

בתחתית הכיב - חשיבות הביופסיה באבחון כיבים קשיי ריפוי

תקציר:

במאמר הנוכחי, מדווח על פרשת חולה אשר הציגה כיבים כרוניים קשיי ריפוי בגפיים התחתונים. המטופלת עברה ביופסיית עור אשר הדגימה ממצאים היסטופתולוגיים המתאימים לקלציפילקסיס. זוהי תופעה נדירה המלווה בתחלואה ותמותה גבוהה, הן מהמחלה עצמה והן מהטיפול בה. אפשרויות הטיפול מוגבלות ומבוטסות בעיקר על פרשות חולים וסדרות קטנות, על כן יש צורך במחקר נוסף בתחום זה. פרשת החולה במאמר זה מדגישה את הצורך בביופסיית עור לאבחון כיבים כרוניים.

סופיה רייבר¹
נדב פם¹
זיאד חמאיסי¹
ראובן ברגמן^{2,1}
אמילי אביטן-הרש^{2,1}

¹מחלקת עור, המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה
²הפקולטה לרפואה, הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל, חיפה

מילות מפתח: הסתיידות עורקים; כיבים כרוניים; ביופסיית עור; כיב על שם מרטורל; קלציפילקסיס.
:KEY WORDS Punch biopsy; Martorell ulcer; Calciphylaxis; Chronic ulcer.

הקדמה

הדגימה כלי דם קטן בשומן התת עורי עם הסתיידות בשכבת הביניים (media) המביאה להיצרות ולסתימת החלל (תמונות 2,3). ממצא זה ניתן לראות בכיבים על רקע קלציפילקסיס או תהליך טרשת עורקים ראשוני בכלי דם קטנים (תהליך הנקרא גם Martorell's hypertensive ulcer). בצילומי רנטגן של הגפיים התחתונים הודגמו הסתיידויות בעורקים קטנים (תמונה 4).

חסימת כלי דם על ידי משקעי סידן-קלציפילקסיס (calciophylaxis) היא מצב נדיר, המוביל לכיבים כרוניים קשיי ריפוי, לתחלואה נלווית הכוללת כאב עז, אשפוזים חוזרים, זיהומים, הגבלה בתפקוד והשפעות לוואי של טיפולים [1]. שיעור התמותה של מטופלים עם חסימת כלי הדם על ידי משקעי סידן עומד על 45%-80% בשנה, בעוד שבמטופלים עם נגעים מכויבים שיעור התמותה גבוה יותר. סיבת המוות העיקרית היא אלח דם [2]. המחלה שכיחה יותר בחולים עם אי ספיקת כליות ובעיקר חולי דיאליזה, ונמצאת במגמת עלייה בשנים האחרונות [3]. השכיחות המוערכת היא של 35 אנשים לכל 10,000 מטופלים בדיאליזת דם בארצות הברית (במטופלים בדיאליזה של הצפק השכיחות גבוהה אף יותר, אך המנגנון לכך אינו ברור) [4].

תמונה 1:

תמונה קלינית של הכיבים בשוקיים. על פני השוקיים דו צדדית ויותר משמאל, נראים כיבים נרחבים המכוסים בגלדים שחורים

מפרשת החולה

קשישה בת 84 שנים, עם אנמנזה רפואית הכוללת מחלת לב איסכמית, מצב אחר ניתוח מעקפים, פרפור פרוזדורים, יתר לחץ דם, סוכרת סוג II, ומחלת כלי דם היקפיים שבעקבותיה עברה מעקף פמורלי-פופליטאלי בגף שמאלי תחתון. בנוסף לקתה האישה באי ספיקת כליות כרונית על רקע סוכרת (ערכי קריאטינין כ-2). החולה פנתה לטיפול במחלקת עור בשל כיבים על פני השוקיים דו צדדית, אשר הופיעו כשלושה חודשים טרם אשפוז, וגדלו והתרחבו בהדרגה. בבדיקתה, נראו על פני השוקיים דו צדדית (ויותר משמאל) כיבים עמוקים בקטרים משתנים, המכוסים רקמת נמק בגוון שחור, ופיברין (תמונה 1). האבחנה המבדלת הייתה רחבה וכללה וסקולטיסיס, פיודרמה גנגרנוזום, תהליך זיהומי, כיב על רקע איסכמיה או על רקע אי ספיקת ורידים. לבירור אטיולוגיה אפשרית לכיבים עברה המטופלת בירור נרחב, כולל ביופסיה משולי כיב אשר



דיון

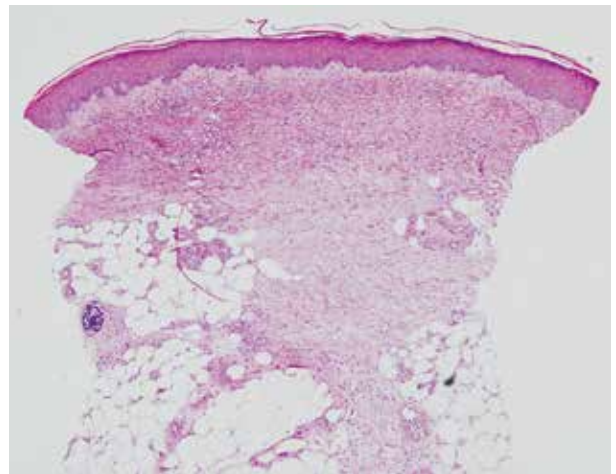
האבחנה המבדלת של כיבים בגפיים התחתונים היא נרחבת, וכוללת כיבים על רקע אי ספיקת ורידים, טרשת עורקים, כיבים נירופתיים, כיבים על רקע זיהומי (חיידקי, פטרייתי, מיקובקטריה אטיפית), וסקוליטיס ווסקולופתיות, כיבים על רקע תרופתי, מצבי קרישיות יתר וממאירות (ראשונית או גרורות) [5]. חסימת כלי דם על ידי משקעי סידן, דהיינו קלציפילקסיס, היא סיבה נדירה לכיבים. תהליך זה מאופיין בשקיעת סידן בשכבת הביניים (media) בכלי דם קטנים ברקמת שומן תת עורית ובדרמיס, המביאה להיצרות כלי הדם ולאיסכמיה. חסימה נוספת הנגרמת מנוק לתאי האנדותרל ומקרישים זעירים מובילה בסופו של דבר לאוטם ברקמה. שקיעת הסידן היא תהליך דינאמי, התלוי במאזן מורכב בין גורמים המעלים או מורידים את רמת הסידן בדם לבין גורמים המווסתים את שקיעתו ברקמה. כל פגיעה במנגנונים המווסתים רמות סידן, זרחן, כדוגמת הורמון יותרת התריס, גורמת להפרעה באיזון ובסופו של דבר להסתיידות כלי הדם. בשל הקשר ההדוק הקיים בין מאזן סידן זרחן וקלציפילקסיס, ניתן להבין מדוע מרבית האירועים מתרחשים במטופלים עם אי ספיקת כליות. במטופלים אלו יכולת פינוי הזרחן נפגעת, בנוסף נפגעת יכולת שפעול ויטמין D₃. ירידה ברמות ויטמין D₃ גורמת לירידה בספיגת הסידן מהמעיי וכתוצאה מכך לירידה ברמות הסידן בדם. ירידה זו מובילה להפרשה מוגברת של הורמון יותרת התריס, הגורם למוביליזציה של מאגרי הסידן והזרחן מהעצם אל הדם. תהליך זה משפר את רמות הסידן בנסיוב (serum), אך רמות הזרחן עולות יתר על המידה. על מנת שתתרחש הסתיידות בכלי דם, בשלב הראשון, תאי שריר חלק בדפנות כלי הדם הופכים לתאים בעלי יכולת יצירת עצם דמויי אוסטאובלסטים. זרחן, מתווכים דלקתיים בדפנות כלי דם, וחלבון Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) הם משפיעים אפשריים של תהליך זה. גורם חשוב נוסף הוא תהליך קרישיות יתר מקומי בכלי הדם, עם או ללא קרישת יתר [6].

קלציפילקסיס מסווגת כאורמית (בחולים עם מחלת כליות סופנית ESRD) ולא אורמית (במטופלים עם תפקוד כליות תקין או בשלבים מוקדמים יותר של אי ספיקת כליות כרונית). במחקר של Nigwekar וחב' [7] שנכללו בו 36 מטופלים שלקו בקלציפילקסיס ללא אי ספיקת כליות, זיהו החוקרים מגוון מצבים רפואיים הקשורים לקלציפילקסיס בקבוצה זו, כולל פעילות יתר ראשונית של הורמון יותרת התריס (כ-27% מהחולים), כולנגיוקרצינומה, ליקמיה מיאלואידית כרונית, מלנומה ומחלות ממאירות אחרות (22% מהחולים), מחלת כבד אלכוהולית, ומחלות רקמת חיבור.

מאפייני המחלה במטופלים עם וללא אי ספיקת כליות הם דומים [8]. בסדרת מקרים של Bataillard וחב' [11], מדווח על חמישה מטופלים מתוך מדגם כולל של 101 חולי קלציפילקסיס, אשר תועדו בצילומים. ההסתמנות הקלינית משתנה וכוללת הסננה, רבדים, קשריות וקשרים, אדמומיות בפיוזר רשתי, ליבדו או ארגמנת (פורפורה). הנגעים בעור מרובים דו צדדיים ומלווים בכאב עז. בחלק מהחולים, הנגעים הראשוניים מתפתחים במהירות ליצירת כיבים נמקיים עם גלדים שחורים [9,8]. מיקום הנגעים בעור יכול להיות מסווג

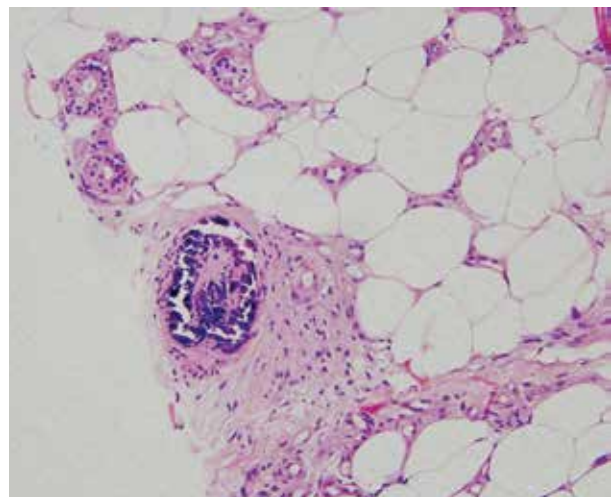
תמונה 2:

ביופסיית עור מהכיבים מראה הסתיידות בחלל כלי דם קטן בשומן התת עורי והמטוכסילין - אאוזין 10x



תמונה 3:

משקעי סידן בשכבת הביניים (media) של דופן כלי דם קטן עם חסימת החלל והמטוכסילין - אאוזין 400x



במקביל, בוצע בירור מטבולי אשר הדגים בדם רמות הורמון יותרת התריס (PTH) מוגברות מאוד - 412, רמת ויטמין D נמוכה, רמות סידן, זרחן, הורמון בלוטת תריס בגבול הנורמה. באבחנה של קלציפילקסיס, המטופלת החלה טיפול בכדורים (Cinacalcet hydrochloride) Mimpara, (Sevelamer Carbonate) ועירווי לתוך הווריד של Sodium thiosulfate. הנבדקת הייתה מועמדת לסקירת על שמע (אולטרסאונד) של הצוואר לשלילת שאת טבה (שפירה) של בלוטת יותרת התריס, אך לא הספיקה לבצעו. במהלך האשפוז נצפו ירידה בלחץ דם ובמצב הכרה, תת-חום, עלייה בספירת הדם הלבנה, נשמת וירידה בריווי החמצן בדם. באבחנה של אלח דם הועברה החולה להמשך טיפול ביחידה לטיפול מוגבר, טופלה בטיפול אנטיביוטי אמפירי רחב טווח אשר כלל פפירצילין-טאזובקטם ונוקומיציין, תמיכה נשימתית ונוזלים, אך בהמשך נפטרה.

חדשים שאינם מחלימים ומקור נוסף לזיהום. ביופסיית Punch היא בטוחה יותר בהשוואה לביופסיית הסרה, כאשר טכניקת ה-Punch הכפול אשר בה Punch שני מוחדר דרך הראשון על מנת לקבל רקמת שומן מעומק הנגע, יכולה להעלות את יעילות הבדיקה במקרה של קלציפילקסיס. המאפיינים ההיסטולוגיים כוללים עיבוי של שכבת האינטימה ושקיעת סידן בשכבת הביניים (media), והיצרות החלל של כלי דם קטנים בדרימס וברקמת השומן התת עורית, ריבוי של תאי אנדותל והסתיידות מחוץ לכלי הדם. ניתן להיעזר בצביעות מיוחדות כגון צביעת וון קוסה Von Kossa להדגשת משקעי הסידן [14]. מקרה זה, אשר אובחן לפי ביופסיית עור, מדגיש את הצורך והתועלת בביצוע ביופסיה לאבחנה ושלילת גורמים אחרים לכיבים כרוניים, כפי שנצפה בפרשת החולה שלנו.

בדיקות דימות כגון צילומי רנטגן, ממוגרפיה, מיפוי עצם אינן נמצאות בשימוש רוטיני לאבחון המחלה, אולם הן יכולות לסייע, במיוחד במטופלים בהם יש התווית נגד לביצוע ביופסיה עורית. צילום רנטגן עשוי לסייע באבחנה כפי שתואר במחקר רטרוספקטיבי קטן שבו נצפתה תבנית רשתית של הסתיידות תת עורית בצילומי רנטגן במטופלים עם קלציפילקסיס [15], כפי שגם נצפה בחולה שלנו.

הטיפול צריך להתבצע על ידי צוות רב תחומי, וכולל טיפול ושליטה בכאב, טיפול בפצע, וטיפול בגורמי הסיכון. יש לתקן רמות סידן וזרחן, להימנע ממתן תוספי סידן וויטמין D, וכן להימנע מרמות גבוהות של סידן בדיאליזה. יש לזהות ולהפסיק או להחליף במידת הניתן תרופות כגון וורפרין [16]. ערכי הורמון יותרת התריס הרצויים עבור חולי קלציפילקסיס אינם ידועים, אך יש להימנע מערכי קיצון. יש עדויות לכך ש-Cinacalcin (Mimpara) – תרופה המחקה את פעילות הסידן על הרקמות – מפחיתה את רמות הורמון יותרת התריס במטופלי דיאליזה. במחקר אחד מבוקר שהוכללו בו 3,500 חולי דיאליזה, נראה כי השיעור של קלציפילקסיס נמוך יותר בקבוצה שטופלה ב-Cinacalcin, אך גם בקבוצת הבקרה היה השיעור נמוך. לכן נדרש מחקר נוסף לגבי תרופה זו [17]. כמו כן, במטופלי דיאליזה, העלאת זמן הטיפול, קיצור מרווחים בין טיפולים, ומעבר מדיאליזה צפיקת להמודיאליזה מועילים לריפוי הכיבים [18].

יעילות טיפולים הנוגדים את תהליך ההסתיידות מבוססת בעיקר על דיווחי פרשות חולים וסדרות קטנות. Sodium thiosulfate הוא חומר בעל תכונות נוגדות חמצון ובנוסף יכולת להרחבת כלי הדם. בנוסף, הוא מעכב הסתיידות של תאי שומן ובולם את יכולתם לייצר הסתיידות בתאי שריר חלק בדופן כלי הדם. במחקר אחד של Nigwekar וחב' [7] שכלל 53 מטופלי המודיאליזה עם קלציפילקסיס, כל הנכללים טופלו ב-Sodium thiosulfate לתוך הווריד בתדירות של שלוש פעמים בשבוע, למשך כשלושה חודשים סך הכול. בקרב 26% מהנכללים נצפתה נסיגה מוחלטת של ההסתיידות, ב-19% נוספים נראה שיפור ניכר בנגעים העוריים עם הטיפול.

השפעות הלוואי מטיפול זה כוללות עודף נוזלים, ירידה ברמת הסידן בדם, הערכת קטע QT, תת לחץ דם וחמצת מטבולית [19]. ניתן להימנע מתופעות אלו אם החומר מוזרק ישירות לתוך הנגעים ולא ניתן לתוך הווריד. ייתכן שגישה זו מתאימה לחולים הלוקים במחלה מוגבלת בשלבים התחלתיים [20]. טיפולים נוספים אשר נבדקו כוללים ביספוספונטים,

תמונה 4:

צילום רנטגן של שוק שמאל. נראות הסתיידויות בכלי דם בינוניים וקטנים בשוק



כמרכזי, כאשר מעורבים אזורי גוף עשירים ברקמת שומן כגון בטן, ירכיים, או כהיקפי, כאשר מעורבים קצות הגוף שבהם רקמת השומן דלה יחסית, כגון אצבעות הגפיים [9]. קיימות פרשות חולים בספרות שמדווח בהן על חולים עם קלציפילקסיס שאינה אורמית, אשר הסתמנו עם כיבים נמקיים כואבים כביטוי ראשון למחלתם [10,11].

התמונה הקלינית שתוארה בדיווחים אלו דומה הן לממצאים המתוארים בחולי קלציפילקסיס אורמית, והן לממצאים שנצפו במטופלת שלנו. באותו מחקר סקירה של Nigwekar וחב' [7], שיעור התמותה של מטופלים עם קלציפילקסיס לא אורמית עמד על 52%, כאשר סיבת המוות המובילה היא אלח דם (sepsis), זאת בדומה לנתונים במטופלים עם קלציפילקסיס אורמית [1].

גורמי הסיכון למחלה כוללים השמנה, סוכרת, מין נשי, טיפול בדיאליזה מעל שנתיים, עלייה ברמות סידן וזרחן, ופעילות יתר של בלוטת יותרת התריס (ראשונית או משנית) [4]. טיפול בוורפרין (warfarin), שפעילותו נוגדת ויטמין K, מעלה את הסיכון לקלציפילקסיס, בעיקר במקרה של אי ספיקת כליות. טיפול בוורפרין נקשר גם בשיעור תמותה גבוה יותר במטופלים הלוקים בקלציפילקסיס [12].

אבחון המחלה הוא לעיתים קרובות מורכב. הערכת רמות סידן וזרחן בנסיוב אינה סגולית (אינה ספציפית). בנוסף, מצבים שונים יכולים לחקות קלינית קלציפילקסיס, לדוגמה קלציניוזיס עורית דיסטרופית, מחלת כלי דם טרשתית, נמק עורי מושרה וורפרין, קריש כולסטרול או קריש ממקור אחר, וסקוליטיס, פיודרמה גנגרנוזום, וסקולופתיה על רקע משקעי Oxalate, הפרעות קרישת יתר ועוד [13]. יש צורך בשלילת מצבים אלו על פי תוצאות של בדיקה גופנית, ביופסיית עור, ממצאי מעבדה ובדיקות דימות.

ביופסיה של העור היא תהליך אבחוני שגרתי ברפואת עור, אך לעיתים מתעורר דיון בנוגע לתועלת שבביצוע בדיקה זו במקרה של כיבים קשיי ריפוי, בשל חשש ליצירת כיבים

השוק עשויים לסייע בקביעת האבחנה. הטיפול מורכב וכולל צוות רב תחומי.

פרשת חולה זו מדגישה את חשיבות הביופוסיה מהעור לקביעת אבחנה של כיבים כרוניים.

מחבר מכותב: אמילי אביטן-הרש
מחלקת עור, המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה
טלפון: 04-7771806
דוא"ל: e_avitan@rambam.health.gov.il

נוגדי קרישה, ויטמין K, אך אין לגביהם תוצאות חד משמעיות ונדרש מחקר נוסף.

לסיכום

מובאת במאמרנו פרשת חולה אשר אובחנה לאחר בירור מקיף ולפי ביופסיית עור כלוקה בכיבים על רקע קלציפילקסיס. זוהי הפרעה נדירה הגורמת לכיבים, ויש צורך בסף חשד גבוה לצורך אבחון מצב זה. ביופסיית PUNCH עמוקה וצילום של

ביבליוגרפיה

1. McCarthy JT & El-Azhary RA, Survival, risk factors, and effect of treatment in 101 patients with calciphylaxis. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 1384-94.
2. Fine A & Zacharias J, Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61:2210-2217.
3. Nigwekar SU, Solid CA, Ankers E & al, Quantifying a rare disease in administrative data: the example of calciphylaxis. *J Gen Intern Med* 2014; 29: Suppl 3: S724-S731.
4. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J & al, A nationally representative study of calcific uremic arteriolopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3421-9.
5. Kroshinsky D & Fairley JA, Calcifying and Ossifying disorders of the skin, In: Bologna JL, Schaffer JV (Eds), *Dermatology*, 4nd ed. Elsevier, 2018, pp 1828-1843.
6. Jeong HS & Dominguez AR, Calciphylaxis: Controversies in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Med Sci.* 2016 ;351:217-27.
7. Nigwekar SU, Wolf M, Stems RH & al, Calciphylaxis from non-uremic causes: a systemic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:39-43.
8. Polizzotto MN, Bryan T, Ashby MA & Martin P, Symptomatic management of calciphylaxis: a case series and review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 186-90
9. Ghosh T, Winchester DS, Davis MDP & al, Early clinical presentations and progression of calciphylaxis. *Int J Dermatol* 2017; 56: 856-61.
10. Brasileiro A, Ribeiro R, Silva PE & Fidalgo A, Stellate ulceration in a nonuremic patient, *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 1384-94.
11. Bataillard EJ, Clayton J, Riordan J & Galliford T, Nonuremic calciphylaxis - an unexpected differential diagnosis for a necrotic ulcer. *Clin Med (Lond).* 2015 ;15:594-6.
12. Santos PW, He J, Tuffaha A & Wetmore JB, Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in calcific uremic arteriolopathy. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 2247-56.
13. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM & al, Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2015 Jul;66(1):133-46.
14. Chen TY, Lehman JS, Gibson LE & al, Histopathology of calciphylaxis: cohort study with clinical correlations. *Am J Dermatopathol* 2017;39: 795-802.
15. Schmidt E, Murthy NS, Knudsen JM & al, Net-like pattern of calcification on plain soft-tissue radiographs in patients with calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1296-301.
16. Nigwekar SN, Thadhani R & Brandenburg VM, Calciphylaxis. *N Engl J Med* May 2018; 378: 1704-1714.
17. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter RE & al, effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482-94.
18. Baldwin C, Farah M, Leung M & al, Multi-intervention management of calciphylaxis: a report of 7 cases. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 988-91.
19. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D & al, Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8: 1162-70.
20. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D & al, Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 946-9.