

Calcinosis cutis in the dogs – causes and pathogenesis

Wilkołek P.¹, Toczek W.², Śmiech A.¹, Szczepanik M.¹ • Faculty of Veterinary Medicine, Agricultural University, Lublin¹, Veterinary Surgery „Medvet”, Bielsko-Biała².

Calcinosis cutis is an unusual syndrome of idiopathic, dystrophic, metastatic or iatrogenic mineralization characterized by deposition of calcium salts in the skin. It can be also subclassified as a generalized and localized calcinosis cutis. The most common origin of this syndrome are: hyperadrenocorticism, neoplasms, trauma and chronic renal diseases. This article presents major causes and pathogenesis of calcinosis cutis in dogs.

Keywords: calcinosis cutis, dogs, etiology, pathogenesis.

W literaturze medycznej dostępnych jest wiele udokumentowanych doniesień naukowych na temat przyczyn i patogenezy zwapnień skóry. Kiedy jednak lekarz weterynarii otrzymuje wynik badania histopatologicznego, gdzie w opisie stwierdza się *calcinosis cutis*, zaczyna gorączkowo poszukiwać danych literaturowych, które mogłyby wskazać kierunek badań diagnostycznych prowadzących do uprągniętego rozpoznania. W artykule przedstawiono potencjalne przyczyny i patogenezę zwapnień skóry u psów, uwzględniając kryteria kliniczne oraz kierunki badań dodatkowych umożliwiających postawienie rozpoznania.

Zwapnienia skóry u psów – przyczyny i patogeneza

Piotr Wilkołek¹, Wojciech Toczek², Anna Śmiech³, Marcin Szczepanik¹

z Zakładu Diagnostyki Klinicznej i Dermatologii Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie¹, Lecznicy Weterynaryjnej „Medvet” w Bielsku-Białej² oraz Katedry Anatomii Patologicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie³

Wapnica skóry polega na odkładaniu (mineralizacji) soli wapnia w skórze, które zawierają kryształy hydroksyapatytu lub bezpostaciowe fosforany wapnia. Ze względu na rozmieszczenie zmian skórnych zazwyczaj rozróżnia się dwie postaci kliniczne wapnicy: miejscową i uogólnioną, a ze względu na etiologię trzy: dystroficzną, przerzutową i idiopatyczną. U psów najczęstszymi postaciami wapnicy skóry są dystroficzna i idiopatyczna, w przeciwieństwie do ludzi, u których dominuje postać przerzutowa (1, 2, 3).

Metodą rozstrzygającą podczas procesu diagnostycznego zwapnień skóry jest badanie histopatologiczne. Po pierwsze stwierdza się sam proces wapnienia skóry, po drugie można określić jak długo problem u zwierzęcia występuje, co ma duże znaczenie w rozpoznaniu czynnika wywołującego lub sprzyjającego powstawaniu zmian. Stwierdzano 3 okresy powstawania zwapnień. Wczesną mineralizację cechuje mierny naciek komórek zapalnych, zmiany mają okrągłe lub lekko nieregularne brzegi, bez widocznego wokół ziar-

ninowania. Dłużej trwająca mineralizacja charakteryzuje się bardziej intensywnym naciekiem komórek zapalnych, głównie makrofagów, nielicznych limfocytów, komórek plazmatycznych i neutrofilów z rozrostem tkanki łącznej w sąsiedztwie zmian. Proces przewlekły zaś charakteryzuje się rozwojem zapalenia ziarniniakowego z obfitym naciekiem komórek jednojądrzastych i odkładaniem bezpostaciowych mas soli wapnia (2, 3).

Wapnica uogólniona

Postać uogólniona skórnych zwapnień (*calcinosis universalis*) u psów najczęściej spotykana jest w praktyce klinicznej zarówno w przebiegu przypadków naturalnych, jak i jatrogennych w następstwie leczenia glikokortykosteroidami. W 80–85% przypadków przyczyną tych zaburzeń są gruczolaki przysadki i nadprodukcja hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Pozostałe 15–20% naturalnych przypadków związane są z zaburzeniami pierwszorzędowymi, spowodowanymi rozrostem kory nadner-

czy. Ocenia się, że w około w 40% przypadków stwierdza się zwapnienia skórne. Rzadko można je obserwować na początku występowania uchwytnej klinicznie objawów choroby, tj. wielomocz, nadmierne pragnienie czy apetyt (1,7–8% osobników). W niektórych jednak przypadkach są głównym objawem zauważalnym przez właściciela i podstawowym motywem konsultacji. U psów stwierdza się także zwapnienia innych tkanek miękkich: okołoskrzelowe i kamice dróg moczowych, bez widocznej w badaniach radiologicznych osteoporozy. Zmiany skórne cechuje występowanie grudek, płytek i guzków, barwy od żółtawej, różowej do żółtawo-czerwonej, o twardej konsystencji (ryc. 1). W przypadkach przewlekłych zwykle dochodzi do owrzodzeń i strupienia, a także głębszych zmian pourazowych oraz ropnych zapaleń skóry. We wczesnym okresie zmiany mogą mieć konsystencję fluktuującą, przypominającą torbiele, zmiany zaś przewlekłe są twarde. W badaniach wykonanych u 68 psów z hiperadrenokortykoidyzmem nie stwierdzono podwyższonego poziomu zjonizowanego i całkowitego Ca w surowicy, z wyjątkiem 2 psów, u których poziom był nieznacznie podwyższony. W innej grupie psów (n=22), u których rozpoznano pierwszo- lub drugorzędową nadczynność kory nadnerczy, nie stwierdzono także różnic w poziomie wapnia całkowitego we krwi (średnio 2,55 mmol/l) w porównaniu z psami zdrowymi (2,6 mmol/l). Uważa się więc, że złogi wapnia tworzą się na podłożu zaburzeń zwyrodnieniowych skóry, gdzie dochodzi do zmian we włóknach kolagenowych i elastycznych pod wpływem nadmiernej ilości kortyzolu we krwi. Zmiany takie mogą występować w każdej okolicy, zwykle na grzbiecie, pachach i pachwinach (ryc. 2). Zawsze należy dokładnie zbadać jamę ustną, gdyż na błonach śluzowych także może dochodzić do tworzenia się guzów zawierających sole wapnia (ryc. 3). W badaniu histopatologicznym widoczne są złogi soli wapnia ułożone wzdłuż włókien kolagenowych i elastycznych w skórze właściwej oraz na granicy warstwy komórek podstawnych (ryc. 4). Jeżeli leczenie nadczynności kory nadnerczy przebiega pomyślnie, zmiany takie ustępują w okresie 2–12 miesięcy (2, 4, 5, 6, 7, 8).

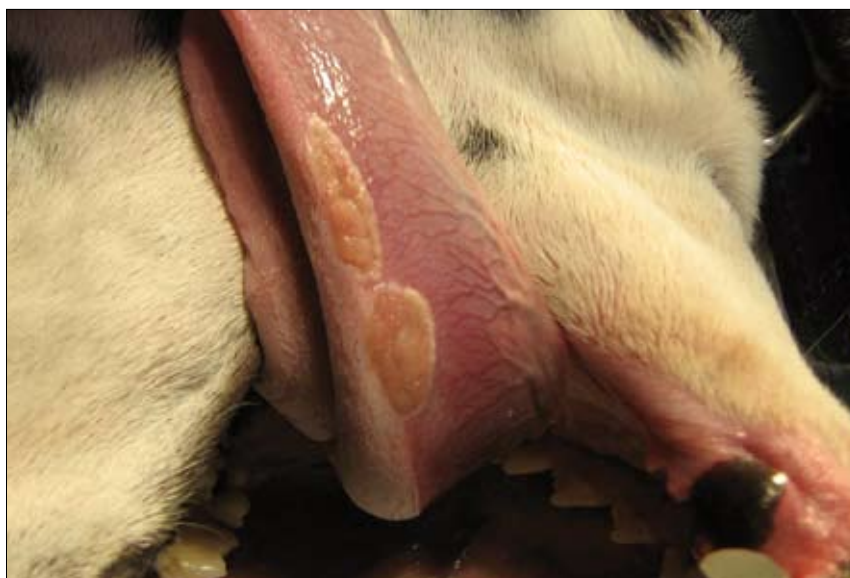
Drugą postacią uogólnionej wapnicy skóry jest idiopatyczna kalcynoza skóry. Taka postać stwierdzana była u młodych psów poniżej pierwszego roku życia. Ta rzadka choroba występuje u zwierząt, u których brak jakichkolwiek uchwytnej zaburzeń hormonalnych i gospodarki mineralnej oraz bez wcześniejszych zmian patologicznych dotyczących skóry. Zmiany histopatologiczne są identyczne z tymi, które występują w przebiegu zespołu Cushinga. Przyczyna tych zwapnień skóry nie jest znana.



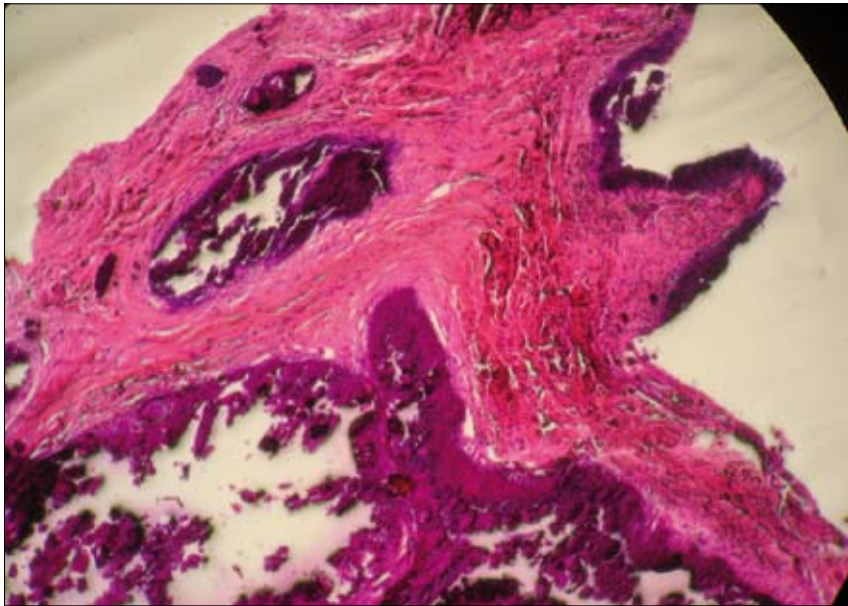
Ryc. 1. Obraz kliniczny zwapnień skóry. Widoczna płytka barwy żółtej i czerwonej z wyraźną demarkacją od skóry zdrowej



Ryc. 2. 5-letni dalmatyńczyk, u którego stwierdzono zespół Cushinga z uogólnioną wapnicą skóry. Widoczne zmiany lokalizujące się w okolicy pachwin i brzucha



Ryc. 3. Płytki zwapnień na błonie śluzowej języka w przebiegu uogólnionej wapnicy



Ryc. 4. Obraz mikroskopowy biopsatu skóry psa z zespołem Cushinga. Widoczne zmiany zwyrodnieniowe w skórze właściwej oraz złogi wapnia (barwy fioletowej). Barwienie HE, pow. 100×



Ryc. 5. Zwapnienia skóry w okolicy palca kończyny pierśowej

Tabela 1. Główne przyczyny wapnicy skóry u psów

| Przyczyny zwapnień skóry |
|--|
| Zwapnienia zanikowe (odkładanie się soli wapnia w miejscach procesów zwyrodnieniowych, martwiczych i ran): |
| 1. Zwapnienia miejscowe (<i>calcinosis circumscripta</i>) |
| Zmiany zapalne: gruźlica, ziarniniaki, nużycza, gronkowcowe ropne zapalenia |
| Zmiany zwyrodnieniowe (torbiele przymieszkowe) |
| Zmiany nowotworowe |
| 2. Zwapnienia uogólnione (<i>calcinosis universalis</i>) |
| Hiperglikokortykoidyzm |
| Cukrzyca |
| Zwapnienia idiopatyczne (odkładanie się soli wapnia bez widocznego wcześniej uszkodzenia tkanek lub współistniejących chorób metabolicznych) |
| 1. Zwapnienia miejscowe (idiopatyczne zwapnienia występujące u psów dużych ras) |
| 2. Zwapnienia uogólnione (idiopatyczne zwapnienia u młodych psów) |
| Zwapnienia przerzutowe (odkładanie soli wapnia związane z nieprawidłowym metabolizmem wapnia i fosforu uchwytymi zmianami ich poziomu we krwi) |
| Przewlekłe choroby nerek |
| Wnikanie wapnia przez skórę |

Choroba spotykana jest u pewnych ras psów: buldogów angielskich, dobermanów, jamników, labrador retrieverów i rottweilerów. Obserwowano również wapnicę idiopatyczną u psów ze sobą spokrewnionych. Spostrzeżenia te nasuwają przypuszczenia o predyspozycjach genetycznych występujących u psów, podobnie jak ma to miejsce u ludzi. W tej postaci obserwuje się zazwyczaj spontaniczne, powolne ustępowanie zmian w ciągu roku (1, 2, 7).

Trzecia postać uogólnionej wapnicy skóry obserwowana była u psów po kontakcie z produktami zawierającymi higroskopijne sole chlorku lub węgla wapnia. Absorpcja tych związków odbywa się przez skórę zwierzęcia, najczęściej w okolicach słabo owłosionych, czyli brzucha, pachwin, przyśrodkowej ud oraz dalszych odcinków kończyn, prowadząc do kontaktowego podrażnieniowego zapalenia skóry. Nie stwierdzano podwyższonego stężenia wapnia i fosforu we krwi psów. Jeżeli zwapnienia obejmują wyżej wymienione okolice, należy w wywiadzie z właścicielem zapytać o ewentualny kontakt zwierzęcia z produktami pochodzenia kostnego oraz materiałami budowlanymi zawierającymi wapń (chlorek wapnia; 3, 7, 9).

Zwapnienia przerzutowe (metastatic calcinosis), zarówno w postaci miejscowej, jak i uogólnionej, spowodowane są zaburzeniami poziomu wapnia i fosforu we krwi, a odkładanie soli wapnia występuje w skórze zdrowej. Predysponowanymi narządami, w których gromadzą się sole wapnia, są te, które mają zdolność wydzielania substancji o kwaśnym odczynie. Do takich należą błona śluzowa żołądka, nerki, płuca, duże naczynia tętnicze oraz żyły płucne. Skóra psów, cechująca się właściwościami zasadowymi, rzadziej objęta jest procesem wapnienia w następstwie wzrostu indeksu wapnia/fosforu we krwi. Ten typ kalcyfikacji skóry stwierdzano u psów przy indeksie wapnia/fosforu wynoszącym powyżej 5,7, zmniejszenie zaś wartości indeksu prowadzi do cofnięcia się zwapnień. Okolicą predysponowaną do tworzenia złogów wapnia w skórze są opuszki palcowe (ryc. 5), głównie centralna, co może prowadzić do okresowych kulawizn. Przyczynami zwapnień przerzutowych jest pierwotna i wtórna nadczynność przytarczyc, przewlekłe choroby nerek, zatrucia witaminą D, zaburzenia związane z uszkodzeniem kośćca (1, 2, 10, 11, 12).

Uogólnioną wapnicę skóry stwierdzano również w przypadkach chorób zakaźnych. W jednym przypadku była to uogólniona blastomykoza u 3 psów, które leczono, podając dożylnie amfoterycynę B. Zwapnienia skóry zaczęły się pojawiać pomiędzy 2 a 6 tygodniem od rozpoczęcia leczenia, a ustąpiły samoistnie po zakończeniu leczenia grzybiczy. W tym przypadku u jed-

nego psa stwierdzono także złogi wapnia w nerkach. W trakcie tworzenia się zmian skórnych nie stwierdzono zaburzeń metabolizmu wapnia i fosforu we krwi. Drugi przypadek dotyczył leptospirozy u 6,5-letniego owczarka niemieckiego, u którego po 26 dniach od zaobserwowania pierwszych objawów choroby, na głowie, grzbiecie i w okolicy krocza zaobserwowano wysyczenia, obejmujące coraz większe obszary skóry. Nie stwierdzono świądu ani bolesności skóry. W badaniu histopatologicznym ogniska mineralizacji obejmowały głębsze i powierzchowne warstwy skóry właściwej oraz wielogniskowo korzenie włosów. Jako przyczynę zwapnień uznano zmiany degeneracyjne skóry i niewydolność nerek pod wpływem czynnika bakteryjnego (1, 5, 13).

Wapnica miejscowa

Miejscowe postaci wapnicy skóry (*calcinosis circumscripta*) często mają podłoże dystroficzne, gdzie pierwotnie można wskazać jako przyczynę urazy, stany zapalne, choroby pasożytnicze, zakaźne i tkanki łącznej lub nowotwory (tłuszczak, nabłoniak wapniący). Predysponowaną rasą do rozwoju takich zmian są owczarki niemieckie, u których podejrzewa się predyspozycje budowy anatomicznej nadgarstków, śródstopia i palców. Inni autorzy sugerują, że u tej rasy zwapnienia pojawiające się w głębszych warstwach skóry związane są z dziedzicznymi zaburzeniami czynnościowymi wydzielniczości gruczołów apokrynowych (głównie potowych) opuszek palcowych, gdyż odkładanie soli wapnia, widoczne w obrazie histopatologicznym, jest tam obserwowane. Zwapnienia miejscowe powstają również w wyniku tworzenia torbieli gruczołów apokrynowych oraz w dniu moczanowej. Dość obszerne dane na temat miejscowej postaci wapnicy skóry i innych narządów opublikowano na podstawie analizy 77 przypadków młodych psów; w 55% były to zwierzęta poniżej roku życia, a w 88% poniżej 4 lat. W większości były to psy ras dużych: owczarki niemieckie, rottweilery, dogi i golden retrievery. Nie stwierdzono predyspozycji płciowej do wapnicy miejscowej. Jako przyczynę tych zwapnień uznano nowotwór: czerniaka, raka komórek podstawnych, guza z komórek tucznych. Stwierdzono również bardzo istotną rolę powtarzających się

urazów mechanicznych miejsc predylekcyjnych na kończynach do rozwoju zwapnień. Oprócz wyżej wymienionych zwapnień skórnych, również występowały one w jelicie cienkim, stawach kończyn i kręgosłupa (3, 11, 14).

Wapnicę opuszek palcowych stwierdzono u psów z przewlekłą niewydolnością nerek, która prowadziła do hiperkalcemii i/lub hiperfosfatemii. Stężenie we krwi fosforu wzrasta ze względu na spadek filtracji nerkowej i zaburzenia usuwania nadmiaru fosforu z krwi. Hiperkalcemia rozwija się u około 5–10% psów z przewlekłą niewydolnością nerek i jest wynikiem zmniejszonej filtracji nerkowej, wzrostem stężenia witaminy D oraz nadczynnością wtórną przytarczyc. Przyjmuje się, że w takich przypadkach czynnikiem predysponującym do mineralizacji tej okolicy są powtarzające się urazy mechaniczne podczas chodzenia zwierząt. Wszystkie jednak opisane przypadki przewlekłej niewydolności nerek kończyły się śmiercią zwierząt i nie wiadomo, jakie są możliwości terapeutyczne takich chorób. U ludzi w przebiegu niewydolności nerek stwierdzano kalcyfikację, uogólnioną chorobę naczyń krwionośnych, charakteryzującą się ich mineralizacją solami wapnia i zmianami martwiczymi skóry. Choroby tej jednak nie opisywano u psów (11, 14, 15, 16).

Jatrogenna wapnica skóry stwierdzana była u psów podczas podawania wysokich, immunosupresyjnych dawek glikokortykosteroidów w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Obserwowano również miejscową kalcynozę skóry i tkanki podskórnej u 6-miesięcznego psa podczas podskórnego i dożylnego podawania 10% roztworu *calcium gluconatum* w leczeniu pierwotnej niewydolności przytarczyc z hiperfosfatemią. Inne dane wskazują, że podawanie podskórne proligestonu i medroksyprogesteronu, a także zabiegi chirurgiczne były przyczyną miejscowej wapnicy skóry (2, 17, 18).

Autorzy w swojej praktyce klinicznej najczęściej leczyli przypadki zespołu Cushinga, nowotworów skóry, zmiany pourazowe, głównie na kończynach oraz przewlekłą niewydolność nerek, którym towarzyszyły zwapnienia skóry. W większości przypadki te miały charakter przewlekły i dotyczyły zwapnień miejscowych. Opisane powyżej przyczyny i patogeneza zwapnień skóry u psów dają lekarzowi weterynarii możliwość szerszego spojrzenia na

problem i poszukiwania możliwości rozpoznania etiologicznego, a nie wyłącznie stwierdzenie wapnicy. Trzeba podkreślić, że jest to zespół chorobowy, dający różne objawy kliniczne, dobrze zauważalny przez właściciela i lekarza, lecz zwykle jest dopiero pierwszym elementem w procesie diagnozowania choroby podstawowej.

Piśmiennictwo

- De Risio L., Olby N. J.: Tumoral calcinosis of the thoracic spine: a case report and literature review. *Veterinary Neurology and Neurosurgery* (online international journal) 2000, 2, issue 1.
- Scott D. W., Miller W. H., Griffin C. E.: *Small Animal Dermatology*. 6th ed., W. B Saunders Company, 2001.
- Tafti A. K., Hanna P., Bourque A. C.: Calcinosis circumscripta in the dog: a retrospective pathological study. *J. Vet. Med.* 2005, 52, 13–17.
- Hara Y., Tagawa M., Masuda H., Sako T., Koyama H., Oriuma H., Nakamura S., Takahashi K., Sanno N., Teramoto A.: Transsphenoidal hypophysectomy for four dogs with pituitary ACTH-producing adenoma. *J. Vet. Med. Sci.* 2003, 65, 801–804.
- Munday J. S., Bergen D. J., Wendi D. R.: Generalized calcinosis cutis associated with probable leptospirosis in a dog. *Vet. Dermatol.* 2005, 16, 401–406.
- Ramsey I. K., Teeb A. J., Harris E., Evans H., Herrtage M. E.: Hyperparathyroidism in dogs with hyperadrenokortycism. *J. Small Anim. Pract.* 2005, 46, 531–536.
- Scott D. W., Buerger R. G.: Idiopathic calcinosis circumscripta in the dog: a retrospective analysis of 130 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1988, 24, 651–685.
- Teeb A. J., Arteaga A., Evans H., Ramsey I. K.: Canine hyperadrenokortycism: efekt of trilostane on parathyroid hormone, calcium and phosphate concentration. *J. Small Anim. Pract.* 2005, 46, 537–542.
- Schick M. P., Schick R. O., Richardson J. A.: Calcinosis cutis secondary to percutaneous penetration of calcium chloride in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, 191, 207–211.
- Ettinger S. J., Feldman E. C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia 2000.
- Kowalewicz N. J., Hawkins E. C.: Calcinosis circumscripta involving the metatarsal region in a dog with chronic renal failure. *Can. Vet. J.* 1992, 33, 465–466.
- Schaer M., Ginn P. E., Fox L. E., Leon J., Ramirez R. M.: Severe calcinosis cutis associated with treatment of hypoparathyroidism in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2001, 37, 364–369.
- Gortel i wsp.: Calcinosis cutis associated with systemic blastomycosis in three dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1999, 35, 368–374.
- Joffe D. J.: Calcinosis circumscripta in the footpad of a dog. *Can. Vet. J.* 1996, 37, 161–162.
- Gloss T. L.: Calcinosis circumscripta and renal dysplasia in a dog. *Vet. Dermatol.* 1997, 8, 27–32.
- Guldbakke K. G., Khachemoune A.: Calciphylaxis. *Int. J. Dermatol.* 2007, 46, 231–238.
- Bardagi M., Lloret A., Fondati A., Ferrer L.: Neutrophilic dermatitis resembling pyoderma gangrenosum in a dog with polyarthritis. *J. Small Anim. Pract.* 2007, 48, 229–232.
- Jackson H. A.: Eleven cases of vesicular cutaneous rough colic: clinical management and prognosis. *Vet. Dermatol.* 2004, 15, 37–41.

Dr P. Wilkołek, Zakładu Diagnostyki Klinicznej i Dermatologii Weterynaryjnej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin

Wojewódzki Inspektorat Weterynarii w Bydgoszczy poszukuje kandydata na stanowisko powiatowego lekarza weterynarii w Tucholi. Informacje: 052 345 50 13

Sprzedam aparat mobilax 200, stół, lampa do ciemni, kasety, ramki, kaseta wzmacniająca. Cena 8500 zł.
Tel. 0-501 732 051; 087 610 44 44

Kupię głowicę do aparatu ECHOSON Desmin MHz i 7,5 MHz lub cały aparat, e-mail: plumber@poczta.onet.pl

WWS Polska podejmie pracę z inseminatorami.
Tel. 022 759 15 78