

Un curieux cas de nécrose

Alyson Baker

Ex-R5 de l'UdeM

Nouvellement P1 à l'Hotel Dieu d'Arthabaska , Victoriaville

Médecine interne générale

Conflit d'intérêts

- Pas de conflit d'intérêts

Présentation de cas

- Femme de 22 ans
- Pas d'ATCD personnel ou familial
- Habitus: obèse
- Tabagisme actif. Pas de drogue. Pas de C.O.
- Sous paroxétine

- Infection urinaire récemment traitée avec du sulfamethoxazole-triméthoprim x 1 co puis ciprofloxacine x 1 semaine
- T° 39°C la veille de sa consultation et à l'urgence



Jr 1 00:46



Mollet D

Jr 1 04:07



Jr 1 09:34



Jr 2 01:58



Omoplate G

Jr 1 16:49



Sein D

Jr 1 21:01



Jr 1 21:49



MSD proximal

Jr 2 18:29



Jr 1 21:49



Abdomen

Jr 1 21:49



MSG proximal

Bilan initial

Laboratoires

- FSC : GB **13.7** (N: 9.3). Hgb 146. plt 192
- Bilan rénal N
- **CRP 39**

- INR 1.2 PTT 28 fibrinogène 3.14

- A/U : GB 5-10 GR 3-5. Cx –

- IEPP: possible discrète gammopathie IgG
Lambda ou Kappa sur fond polyclonal
 - IgA 4.4 (0.7 – 4.0)

Imagerie

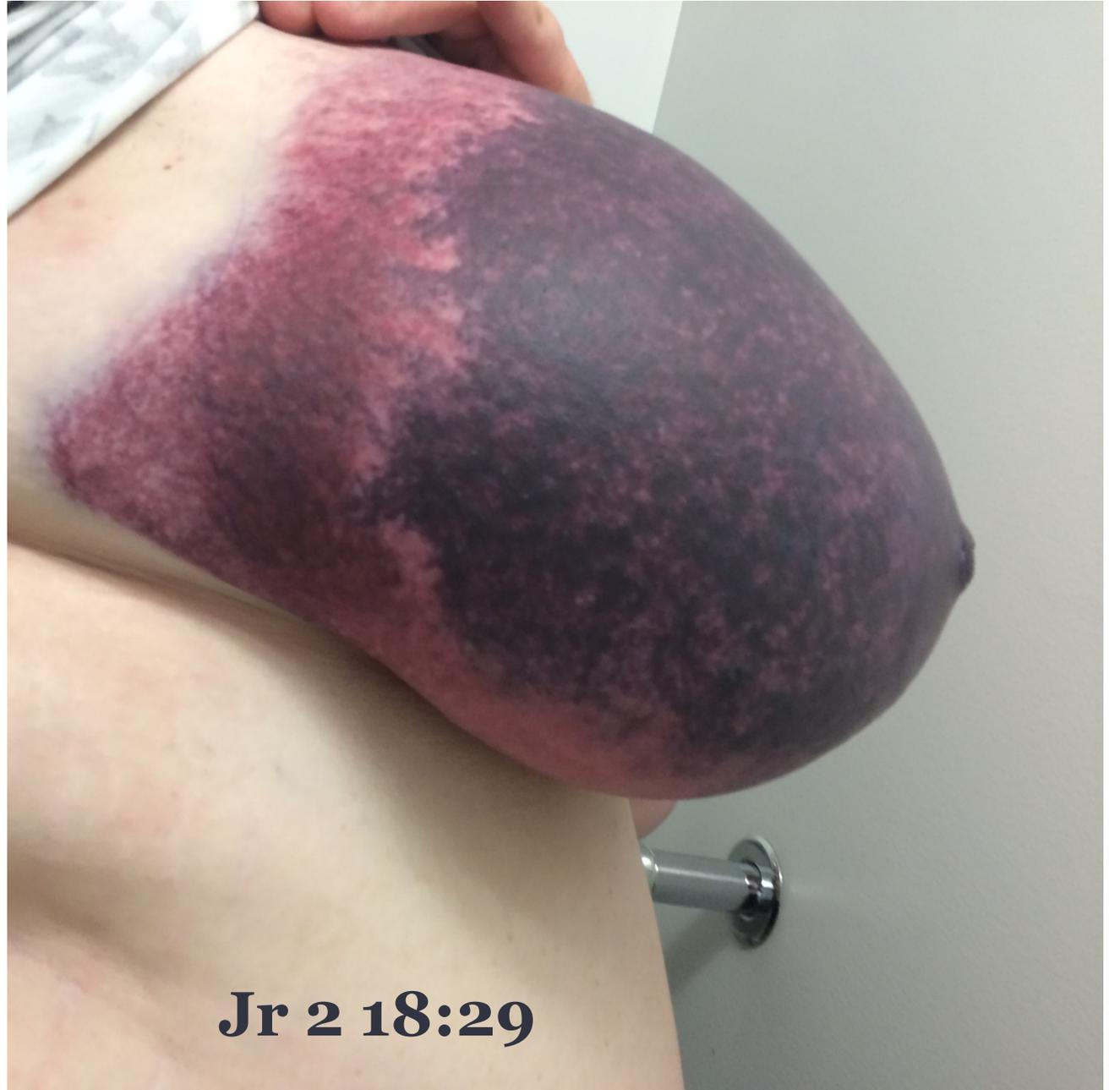
- Mammographie bilatérale : changements inflammatoires diffus du sein droit
- Echo du sein N

 - RxP N

 - Doppler MI : TPS de la saphène



Jr 2 7:36



Jr 2 18:29



Évolution

- Jour 9 : amélioration des lésions.
 - Disparition par le centre, sans passage de vert / jaune
 - Hyperalgie périphérique et hypoesthésie centrale
 - Résolution complète de la lésion au niveau de la cuisse et de l'omoplate
- Anémie inflammatoire jusqu'à 106.
- Bilan hépatique complet :
 - ALT 137 LDH 268 ALP 112 GGT 89 bili 6
- Électrolytes étendus:
 - Ca, Mg, PO₄ N
- Marqueur inflammatoire:
 - CRP 19
- Autre:
 - TSH 2.9



Jour 11



Jour 15

Biopsie cutanée

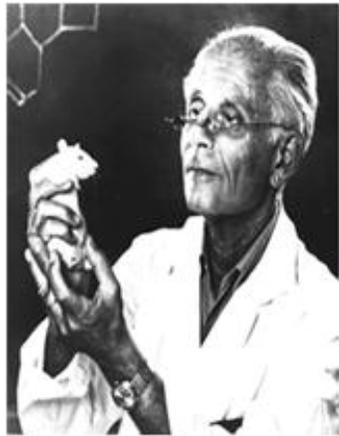
- Angiopathie avec amas de fibrines de petites veines avec inflammation légère.
- Derme superficiel et profond avec multiples thrombi
- Inflammation aigue focale et extravasation des globules rouges.
- Peut ressembler à une vasculite, mais trop peu de cellules infl et richesse des thrombi oriente vers coagulopathie / maladie vasculaire occlusive.

Bilan étiologique

- **FVL HTZ +**
- F II N
- ACL – B2 GP - AL -
 - Temps thrombine N
 - Fibrinogène 3.14 puis 6.58
 - TS épi N
- Anti thrombine, protéine C et S N.
- Homocystéine N
- F 13, test de solubilité à l'urée N.
- vWF N
- Fibrinogène 6.66 (3.00 – 4.00)
15/08
- ANA –
- C3 , C4 N
- ANCA –
- ASO –
- Hemoc – x 2
- ACE N

Calciphylaxie non-urémique

Qu'est-ce que la calciphylaxie?



Sensitizing Agents e.g. uremia, parathyroid hormone extract, high phosphorous diet, or vitamin D

"critical period"

Challenging Agents, e.g. trauma, egg albumin, metallic salts



Rats in experimental calciphylaxis developed extensive soft tissue calcifications but did not develop small artery or arteriolar calcifications that are characteristic of human calciphylaxis. Also, unlike human calciphylaxis, these rats were able to cast off the "cutaneous molt" and replace it with new dermis without any features of calciphylaxis.



Qu'est-ce que la calciphylaxie?

- C'est une nécrose et ischémie cutanée, souvent en lien avec une calcification des artérioles dermales.
- Mais qui peut aussi atteindre les muscles, cerveau, poumons, intestins et autres organes
- **Généralement** retrouvée chez les patients avec IRT.
- Calciphylaxie non-urémique

Pathophysiologie

- ???

Pathophysiologie

- Association avec les anomalies métaboliques et les thérapies de l'IRT
 - hyperPTH, hyperPO₄, hyperCa⁺², suppléments de Vit D, chélation à base de calcium
 - Mais la plupart des patients ont un Ca et PO₄ N! Normalisation dû à une précipitation durant la calcification?
- Déficit en fetuin-A et protéine Matrix Gla
- Anomalie du NF- κ B, RANK ligand, osteoprotegerin ...
 - régulation de la minéralisation extra-osseuse
- Augmentation des facteurs thrombotiques ou diminution des processus anti-thrombotiques

Présentation typique

- Nécrose ischémique **extrêmement douloureuse**
- Dans les endroits **adipeux** :
 - cuisses et MI (60%), fesses (9%), abdomen (23%). Peut aussi atteindre les MS et même les doigts
- Lésions caractéristiques :
 - livedo reticularis
 - nodules sous-cutanées en plaques violacées et douloureuses
 - ulcères nécrotiques étoilés avec des eschars nécrotiques
 - À risque de surinfection.
- Similaire aux lésions de calciphylaxie urémique
- Épidémiologie : plus fréquent chez les femmes caucasiennes obèses

Étiologie

Table 1.

Causes of nonuremic calciphylaxis^a

Cause	No. of Cases (%)
Primary hyperparathyroidism	10 (27.8)
Malignancy ^b	8 (22.2)
Alcoholic liver disease	6 (16.7)
Connective tissue diseases ^x	4 (11.1)
Diabetes	2 (5.5)
Chemotherapy-induced protein C and S deficiency	1 (2.8)
Crohn disease	1 (2.8)
Osteomalacia treated with nadroparin calcium	1 (2.8)
POEMS syndrome	1 (2.8)
Vitamin D deficiency	1 (2.8)
Weight loss	1 (2.8)
CKD (not ESKD)	1 (2.8)

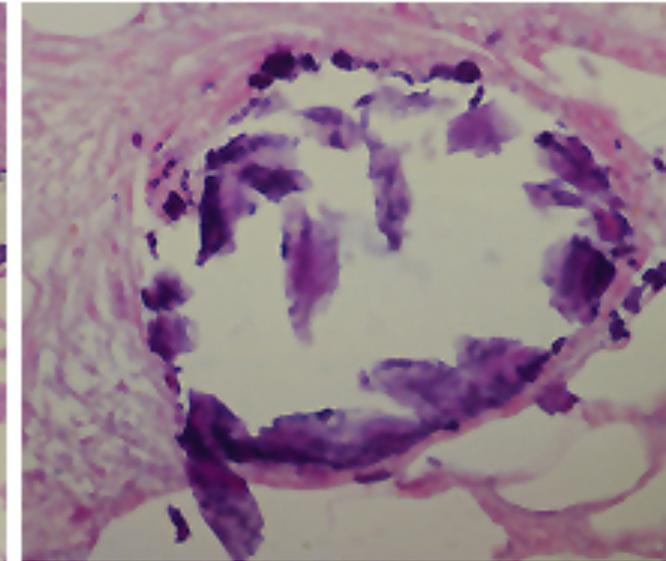
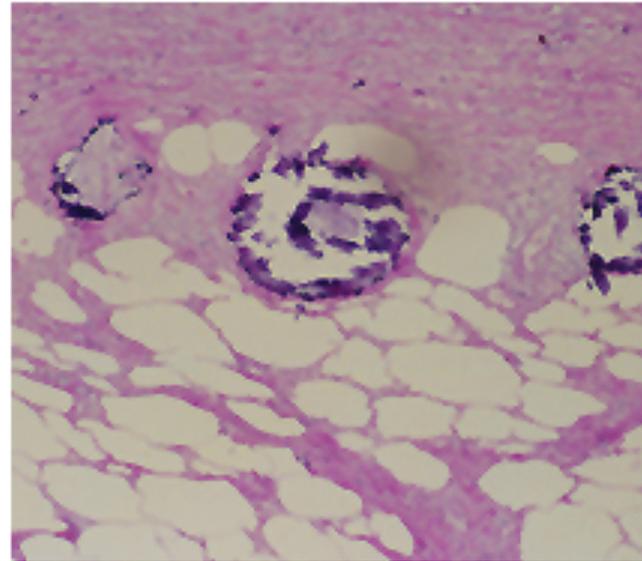
- Corticostéroïdes (60-80%)
- Coumadin (25-60%)
 - Forte association entre coumadin et calciphylaxie urémique
- Albumine ou culot
- Déficit en protéine C ou S, SAPL
- Trauma

Comment faire le diagnostic?

- Biopsie cutanée **profonde** : à la marge de la lésion, idéalement avec de l'eschar, du livedo et de la peau indurée.
 - biopsie incisionnelle vs. punch de 6-8 mm avec une profondeur de 4-5 mm
 - Mais attention! Augmente le risque de surinfection, de propagation de la lésion, saignement, induction de la nécrose
 - Sensibilité et spécificité méconnues.
- Des microcalcifications peuvent être vues sur l'imagerie
 - Plus facilement détectées sur les mammographies plutôt que les Rx
 - Mais pas d'évaluation officielle donc recommandation faible

Biopsie typique

- Trouvaille précoce: vasculopathie thrombotique des vaisseaux superficiels du derme
 - typique de plusieurs conditions hypercoagulables
- Calcification de la média des artérioles du derme avec des occlusions thrombotiques
- Nécrose du gras sous cutané
- Pas de changements vasculitiques
- Peut avoir des microthrombi, panniculite, fibrose endovasculaire
- Colorations de von Kossa ou rouge Alizarin



- La biopsie peut ne pas avoir de calcifications !
 - Seulement 18% des biopsies ont des calcifications
 - Plusieurs risques de faux négatifs durant la biopsie puis dans la préparation du spécimen

Bilan à faire

- Évaluation rénale
 - E+/urée/creat
 - A/U
 - PROTU
- Paramètres osseux
 - Ca²⁺, PO₄, PTH, Vit D, ALP
- Évaluation hépatique
 - AST, ALT, albumine
- Infectieux: FSC, hemoc, VS, CRP
- Coag :
 - PT/PTT/INR, fibrinogène, D-dimères
 - protéine C et S, anti thrombin, APL
- Maladies inflammatoires
 - ANA, FR, ANCA, cryo
- Dépistage néoplasie
- Études vasculaires

Diagnostic différentiel

	Differences
Atherosclérose	Claudication, ↓pouls, périphérique, ABI anormal , souvent unilat
Embolisation de cholestérol	Périphérique. Ischémie rénale ou GI
Fibrose systémique néphrogénique	Exposition gadolinium, dlr modérée, plaques brunâtres
Vasculopathie à l'oxalate	Périphérique, néphrolithiases d'oxalate
Purpura fulminans	Choc septique, CIVD, atteinte corporelle diffuse, progression rapide
Vasculite	Autres organes
Nécrose à la warfarine	dans les 10 premiers jours de traitement, et s'améliore à l'arrêt
Autres	HIT SAPL Myxome cardiaque Artérite radique CIVD, cryoglobulines

Prise en charge

- Soins de plaies intensifs
 - Débridement chirurgical **si infection** (nécrosectomie pour faciliter la guérison)
 - ☐ Éviter de débrider les plaies non infectées avec un eschar sec ou lors d'ischémie active
 - Débridement sérié avec des VAC, puis greffe de peau
- Traitement de support
 - Correction du Ca⁺², PO₄, hyperPTH PRN
 - Arrêter les médicaments possiblement causal :
 - ☐ Vit D activée, calcium, fer, coumadin, albumin
 - ☐ HBPM au lieu du coumadin. Xarelto?^{5,6}
 - Gestion de la douleur
 - Antibiotiques empiriques

Traitement venant de la calciphylaxie urémique

- **Thiosulfate de sodium IV**

- Pas d'essai randomisés... mieux connu en calciphylaxie urémique.
- Diminue la mortalité? Historiquement 55%, avec thiosulfate semble plutôt être de 35%

- **Chambre hyperbare**

- 58% de 34 patients ont démontrés de l'amélioration. > 50% ont eu une guérison complète⁷
- 8/9 patients : guérison complète⁸
- Sur 5 patients : 2 ont eu une guérison partielle, 3 aucune réponse (mais 25-35 session au lieu de 40)⁹

- Bisphosphonates

- Asticots

- Tissue plasminogen activator

- Corticostéroïdes

- Sur 14 patients, amélioration de 11
- Dans l'étude de Nigewar, augmentation de la mortalité! 4/5 des cas traitées avec pred.

Prognostic

- Mauvaise réponse aux thérapies connues
- Mortalité élevée : 52-60% à 1 an^{3,4}
 - 2^o à sepsis
 - Entre 2 semaines à 1 an du diagnostic
- Mauvais pronostic :
 - Maladie avancée
 - Lésions nécrotiques proximales

Retour sur le cas

- Nécrose des zones adipeuses chez une femme caucasienne obèse de progression typique (erythème, livedo, plaques violacées, ulcères nécrotiques avec eschars).
- Bilan sanguin peu révélateur, sans atteinte rénale, osseuse, hépatique, infectieuse... qui élimine les vasculites, thrombopathies, néoplasie.
 - FVL HTZ probablement pas d'impact clinique
- Dx clinique de calciphylaxie malgré Bx non pathognomonique

Remerciements

- Dre. Suzanne Chartier et l'équipe de dermato au CHUM

Références

1. Selye H. The dermatologic implications of stress and calciphylaxis. *J Invest Dermatol.* 1962;39:259–275.
2. Uptodate : Calciphylaxis
3. Jeong, Haneol S. et al. Calciphylaxis: Controversies in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment . *The American Journal of the Medical Sciences* , Volume 351 , Issue 2 , 217 - 227
4. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from Nonuremic Causes: A Systematic Review. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2008;3(4):1139-1143.
5. Fergie B, Valecha N, Miller A. A Case of Nonuremic Calciphylaxis in a Caucasian Woman. *Case Reports in Dermatological Medicine.* 2017;2017:6831703.
6. Harris R. J., Cropley T. G. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011;64(2):405–412..
7. [An J, Devaney B, Ooi KY, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: A case series and literature review. *Nephrology \(Carlton\)* 2015; 20:444.](#)
8. [Basile C, Montanaro A, Masi M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriolopathy: a case series. *J Nephrol* 2002; 15:676.](#)
9. [Podymow T, Wherrett C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2176.](#)
10. Nigwekar, Sagar U. et al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment *American Journal of Kidney Diseases* , Volume 66 , Issue 1 , 133 - 146 Massachusetts General Hospital's Multi-disciplinary Calciphylaxis Team
11. Spanakis EK, Sellmeyer DE. Nonuremic calciphylaxis precipitated by teriparatide [rhPTH(1–34)] therapy in the setting of chronic warfarin and glucocorticoid treatment. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2014;25(4):1411-1414.