

KALSIFILAKSIS PADA SEORANG PENDERITA DENGAN *CHRONIC KIDNEY DISEASE* – *MINERAL BONE DISORDER* YANG MENJALANI HEMODIALISIS REGULER

Manik Parmelia^{1*}, I Nyoman Sutarka²

¹Departemen Penyakit Dalam, RSUD Tabanan, Bali, Indonesia

²Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen Penyakit Dalam, RSUD Tabanan, Bali, Indonesia

*)Email korespondensi: manikparmelial96@gmail.com

Abstract: Calciphylaxis in a Patient with Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder Undergoing Regular Hemodialysis. *Calciphylaxis is a serious complication of Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder (CKD-MBD). This condition is rare but can be life-threatening due to lesions that are difficult to heal and susceptible to infection causing sepsis, septic shock and death. We present a patient with stage 5 CKD on routine haemodialysis with multiple ulcers on both hands and feet and blackish eschar on the left calf with the left toes appearing purplish black. Laboratory results showed hyperparathyroidism with increased levels of parathyroid hormone (PTH) and organic phosphorus. Plain radiograph of the leg showed calcification of vessels and surrounding connective tissue. Punch biopsy showed ulcerative features and tissue necrosis accompanied by proliferation of tunica intima and intravascular thrombus. Patients were treated with sevelamer carbonate 2x800 mg, cilostazol 2x50 mg, cefotaxime 3x1 grams, santramol 2x1 tablets while still running routine haemodialysis. Diagnosis of calciphylaxis is carried out based on clinical examination, evidence of increased blood calcium, phosphorus and parathyroid hormone levels and needs to be supported by histological examination. Although there are no specific recommendations regarding the diagnosis and therapy of calciphylaxis, early diagnosis and appropriate treatment is necessary to improve patient's quality of life and prognosis.*

Keywords: *Calciphylaxis, Calcific Uremic Arteriopathy, Chronic Kidney Disease, Mineral-Bone Disorder, Haemodialysis*

Abstrak: Kalsifilaksis pada Seorang Penderita dengan *Chronic Kidney Disease* – *Mineral Bone Disorder* yang Menjalani Hemodialisis Reguler.

Kalsifilaksis merupakan komplikasi dari *Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder* (CKD-MBD). Kondisi ini jarang ditemui namun dapat mengancam nyawa akibat lesi yang sulit sembuh dan rentan mengalami infeksi hingga sepsis, syok sepsis bahkan kematian. Kami melaporkan pasien CKD stadium 5 on hemodialisis rutin dengan ulkus multipel pada kedua tangan dan kaki disertai eschar kehitaman pada betis kiri dengan jari-jari kaki kiri tampak hitam keunguan. Terdapat peningkatan hormon paratiroid (PTH) dan fosfor organik. Foto polos kaki kiri menunjukkan kalsifikasi vaskuler dan jaringan ikat. Pemeriksaan *punch biopsy* menunjukkan gambaran ulseratif dan nekrosis jaringan disertai proliferasi tunika intima dan thrombus intravaskuler. Pasien diterapi dengan sevelamer karbonat 2x800 mg, cilostazol 2x50 mg, cefotaxime 3x1 gram, santramol 2x1 tablet dengan tetap menjalankan hemodialisis rutin. Penegakan diagnostik kalsifilaksis dilakukan berdasarkan pemeriksaan klinis, bukti peningkatan kadar kalsium darah, fosfor dan hormon paratiroid serta didukung pemeriksaan histologis. Walaupun belum ada rekomendasi khusus mengenai diagnosis dan terapi kalsifilaksis, kondisi ini penting untuk diketahui untuk deteksi dini dan tatalaksana yang tepat, sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien dan memperbaiki prognosinya.

Kata kunci: Kalsifilaksis, *Calcific Uremic Arteriopathy*, Penyakit Ginjal Kronis, *Mineral-Bone Disorder*, Hemodialisis

PENDAHULUAN

Kalsifilaksis merupakan suatu kondisi kalsifikasi atau pengerasan pada pembuluh darah kecil yang menyebabkan oklusi dan nekrosis jaringan. Kalsifilaksis umumnya jarang ditemukan dengan insiden sekitar 4 kasus per 10.000 pasien di Eropa (Brandenburg et al, 2017). Namun demikian, kalsifilaksis ini dapat mengancam nyawa dengan manifestasi berupa lesi kulit yang sangat nyeri dengan gambaran awal berupa indurasi, nodul, purpura yang lama kelamaan berubah menjadi ulkus bahkan gangrene yang disertai *eschar* kehitaman. Lesi umumnya muncul pada area yang berlemak seperti abdomen dan paha, namun daerah lainnya juga dapat terlibat. Lesi yang muncul sulit sembuh seringkali mengalami infeksi sekunder yang menempatkan pasien pada kondisi yang rentan mengalami sepsis, syok sepsis bahkan kematian akibat respon inflamasi sistemik (Udomkarnjananun et al., 2019).

Kalsifilaksis umumnya ditemukan pada pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir (PGTA). Pasien dengan PGTA, terutama yang menjalani terapi pengganti ginjal seperti hemodialisis reguler atau dialisis peritoneal, atau pasien yang pernah menjalani transplantasi ginjal, rentan mengalami gangguan tulang dan mineral yang menyebabkan ketidakseimbangan kadar hormon paratiroid, kalsium dan fosfat dalam tubuh. Kadar kalsium yang berlebihan dalam tubuh akan menyebabkan kalsifikasi intravaskular yang luas dan menyebabkan kalsifilaksis (Nigwekar, Thadhani and Brandenburg, 2018).

Prognosis penderita penyakit ginjal kronis (PGK) dengan kalsifilaksis sangat buruk dengan angka kematian dalam 1 tahun mencapai hingga 80%. Sampai saat ini belum ada konsensus yang membahas mengenai tatalaksana optimal untuk kalsifilaksis dan penanganan pasien umumnya dilakukan

berdasarkan studi observasional yang mendukung pendekatan multimodal meliputi perawatan luka, pemberian analgetik yang tepat, pencegahan infeksi, dan koreksi kadar kalsium dan fosfat serum. Bahkan dengan penanganan yang tepat pun, kalsifilaksis tetap menjadi suatu kondisi yang berbahaya, dengan angka kematian dalam 6 bulan diperkirakan mencapai 50% akibat infeksi yang luas dan berat (Nigwekar et al., 2015). Berikut kami laporkan kasus seorang penderita PGTA hemodialisis reguler yang mengalami kalsifilaksis

ILUSTRASI KASUS

Penderita laki-laki usia 54 tahun dengan penyakit ginjal kronis stadium 5 yang menjalani hemodialisis rutin selama 15 tahun datang ke Rumah Sakit Kasih Ibu Tabanan dengan keluhan muncul luka pada kedua tangan dan kedua kaki sejak 2 minggu. Luka awalnya berupa benjolan-benjolan kecil dibawah kulit yang lama kelamaan menjadi luka yang dalam, meluas dan menghitam. Luka terasa nyeri hingga mengganggu tidur pasien dan memberat bila pasien beraktivitas, beberapa hari terakhir nyeri membuat pasien kesulitan berjalan.

Pada pemeriksaan fisik tanda vital pasien didapatkan dalam batas normal. Pada pemeriksaan ekstremitas, didapatkan ulkus multiple pada kedua tangan dan kaki. Jari-jari kaki kiri pasien tampak hitam keunguan. Pada bagian betis kiri didapatkan *eschar* kehitaman berukuran 5 cm x 10 cm dengan kulit berwarna keunguan disekitarnya (gambar 1). Pulsasi arteri dorsalis pedis masih teraba sama pada kaki kanan dan kiri. Pemeriksaan sensoris didapatkan dalam batas normal.

Hasil laboratorium menunjukkan adanya peningkatan kadar hormon paratiroid (PTH) 994.5 pg/ml (nilai normal 10-65 pg/ml) dan forfor organik 7.1 mg/dl (nilai normal 2.7 – 4.5 mg/dl) dengan calcium serum 9.7 mg/dl (nilai normal 8.4 – 9.7 mg/dl). Nilai leukosit

juga meningkat $12.57 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan kadar hemoglobin 12.5 mg/dl, dan trombosit $120 \times 10^3/\mu\text{L}$, Kadar kreatinin pre hemodialisis sebesar 15.2 mg/dl.

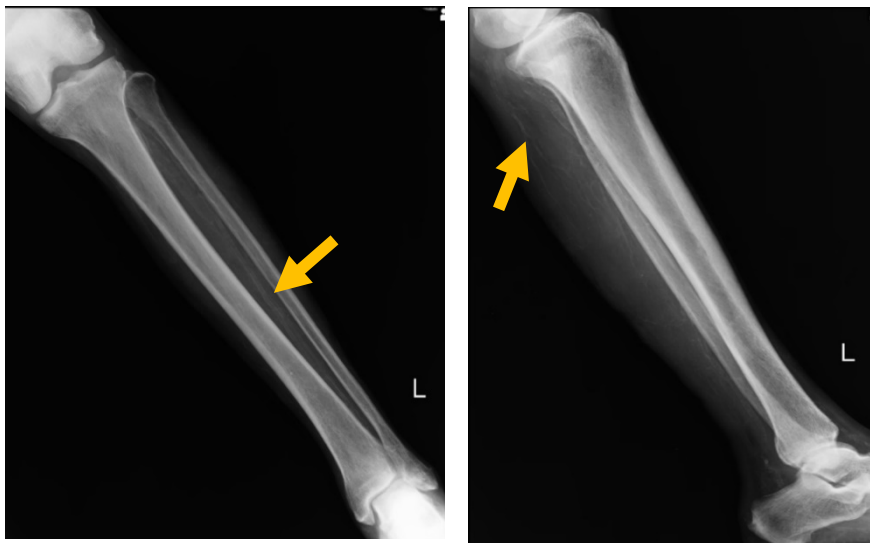
Foto polos cruris kanan dan kiri menunjukkan adanya gambaran kalsifikasi vaskuler dengan kalsifikasi jaringan ikat disekitarnya (gambar 2). Pada pemeriksaan *punch biopsy* menunjukkan adanya gambaran ulseratif dan nekrosis jaringan. dengan proliferasi dari tunika intima disertai gambaran

thrombus intravaskuler. Pada jaringan adiposa tidak didapatkan adanya kalsifikasi kapiler (gambar 3).

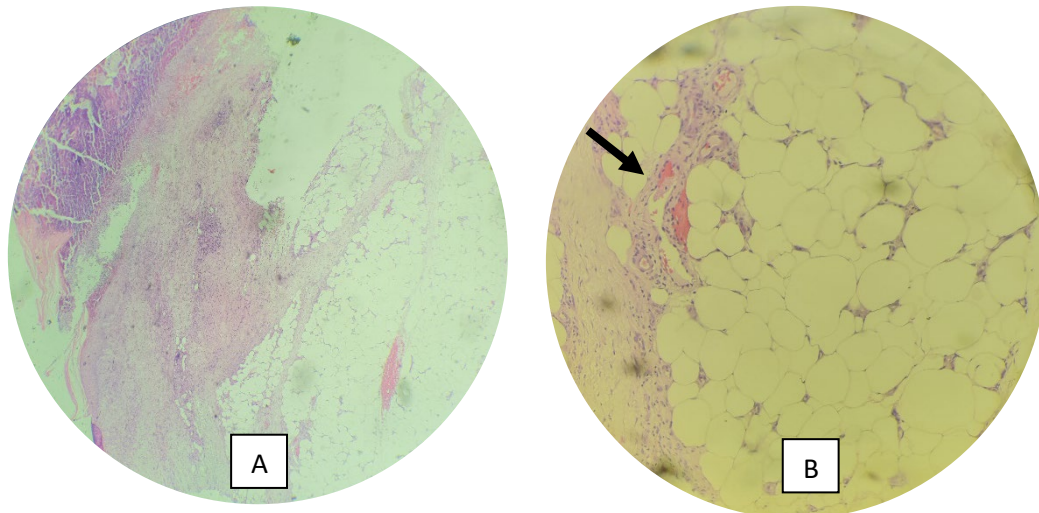
Penderita didiagnosis dengan PGTA on dialisis, *Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder* dengan Kalsifikasi. Penderita diterapi dengan sevelamer karbonat 2x800 mg, cilostazol 2x50 mg, cefotaxime 3x1 gram, santramol 2x1 tablet dengan tetap menjalankan hemodialisis rutin sesuai jadwal.



Gambar 1. Foto Klinis Pasien



Gambar 2. Foto polos cruris sinistra proyeksi AP/Lateral menunjukkan adanya kalsifikasi vascular dan kalsifikasi jaringan lunak



Gambar 3. Hasil *Punch Biopsy* menunjukkan A) jaringan nekrotik dan ulseratif ; dan B) gambaran trombus intravascular (tanda panah)

PEMBAHASAN

Penyakit ginjal kronis dapat menyebabkan gangguan tulang dan mineral (*mineral and bone disorder / MBD*). CKD akan menimbulkan gangguan pada interkoneksi organ ginjal, kelenjar paratiroid, tulang, dan usus dalam mempertahankan homeostasis kalsium dan fosfor (Hu *et al.*, 2022). MBD sendiri didefinisikan sebagai kelainan sistemik dari metabolisme mineral dan tulang akibat penyakit ginjal kronis dan bermanifestasi sebagai salah satu atau kombinasi dari a) kelainan metabolisme kalsium, fosfor, hormon paratiroid (PTH) atau vitamin D; b) kelainan pada *turnover*, mineralisasi, volume, pertumbuhan linear atau kekuatan tulang; dan c) kalsifikasi pembuluh darah atau jaringan ikat (KDIGO CKD-MBD Update Work Group, 2017).

Kalsifikasi atau yang dikenal juga dengan *calcific uremic arteriolopathy* (CUA) merupakan suatu kondisi kalsifikasi vaskuler dimana kalsium dan fosfor mengendap pada pembuluh darah. Kondisi ini merupakan salah satu manifestasi dari CKD-MBD yang jarang ditemui namun dapat berakibat fatal karena thrombosis dapat menyebabkan gangrene yang tidak jarang membutuhkan tindakan amputasi, juga menyebabkan luka yang sangat sulit sembuh dan dapat berakibat pada sepsis dan kematian (Nigwekar, Thadhani and Brandenburg, 2018).

Risiko kalsifikasi lebih tinggi pada pasien CKD yang menjalani hemodialisis, yang mengalami gangguan homeostasis kalsium dan fosfat, defisiensi vitamin K, dan memiliki kondisi komorbid seperti obesitas, diabetes melitus (Chang, 2019). Pasien pada kasus ini termasuk berisiko tinggi mengalami kalsifikasi karena merupakan pasien CKD on HD dan mengalami MBD ditandai dengan hiperfosfatemia dan gambaran hiperparatiroid sekunder. Munculnya lesi kulit berupa nodul keunguan yang secara cepat berkembang menjadi luka yang luas dan mendalam menjadi ulkus disertai nekrosis hingga gangrene yang sangat nyeri meningkatkan kecurigaan kami terhadap kalsifikasi.

Pathogenesis kalsifikasi sendiri masih belum diketahui secara pasti, namun adanya kondisi CKD yang menimbulkan ketidakseimbangan antara tingginya kadar kalsium dan fosfor dengan rendahnya kadar penghambat kalsifikasi vaskuler seperti fetuin A, pirofosfat dan protein matriks G1a (MGP) berperan penting dalam proses terjadinya kalsifikasi (Kakani *et al.*, 2019). Pada pasien yang menjalani hemodialisis, kondisi hiperfosfatemia meningkatkan pembentukan kristal kalsium fosfat. Hal ini berhubungan juga dengan menurunnya kadar pirofosfat akibat proses dialisis serta metabolisme extra renal yang meningkat. Ketidakseimbangan jumlah kristal dan

pirofosfat ini akan memicu pembentukan hidroksiapatit yang merupakan komponen kristal yang dominan dalam proses kalsifikasi pembuluh darah (Gallo Marin *et al.*, 2023).

Penyempitan pembuluh darah yang progresif dimulai dari kalsifikasi pada tunika media (*medial calcification*) kemudian diikuti dengan proliferasi sel endotel dan fibrosis di bawah tunika intima (*subintimal fibroplasia*). Seiring dengan terbentuknya thrombosis, iskemia pun terjadi dan bermanifestasi sebagai rasa nyeri (Nigwekar *et al.*, 2015; Chang, 2019). Selain itu, terjadi perubahan pada sel otot polos pembuluh darah menjadi sel yang sifatnya menyerupai osteoblast sehingga mengakibatkan peningkatan pembentukan kristal hidroksiapatit. Sel adiposit yang terpapar dengan kadar fosfat yang tinggi juga dapat mengakibatkan perubahan pada otot polos vaskuler untuk mengalami kalsifikasi, dimana kondisi ini dikatakan dimediasi oleh VEGF-A dan leptin (Chang, 2019).

Saat ini, belum ada pedoman pasti dalam menegakkan diagnosis kalsifilaksis. Namun, teknik penegakan diagnostik yang banyak dilakukan, walaupun masih kontroversial, merupakan biopsi kulit dan pemeriksaan histologis (Sreedhar *et al.*, 2016; Kodumudi *et al.*, 2020). Pemeriksaan biopsi kulit sangat berguna pada lesi kulit dengan manifestasi tidak khas dan dapat membantu membedakan kalsifilaksis dengan proses penyakit lainnya. Pemeriksaan histologis akan menunjukkan fibrosis pada lapisan intima pembuluh darah serta trombosis pembuluh mikro di bagian dermis dan subkutan. Ciri khas kalsifilaksis adalah kalsifikasi difus kapiler kecil di jaringan adiposa (Dobry *et al.*, 2021). Pada pasien ini, hasil biopsi kulit menunjukkan adanya gambaran ulseratif dan nekrosis jaringan dengan proliferasi/penebalan dari tunika intima disertai adanya trombus intravaskuler. Tidak didapatkan adanya gambaran kalsifikasi pada kapiler di jaringan adiposa, namun gambaran kalsifikasi dari rontgen pedis didapatkan pada pembuluh darah dan jaringan

lunak. Biopsi *punch* pada pasien ini dipilih karena menurut literatur dianggap lebih aman dibandingkan biopsi eksisi terkait risiko yang lebih rendah dalam mencetuskan timbulnya ulkus baru. Selain itu, teknik *double-punch* mampu mendapatkan akses ke jaringan subkutan yang lebih dalam sehingga dapat memerikan gambaran yang lebih akurat pada pemeriksaan histologis (Kodumudi *et al.*, 2020).

Sampai saat ini belum ada rekomendasi khusus mengenai terapi pada kalsifilaksis. Namun, pemberian kombinasi pengikat fosfat non kalsium disertai pemberian sodium thiosulfate (STS) dan terapi hiperparatiroidisme dengan cinacalcet merupakan modalitas terapi yang dikatakan efektif dalam menangani kalsifilaksis (Salmhofer *et al.*, 2013). STS berguna untuk menurunkan deposit kalsium di jaringan dengan membentuk kompleks kalsium thiosulfate yang mudah larut serta memiliki sifat antioksidan untuk memperbaiki gangguan endotel (Vedvyas, Winterfield and Vleugels, 2012; Cañabate *et al.*, 2018; Udomkarnjananun *et al.*, 2019). Selain itu, saat ini sedang dikembangkan obat SNF472 yang merupakan inhibitor kalsifikasi selektif untuk menghambat pembentukan hidroksiapatit (Bassissi *et al.*, 2019). Penderita pada kasus ini hanya diterapi dengan sevelamer hydrochloride yang merupakan pengikat fosfat non-kalsium non-aluminium. Sodium Thiosulfate dan cinacalcet tidak diberikan karena belum tersedianya obat tersebut di pasaran Indonesia. Penderita juga diberikan Cilostazole dan analgetik santramol untuk mengontrol nyeri dan *intermittent claudication* yang dirasakan pasien serta dilakukan tindakan debridement dan amputasi pada jari kaki yang telah mengalami gangrene.

KESIMPULAN

Kalsifilaksis merupakan salah satu manifestasi dari CKD-MBD pada penderita Penyakit Ginjal Kronis Tahap Akhir yang menjalani dialisis. Kalsifilaksis adalah manifestasi CKD-MBD yang jarang terjadi namun dapat berakibat fatal menimbulkan gangrene serta

infeksi sekunder seperti pada kasus ini. Penegakan diagnostik diperlukan pemeriksaan klinis, bukti peningkatan kadar kalsium darah, fosfor dan hormon paratiroid serta perlu didukung dengan pemeriksaan histologis untuk mencari adanya kalsifikasi pada pembuluh darah kapiler. Walaupun belum ada rekomendasi khusus mengenai diagnosis dan terapi kalsifikasi, kondisi ini penting untuk diketahui oleh klinisi agar dapat mendiagnosis lebih awal dan menatalaksana secara tepat, guna meningkatkan kualitas hidup pasien dan memperbaiki prognosinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Bassissi, F. *et al.* (2019) 'SNF472, a New Therapeutic Approach to Improve Outcomes in CKD Patients'.
- Cañabate, S. F. *et al.* (2018) 'Sodium thiosulfate and pamidronate for treatment of calciphylaxis: Case report', *Colombia Medica*, 49(4), pp. 288–291. doi: 10.25100/cm.v49i4.4134.
- Chang, J. J. (2019) 'Calciphylaxis: Diagnosis, pathogenesis, and treatment', *Advances in Skin & Wound Care*, 32(5), pp. 201–215.
- Dobry, A. S. *et al.* (2021) 'The role of skin biopsy in diagnosis and management of calciphylaxis: A retrospective analysis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(3), pp. 765–767. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.101.
- Gallo Marin, B. *et al.* (2023) 'Calciphylaxis and Kidney Disease: A Review', *American Journal of Kidney Diseases*, 81(2), pp. 232–239. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.06.011.
- Hu, L. *et al.* (2022) 'Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20). doi: 10.3390/ijms232012223.
- Kakani, E. *et al.* (2019) 'Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients', *Seminars in Dialysis*, 32(6), pp. 553–561. doi: 10.1111/sdi.12840.
- KDIGO CKD-MBD Update Work Group (2017) *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), Kidney International Supplements*. doi: 10.7507/1672-2531.201708015.
- Kodumudi, V. *et al.* (2020) 'Management of Cutaneous Calciphylaxis', *Advances in Therapy*, 37(12), pp. 4797–4807. doi: 10.1007/s12325-020-01504-w.
- Nigwekar, S. U. *et al.* (2015) 'Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment', *American Journal of Kidney Diseases*, 66(1), pp. 133–146. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.034.
- Nigwekar, S. U., Thadhani, R. and Brandenburg, V. M. (2018) 'Calciphylaxis', *New England Journal of Medicine*. Edited by J. R. Ingelfinger, 378(18), pp. 1704–1714. doi: 10.1056/NEJMra1505292.
- Salmhofer, H. *et al.* (2013) 'Multi-modal treatment of calciphylaxis with sodium-thiosulfate, cinacalcet and sevelamer including long-term data', *Kidney and Blood Pressure Research*, 37(4–5), pp. 346–359. doi: 10.1159/000350162.
- Sreedhar, A. *et al.* (2016) 'Advanced-stage calciphylaxis: Think before you punch', *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 83(8), pp. 562–564. doi: 10.3949/ccjm.83a.15103.
- Udomkarnjananun, S. *et al.* (2019) 'Treatment of Calciphylaxis in CKD: A Systematic Review and Meta-analysis', *Kidney International Reports*, 4(2), pp. 231–244. doi: 10.1016/j.ekir.2018.10.002.
- Vedvyas, C., Winterfield, L. S. and Vleugels, R. A. (2012) 'Calciphylaxis: A systematic review of existing and emerging therapies', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(6), pp. e253–e260. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.009.