68 positive multinucleated histiocytes, 20×

Tabela 1. Podział i cechy charakterystyczne pozaszkieletowego wapnienia tkanek miękkich

Table 1. Types and characteristics of tumoral calcinosis of soft tissues

Typ	I — pierwotnie normofosfatemiczny	II — pierwotnie hiperfosfatemiczny	III — wtórne wapnienie guzowe
[Fosforany] w surowicy	Prawidłowe	↑↑	↑
[Wapń] w surowicy	Prawidłowe	Prawidłowe	↑
Zmiana	Pojedyncza	Liczne	Pojedyncze/częste wznowy
Występowanie	Kraje tropikalne i subtropikalne	Afroamerykanie	Pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek
Genetyka	? (mutacje genu <i>SAMD9</i>) (7)	AD/AR (mutacje genów <i>FGF23</i> , <i>Klotho</i> , <i>GALNT3</i>) (2, 8, 9)	Brak

*AD/AR — dziedziczenie autosomalne dominujące lub recesywne

poprzedzianymi obfitymi pasmami tkanki włóknistej. Zawartość torbieli stanowi hydroksyapatyt [4]. Mikroskopowo widoczne są liczne centralne zwapnienia,

otoczone przez jednojądrowe komórki zapalne i wielojądrowe histiocyty typu wokół ciała obcego i Langerhansa barwiące się immunohistochemicznie przeciwciałami

anty-CD68 i MAC387. Cechą charakterystyczną zmiany jest policykliczny układ z obszarami tkanki ziarninowej i włóknienia. Niewielka atypia komórek jest częsta. W zmianach o długim przebiegu można również stwierdzić obszary metaplastji kostnej otoczonej szkliwiejącą tkanką włóknistą [1, 4, 13].

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej — poza zmianami nowotworowymi — należy uwzględnić choroby przebiegające z odkładaniem depozytów wapnia, m.in. zespół Burnetta (*milk-alkali syndrome*), naczyniowe choroby kolagenowe. Podobny obraz histologiczny występuje również w dnie moczanowej oraz rzadko w chrzęstniakach przebiegających z odczynem ziarninopodobnym [4, 10].

Leczenie

Leczenie polega na wycięciu zmiany i jest polecane przede wszystkim w I i II typie wapnienia guzowatego. W grupie III odnotowuje się wysoki odsetek wznów miejscowych, a leczenie opiera się na zapewnieniu zbilansowanej gospodarki wapniowo-fosforanowej. W przebiegu niewydolności nerek dotyczy to m.in. obniżenia stężenia fosforanów poprzez odpowiednią dietę i zastosowanie, na wczesnym etapie choroby, niewapniowych związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, jak również na używaniu preparatów niskowapniowych w dializoterapii; w miarę możliwości

zaleca się transplantację nerek lub usunięcie przytarczyc [14].

Piśmiennictwo

1. McKee P.H., Liomba N.G., Hutt M.S. Tumoral calcinosis: a pathological study of fifty-six cases. *Br. J. Dermatol.* 1982; 107: 669–674.
2. Ichikawa S., Imel E.A., Econs M.J. Genetics of familial tumoral calcinosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 563–564.
3. Jose J., Fitcher B., Clifford P.D. Familial tumoral calcinosis. *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ)* 2010; 39: E111–E113.
4. Pakasa N.M., Kalengayi R.M. Tumoral calcinosis: a clinicopathological study of 111 cases with emphasis on the earliest changes. *Histopathology* 1997; 31: 18–24.
5. Slavin R.E., Wen J., Kumar D., Evans E.B. Familial tumoral calcinosis. A clinical, histopathologic, and ultrastructural study with an analysis of its calcifying process and pathogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17: 788–802.
6. Smack D., Norton S.A., Fitzpatrick J.E. Proposal for a pathogenesis-based classification of tumoral calcinosis. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35: 265–271.
7. Hershkovitz D., Gross Y., Nahum S. i wsp. Functional characterization of SAMD9, a protein deficient in normophosphatemic familial tumoral calcinosis. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131: 662–669.
8. Ichikawa S., Baujat G., Seyahi A. i wsp. Clinical variability of familial tumoral calcinosis caused by novel GALNT3 mutations. *Am. J. Med. Genet.* 2011; 152A: 896–903.
9. Joseph L., Hing S.N., Presneau N. i wsp. Familial tumoral calcinosis and hyperostosis-hyperphosphataemia syndrome are different manifestations of the same disease: novel missense mutations in GALNT3. *Skeletal. Radiol.* 2010; 39: 63–68.
10. McKenzie G., Raby N., Ritchie D. Pictorial review: non-neoplastic soft-tissue masses. *Br. J. Radiol.* 2009; 82: 775–785.
11. Olsen K.M., Chew F.S. Tumoral calcinosis: pearls, polemics, and alternative possibilities. *Radiographics* 2006; 26: 871–875.
12. Resnik C.S. Radiologic vignette. Tumoral calcinosis. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1484–1486.
13. Sprecher E. Familial tumoral calcinosis: from characterization of a rare phenotype to the pathogenesis of ectopic calcification. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130: 652–660.
14. Pecovnik-Balon B., Kramberger S. Tumoral calcinosis in patients on hemodialysis. Case report and review of the literature. *Am. J. Nephrol.* 1997; 17: 93–95.