Unusual Presentation of Calcinosis Cutis: Venous Calcification Following intravenous Calcium Gluconate Administration in a Preterm Baby

Seung Woo Nam, M.D., Moon Sun Jeong, M.D., Sun Young Ko, M.D., Yeon Kyung Lee, M.D., and Son Moon Shin, M.D.

Department of Pediatrics, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Neonatal hypocalcemia is not uncommon, especially in premature neonates. It is usually treated by intravenous calcium gluconate administration. However, complications caused by the extravasation of intravenous calcium gluconate include calcinosis cutis, calcium deposition in the dermis, which is irritating to soft tissues and can produce tissue necrosis. We report a case of iatrogenic calcinosis cutis in a 27-day-old preterm baby following the extravasation of calcium gluconate. In this case, calcinosis cutis occurred along the venous pathway in a rare vascular calcification pattern but spontaneously resolved 2 months later. Although iatrogenic calcinosis cutis is generally benign, early recognition of the extravasation of calcium gluconate is important to avoid severe complications. This report aimed to provide a warning about the risks associated with intravenous calcium gluconate and information about the course of a rare presentation of the common disease calcinosis cutis with vascular calcification.

Key Words: Calcinosis cutis, Vascular calcification, Calcium gluconate, Neonate

Received: 24 July 2014

Revised: 7 October 2014

Accepted: 8 October 2014

Correspondence to:

Sun Young Ko, M.D.

Department of Pediatrics, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, 17 Seoae-ro 1-gil, Jung-gu, Seoul 100-380, Korea

Tel: +82-2-2000-7771

Fax: +82-2-2000-7789

E-mail: kosymd@unitel.co.kr

서론

신생아 저칼슘혈증은 신생아에서 출생 직후 흔히 관찰되며, 특히 미숙아 및 저체중 출생아에서는 약 30%에서 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 치료는 경련이 동반되거나 혈청 칼슘이 극히 낮은 경우 정맥으로 칼슘을 주거나, 증상이 없는 경우 경구로 칼슘을 보충하여 혈청 칼슘 농도를 증가시키는 것이 목적이다. 정맥 주사의 경우 10% calcium gluconate를 주로 사용하지만, 혈관 외 유출 발생시 연부 조직으로의 칼슘 침착을 유발할 수 있으며, 조직 손상과 더불어 연조직 피사를 일으키기도 하여 주의가 필요하다²⁻¹⁰⁾.

칼슘 정맥제의 혈관 외 유출로 인한 피부손상은 흔한 경우이나, 정맥 주행을 따라 혈관 모양으로 석회화를 일으키는 경우는 드문 경우이므로 이에 저자들은 문헌 고찰과 함께 보고하는

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

바이다.

증례

환자: 김OO아기, 생후 27일, 남아

주소: 오른쪽 팔에 만져지는 종괴

출생력 및 현병력: 환자는 조기진통으로 인해 재태 주수 31주 4일, 출생체중 1,655 g으로 제왕절개를 통해 출생하였고, 아프가 점수는 1분에 5점, 5분에 7점이었다. 산모는 39세로 2회의 유산 경험 이 있었으며 환자는 둘째 아이였고, 당뇨병이나 고혈압 등 다른 질환은 없었으며 약물 복용력도 없었다. 분만 전 베타메타손(beta-methasone)을 투여받았다. 환자는 출생 후 호흡곤란 및 빈호흡, 흉부팽윤, 흉부견축 보여 기관 삽관 후 기계적 환기 치료를 시행하였다.

진찰 소견: 활력 징후는 맥박 166회/분, 혈압 61/39 mmHg, 호흡수 44회/분, 체온은 36.2℃였다. 몸무게 1,655 g (50-75 percentile), 신장 41 cm (25-50 percentile), 두위 28 cm(25-50 percentile)였으며, 흉부 청진에서 호흡음은 정상이었으나 흉부 견축이 관찰되었고, 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 청진되지 않았다.

임상 경과 및 검사 결과: 환자는 호흡 곤란 증후군으로 인공 폐계면 활성제를 투여 받았고, 생후 2일째부터 위관 수유를 시작하

였으며, 생후 3일째 기도 삽관 튜브를 제거하였다. 생후 3일째 시행한 혈액 검사 소견에서 칼슘 4.7 mg/dL, 이온화 칼슘 0.76 mmol/L, 인 6.3 mg/dL 보여 신생아 저칼슘혈증으로 오른쪽 손등에 10% calcium gluconate 4 mL를 증류수와 혼합하여 정맥내 주사로 3시간에 걸쳐 주입하였다. 주입 시 혈관 부위의 부종 등 이상 소견은 없었으며, 경련과 같은 이상 운동은 관찰되지 않았다. 생후 4일째 정맥 주사 부위에 국소적인 발적을 보여 정맥 주사를 중지하였으며, 이 때 해당 부위의 피하에 만져지는 종괴는 없었다. 생후 6일째 시행한 칼슘은 10.0 mg/dL로 정상 소견이었다. 이후 특이 소견 없이 수유 및 체중 증가는 원활하게 진행되었으나, 생후 27일 신체 검진에서 오른쪽 손등의 정맥 주사 부위의 피하에 약간의 발적과 함께 1.5×1.4 cm의 딱딱하고 움직임이 있는 종괴와, 오른쪽 팔을 따라서 몸의 중심 방향으로 딱딱한 종괴가 선상으로 축지되었으며(Figure 1), 영상의학 검사에서 오른 손목의 등쪽에서부터 요측피정맥(cephalic vein)을 따라서 상완부까지 정맥 혈관벽을 따라 선상의 백색 음영이 관찰되었다(Figure 2). 기타 주변 장기의 석회 침착은 관찰되지 않았다. 조직검사는 시행하지 않았으며, 특별한 치료는 시행하지 않았다. 생후 39일째 손등의 종괴는 그 크기가 감소하였으며, 팔을 따라서 선상으로 단단하게 만져지던 것은 점차 사라지는 양상이었다. 생후 46일째 손등의 종괴도 모두 소실되었으며, 영상의학 검사에서도 정맥을 따라 보이던 석회

Figure 1. Subcutaneous induration and redness developed on the dorsum of the right hand at day 27 of life.

Figure 2. Radiographs of the right hand and forearm in a 27-day-old preterm neonate revealed an amorphous mass on the dorsal area of the hand and pattern of vessel calcification on the forearm: (A) anteroposterior view and (B) lateral view.

Figure 3. (A) Radiographs of the right upper limb showed improvement in vascular calcification at day 46 of life. (B) Two weeks later, calcification along the vessels of the right arm had nearly resolved

침착은 호전되는 양상이었다(Figure 3A). 수동 및 능동 운동시 제한이나 저항은 없었으며, 관절가동범위의 제한도 없었다. 퇴원 후 인 생후 60일째 석회화는 모두 소실된 것을 확인하였다(Figure 3B).

고찰

피부석회증은 피부에 칼슘이 침착되는 질환으로, 원인에 따라 비정상 조직 석회화(dystrophic calcification), 전이성 석회화(metastatic calcification), 특발성 석회화(idiopathic calcification), 의원성 석회화(iatrogenic calcification), 그리고 칼시필락시스(calciophylaxis)의 다섯 가지로 구분된다¹¹⁾. 비정상 조직 석회화는 가장 흔한 형태의 피부석회증으로 정상적인 칼슘/인 대사 반응을 보이는 경우에도 조직 손상에 따라 발생할 수 있으며, 신생아에서는 자궁 내 헤르페스 감염이나 피하 지방 괴사 이후에 발생할 수 있다¹²⁾. 전이성 석회화는 혈중 칼슘과 인의 농도가 증가하여 정상 조직에 칼슘이 침착되어 발생하며, 모든 조직에서 발생할 수 있다. 과칼슘 증을 일으키는 비타민 D 과다, 부갑상샘 기능 항진증, chronic renal failure 등에서 흔하게 나타난다. 특발성 석회화는 정상 대사 과정과 정상 조직에서 발생하며, 특별한 유발 인자 없이 나타나며 병태 생리는 알려지지 않았다. 칼시필락시스는 피부나 피하 지방

에 존재하는 작은 혈관에 칼슘이 침착되는 것으로, 비정상적인 칼슘/인 대사 상태나 부갑상샘 과다증에서 발생하여 궤양으로 쉽게 진행하며 심한 경과 및 예후를 보이게 된다.

의원성 석회화는 soft tissue calcification의 한 종류로 여러 원인에 의해 발생하며, 정맥내 calcium gluconate 주입, 칼슘을 포함한 전극과의 접촉, 저체중아에서 반복적인 발꿈치 부위의 검사 등에 의한 석회화 발생이 보고되고 있다¹³⁾. 정맥 내 칼슘 주입은 신생아 저칼슘혈증에서 경련과 같은 증상이 동반될 경우 시행되는 치료이며 합병증으로 주사 부위에 석회화가 발생할 수 있다. 석회화는 일시적인 칼슘의 농도 상승과 국소적으로 조직 손상이 일어난 부위에서 칼슘의 혈관 외 유출 여부와 관계없이 발생하며, 이는 조직 손상으로 인해 세포막의 투과성이 증가하고, 이 때 세포질의 칼슘이 세포로 유입되어 calcium phosphate가 석출되어 발생한다¹⁴⁾. 또한 칼슘의 증가로 콜라겐의 퇴화(degeneration)가 일어날 경우 연조직 괴사가 발생하게 된다^{3,4)}.

칼슘의 혈관 외 유출로 인한 피부석회증은 홍반, 부종, 경결 등의 증상을 일으키며, 평균적으로 칼슘 주입 2주 후에 피부 병변이 나타난다⁴⁾. 유출이 지속될 경우 피부 괴사까지도 진행하지만, 무증상인 경우도 종종 있어 발견에 어려움이 있으며, 혈종, 농양, 봉소염과의 감별 진단이 필요하다⁵⁾. 본 증례에서는 칼슘 주입 직후 피부 발적이 관찰되었으나 육안상 부종이 보이고 촉진상 결절이 확인된 것은 칼슘 주입 27일 후였다. 피부 괴사나 궤양은 관찰되지 않았다.

칼슘이 유출된 정도와 경로에 따라 피부석회증은 영상학적 소견상 세 가지로 분류된다²⁾. 첫 번째는 석회화가 주사 부위에만 무정형의 종괴 모양으로 나타나는 형태로 가장 일반적이며, 두 번째는 석회화가 주변 조직에 넓게 피하판(subcutaneous plaque)을 형성하여 지방 괴사를 일으키는 형태이며, 세 번째는 정맥집(venous sheath)이나 fascial plane을 따라서 석회화가 발생하는 흔치 않은 형태로, 저자들의 경우는 상기 분류에서 세 번째의 형태를 보였다. 이러한 형태에 대하여 피부 표면에서 정맥 주행을 따라 병변이 발생한 경우, sodium bicarbonate와 calcium chloride의 연이은 주입에 의해 발생한 경우 등을 외국의 증례에서 찾아볼 수 있으나 다른 두 형태의 피부석회증보다 드물게 보고되고 있다^{13,16)}.

대부분의 보고에 의하면 피부석회증은 냉찜질과 해당 부위를 높게 하는 등의 보존적 치료만으로도 대부분 2-6개월 후에는 호전되거나 일부에서는 약 1년까지 소요되는 것으로 알려져 있다^{3,5,17)}. Triamcinolone acetonide를 국소 주사할 경우 염증 반응을 줄이고 유출된 칼슘을 재흡수하여 피부석회증의 회복 기간을 단축시킬 수 있으며¹⁸⁾, 피부 괴사가 일어난 경우에는 외과적 처치와 더불어 피부 이식이 필요한 경우도 있다¹⁹⁾. 드물게 석회화로 말초 신경이 손상을 받거나, 구획증후군이 발생할 경우에는 수술적 치료도 고려해야 한다²⁰⁾.

Table 1. Published Cases of Calcinosis Cutis in Neonates due to Extravasation of Calcium Gluconate in Korea

Author	Sex/Age	GA	Location	Roentgen Pattern	Clinical course (Healing time)
Lee, et al. ⁶⁾	F/1month	-	Lateral malleolus, Rt. temporal area	Amorphous mass	Skin graft and Spontaneous resolution (4 month)
Kim, et al. ⁷⁾	M/3week	-	Arm, both	Amorphous mass, Subcutaneous plaque	Spontaneous resolution
Chung, et al. ⁸⁾	M/2month	-	Dorsum of wrist	Amorphous mass	Spontaneous resolution (40 day)
Kim, et al. ⁹⁾	M/5week	-	Dorsum of foot, Lt.	-	Spontaneous resolution (3 month)
Kim, et al. Case 1 ¹⁰⁾	M/27day	39+2	Dorsum of wrist, Rt.	Amorphous mass	Spontaneous resolution (1 month)
Kim, et al. Case 2 ¹⁰⁾	M/20day	37+1	Dorsum of wrist, Rt.	Amorphous mass	Spontaneous resolution (1 month)
Current case	M/27day	31+4	From dorsum of wrist, Rt. to Upper arm	Amorphous mass, Vascular calcification	Spontaneous resolution (2 month)

Abbreviations : F, female; M, male; GA, gestational age; Lt, left; Rt, right.

신생아에서 칼슘의 혈관 외 유출로 인한 의원성 피부석회증은 대부분 양성 경과를 보이지만, 피부괴사 등으로 진행할 수 있고 신생아 피부에 육안적으로 장기적인 증상을 보여 신생아를 가진 보호자에게는 심적으로 큰 부담이 되고 있다. 본 증례는 신생아 저칼슘혈증으로 정맥 주사를 통해 calcium gluconate를 오른쪽 손등에 주입한 환자에서 칼슘 주입 후 1개월 경 손등 및 윗팔에 부종과 결절을 동반한 피부석회증이 발생하였고, 영상의학 검사상 정맥 주사 부위와 아래팔의 요측피정맥을 따라서 상완부까지 정맥 혈관 벽을 따라 칼슘이 침착한 드문 경우로, 기존의 경우와 같이 특별한 치료 없이 칼슘 주입 2개월 경 석회화는 모두 소실되어 자연 치유되었다. 국내에서도 신생아에서 calcium gluconate 주입시 혈관 외 유출로 인한 의원성 피부석회증이 간헐적으로 보고되고 있으나⁶⁻¹⁰⁾ (Table 1), 정맥집 또는 fascial plane을 따라 발생한 피부석회화에 대한 보고는 없었다. 신생아, 특히 미숙아의 경우는 출생 직후 심한 저칼슘혈증이 일어날 가능성이 크며 혈관의 직경이 작고 상대적으로 약하므로, 정맥을 통한 주입 칼슘의 주입시 혈관 외 유출이 발생할 가능성이 크므로, 가능하면 중심 정맥을 사용하고 정맥 주입 시 주입 속도를 천천히 해야 하며 주사 부위에 대한 철저한 관리가 필요하다¹⁵⁾. 또한, 정맥 주입 후 수 주일이 지나고 피부 증상이 나타날 수 있으므로 주사 부위 및 정맥의 주행을 따르는 주변 부위의 주기적인 신체 검진이 요구된다.

REFERENCES

- 1) Venkataraman PS, Tsang RC, Steichen JJ, Grey I, Neylan M, Fleischman AR. Early neonatal hypocalcemia in extremely preterm infants. High incidence, early onset, and refractoriness to supraphysiologic doses of calcitriol. *Am J Dis Child* 1986;140:1004-8.
- 2) Lee FA, Gwinn JL. Roentgen patterns of extravasation of calcium gluconate in the tissues of the neonate. *J Pediatr* 1975; 86:598-601.
- 3) Moss J, Syrengelas A, Antaya R, Lazova R. Calcinosis cutis: a complication of intravenous administration of calcium gluconate. *J Cutan Pathol* 2006;33 Suppl 2:60-2.
- 4) Goldminz D, Barnhill R, McGuire J, Stenn KS. Calcinosis cutis following extravasation of calcium chloride. *Arch Dermatol* 1988;124:922-5.
- 5) Hironaga M, Fujigaki T, Tanaka S. Cutaneous calcinosis in a neonate following extravasation of calcium gluconate. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:392-5.
- 6) Lee GS, Jang HZ, Lee HR, Ahn KJ, Kim JM, Lee CJ. A case of cutaneous calcium deposition following extravasation of infused calcium gluconate. *Korean J Dermatol* 1990;28:464-8.
- 7) Kim KT, Hur W, Ahn SK, Song DH, Lee WS. A case of cutaneous calcinosis following extravasation of calcium chloride. *Korean J Dermatol* 1993;31:988-91.
- 8) Chung YK, Yoo JH, Park MR, Song BY, Kim KH. Extravasation of calcium gluconate leading to the soft tissue mass in the dorsum of the wrist and hand in a neonate. *J Korean Orthop Assoc* 1995;30:157-60.
- 9) Kim YT, Kwon SJ, Park CG. A case of calcinosis cutis due to intravenous administration of calcium gluconate. *Korean J Dermatol* 1997;35:532-5.
- 10) Kim E, Park H, Kim J, Ko J, Ro Y. Two cases of iatrogenic calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate in neonates. *Korean J Dermatol* 2013;51:160-1.
- 11) Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1-12.
- 12) Beers BB, Flowers FP, Sherertz EF, Selden S. Dystrophic calcinosis cutis secondary to intrauterine herpes simplex. *Pediatr Dermatol* 1986;3:208-11.
- 13) Kagen MH, Bansal MG, Grossman M. Calcinosis cutis fol-

- lowing the administration of intravenous calcium therapy. *Cutis* 2000;65:193-4.
- 14) Puvabanditsin S, Garrow E, Titapiwatanakun R, Getachew R, Patel JB. Severe calcinosis cutis in an infant. *Pediatr Radiol* 2005;35:539-42.
- 15) Millard TP, Harris AJ, MacDonald DM. Calcinosis cutis following intravenous infusion of calcium gluconate. *Br J Dermatol* 1999;140:184-6.
- 16) Speer ME, Rudolph AJ. Calcification of superficial scalp veins secondary to intravenous infusion of sodium bicarbonate and calcium chloride. *Cutis* 1983;32:65-6.
- 17) Arora A, Agarwal A, Kumar S, Gupta SK. Iatrogenic calcinosis cutis-a rare differential diagnosis of soft-tissue infection in a neonate: a case report. *J Orthop Surg* 2005;13:195-8.
- 18) Ahn SK, Kim KT, Lee SH, Hwang SM, Choi EH, Choi S. The efficacy of treatment with triamcinolone acetonide in calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1997;14:103-9.
- 19) Adam A, Rakhit G, Beeton S, Mitchener P. Extensive subcutaneous calcification following injections of pitressin tannate. *Br J Radiol* 1984;57:921-2.
- 20) Chen TK, Yang CY, Chen SJ. Calcinosis cutis complicated by compartment syndrome following extravasation of calcium gluconate in a neonate: a case report. *Pediatr Neonatol* 2010; 51:238-41.