

Üremik Kemik Hastalığının Tanısı ve Takibinde Tüm Vücut Kemik Sintigrafisinin Yeri

Dr. Tarık BAŞOĞLU, Dr. İrem BERNAY, Dr. Fevziye CANBAZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Kemik sintigrafisi Nükleer tıpta başarıyla uygulanan görüntüleme metodlarından biridir. Teknesyum-99m ile işaretlenmiş difosfonat moleküllerinin kemikte tutulumu öncelikle osteoblastik aktiviteye bağlıdır. Bu nedenle tüm vücut kemik sintigrafisi total iskelet metabolizmasını görüntülemesi açısından metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde değerli bir konuma sahiptir. Kemik sintigrafisi, üremik kemik hastalığının (ÜKH) tanısı ve takibinde olduğu gibi psödofraktür, Brown tümörleri gibi lokal anomalilerin araştırılmasında da başarıyla uygulanmaktadır. Kronik böbrek yetmezlikli hastaların büyük bir kısmında gelişen ÜKH savaşılmaması gereken önemli bir klinik sorun haline gelmiştir. Hastalığın takibinde rutin olarak kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, hidroksiprolin ve parathormon serum değerleri ile birlikte konvansiyonel kemik radyografisi bulguları kullanılır. ÜKH'da kemik sintigrafisi yaygın olarak uygulanmadığından radyoizotopik görüntülerin yorumlanmasında genel deneyim eksikliği vardır. Bu derlemede tüm vücut kemik sintigrafisinin temel prensibinin yanı sıra ÜKH'da izlenen genel ve fokal patolojik bulguların klinisyene aktarılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, üremik kemik hastalığı, kemik sintigrafisi

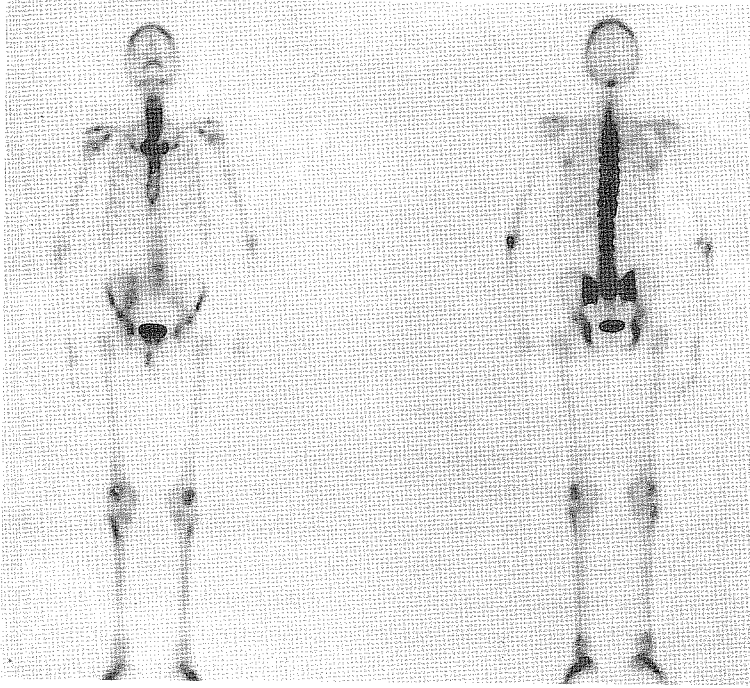
- ✓ **The Role of Whole Body Bone Scintigraphy in the Diagnosis and Follow-Up of Renal Osteodystrophy**

Bone scintigraphy (BS) is one of the most successfully applied imaging methods in nuclear medicine. Skeletal uptake of Technetium-99m-Diphosphonates depends primarily upon osteoblastic activity. A whole body bone scan image therefore presents a functional display of total skeletal metabolism and such has a valuable role to play in the assesment of patients with metabolic bone disorders. Bone scintigraphy is succesfully applied in the diagnosis and follow-up of renal osteodystrophy (ROD) as well as in the detection of local anomalies such as pseudofractures or Brown tumours. Renal osteodystrophy is present in the majority of the patients with chronic renal failure and has become a considerable clinical problem to confront. Routinely used parameters in the follow-up of the disease are the plasma levels of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, hydroxyproline and parathormone as well as conventional bone radiographic findings. Due to the insufficient common use of BS in ROD, there is a general lack of experience in the interpretation of radionuclide images. In this article, we aimed to clarify the basic principle of bone scanning as well as the general and focal pathological scintigraphic findings in ROD.

Key words: Chronic renal failure, renal osteodystrophy, bone scintigraphy

Kemik hastalıklarının tanısı ve uygulanan tedaviye yanıtın kontrolünde tüm vücut kemik sintigrafisi tıp dünyasında yaygın olarak kullanılan yardımcı bir metoddur. Kemik sintigrafisinde gama-kamera aracılığı ile elde

edilen iskelet görüntüsü, aslında kemik metabolizmasının görüntüleme anındaki kartografik bir haritası gibidir (Şekil 1). Günümüzde kemik sintigrafisinde kullanılan ajanlar, Teknesyum 99m (Tc99m) rad-



Şekil 1. Tüm vücut kemik sintigrafisi (Torakal vertebralarda dejeneratif değişikliklere bağlı osteoblastik aktivite artışı dışında normal görünüm).

yoizomeri ile işaretlenmiş Difosfonatlardır (Metilen Difosfonat, Hidroksi Metilen Difosfonat ve Hidroksietiliden Difosfonat). Aslında kemik rezorpsiyonunu inhibe edici ajanlar olan Difosfonatlar nükleer tıpta in-vivo inhibisyon dozunun çok altında kullanılmaktadırlar. İntravenöz yoldan verilen Tc99m-Difosfonatlar öncelikle yeni kemik oluşumu bölgelerinde hidroksi-apatit kristallerine adsorbe olurlar. Dünya literatüründe son ortak görüş, bu tutulumun büyük kısmının mineralizasyon sınırındaki immatür-amorf kalsiyum fosfat moleküllerinde gerçekleştiği yönündedir⁽¹⁾. Difosfonat moleküllerine bağlı olan radyoaktif Tc99m izomerinin saçtığı gama ışınlarından elde edilen kemik sintigrafisi, tüm iskelet düzeyindeki osteoblastik aktivite dağılımının görüntüsüdür. Tc99m ile işaretli difosfonatlar selektif olarak yeni mineralize olmakta olan kemiğe adsorbe olup

direkt veya indirekt olarak travma, enfeksiyon, enflamasyon, tümör ve metastaz gibi fokal patolojilerin tespitini mümkün kılarlar. Bunun yanı sıra parathormon (PTH), vitamin-D, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile ilişkin olarak genel iskelet metabolizmasını da yansıtır. Kemik dönüşümünün (turnover) arttığı bilinen primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, ÜKH ve osteomalazide global olarak artmış Tc99m-Difosfonat tutulumu gösterilmiştir⁽²⁻⁴⁾. Metabolik kemik hastalıklarının ortak bulguları en çarpıcı olarak ÜKH olgularında izlenir⁽⁵⁾.

BÖBREK YETMEZLİĞİNİN KEMİK SİNTİGRAFİSİNE ETKİLERİ

Normal kişilerde i.v. yoldan verilen radyofarmasötüğün yaklaşık %70'i 6. saatte sonunda idrar yolu ile atılmaktadır⁽⁶⁾. Enjeksiyondan 3 ila 4 saat sonrasında itibaren

sintigrafik görüntüde kemik belirginleşir, yumuşak dokularda minimal düzeyde aktivite kalır. Kronik böbrek yetmezliğindeki (KBY) hastalarda radyofarmasötüğün kandan eliminasyonu yavaşlamış olduğundan görüntüleme anında kan ve yumuşak dokularda normalin üzerinde aktivite izlenir. Önceleri KBY hastalarında madde atılımının gecikmesi nedeni ile difosfonat-kemik dokusu temas süresinin uzaması, kemikte tutulumun artış nedenlerinden biri olarak düşünülmüştür. Ancak yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda bu faktörün difosfonat tutulumunda bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir^(2,7). İlerlemiş ÜKH olgularında artmış kemik turnover'ı nedeniyle radyofarmasötik kandan kemiğe çekileceğinden görüntüleme yumuşak doku aktivitesi normal düzeylerde olabilir. Ancak hafif veya orta derecede ÜKH olguları çoğunluğu oluşturur. Artmış yumuşak doku aktivitesi bu hastalarda kemik aktivitesindeki artışı genellikle maskeler. Bu nedenle hastalara radyofarmasötik enjeksiyonu ile sintigrafik görüntüleme arasındaki süre içerisinde (enjeksiyondan en az 2-3 saat sonra) hemodiyaliz uygulanması, kemik aktivitesinin doğru olarak yorumlanmasını sağlar⁽¹⁾.

Hemodiyaliz hastalarında görülen, alüminyum birikimine bağlı kemik hastalığı üzerine yapılan çalışmalarda kemikte Difosfonat tutulumunun genel olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu azalmaya neden olarak alüminyumun (a) *direkt olarak* mineralizasyonu inhibe ettiği ve bu şekilde Tc99m-Difosfonat adsorpsiyonu için gerekli olan immatür hidroksiapatit miktarını azalttığı, (b) *indirekt olarak* paratiroid bezi üzerindeki süpresif etkisi ile PTH sekresyonunu azaltarak kemik metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir^(8,9,10). Bu konudaki çalışmalar henüz yeterli sayıda olmamakla birlikte, sintigrafi öncesi hemodiyaliz uygulan-

mış veya uygulanmamış her hastada yüksek düzeyde yumuşak doku aktivitesinin yanısıra azalmış kemik tutulumu izlenmesi durumunda alüminyum birikimine bağlı kemik hastalığı olasılığı düşünülmelidir.

ÜREMİK KEMİK HASTALIĞINDA GENEL SİNTİGRAFİK BULGULAR

Metabolik kemik hastalıklarının karakteristik kemik sintigrafisi bulguları Tabloda belirtilmiştir. Bu tabloda Ignac Fogelman ve arkadaşları tarafından 1979 yılında geliştirilen skorlama yöntemine temel oluşturan ve non-spesifik olarak kısmen diffüz kemik metastazları ve diffüz kemik iliği hastalıklarında da izlenebilen 7 ana bulgu belirtilmektedir⁽⁵⁾. Her bir bulgu: 0=Normal, 1=Anormal, 2=Belirgin olarak anormal şeklinde değerlendirildikten sonra toplam alınır ve Fogelman Skoru elde edilir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında skorlar ÜKH'nin şiddetine göre 4 ile 14 arasında olup normal kişilerde bu değerler 0 ile 3 arasındadır. Kemik görüntüsünün yanısıra değerlendirmeye alınan azalmış veya mevcut olmayan böbrek tutulumu, artmış kemik aktivitesi ve böbrek fonksiyonundaki azalma ile orantılıdır. Üremiye bağlı böbrek kalsifikasyonlarında da difosfonat tutulumu izlenebileceğinden yorumlama esnasında bu yanıltıcı

Tablo. Fogelman Skoruna Baz Oluşturan Metabolik Kemik Hastalığı Bulguları.

- | |
|--|
| 1. Aksiyal iskelette aktivite artışı |
| 2. Uzun kemiklerde aktivite artışı |
| 3. Peri-artiküler alanlarda aktivite artışı (El ve ayak bilekleri) |
| 4. Kalvaryum ve mandibulada aktivite artışı |
| 5. Kosto-kondral bileşmelerde aktivite artışı |
| 6. Sternumda aktivite artışı |
| 7. Silüet şeklinde veya mevcut olmayan böbrek görüntüsü |

olasılık göz önünde tutulmalıdır. Fogelman skorlaması ile literatürde bağımsız gözlemciler tarafından yinelenabilir sonuçlar elde edilmiştir^(5,11). Fogelman ve benzeri semi-kantitatif metodlarla yapılan çalışmalarda KBY hastalarının %83-93 ünde hafif, orta veya ileri derece ÜKH bulguları saptanmıştır. Aynı hastaların sadece %33-58'inde radyolojik bulgular izlenmiştir^(12,13,14). Sekonder hiperparatiroidiye bağlı bazı sintigrafik bulguların radyolojik karşılıkları vardır. Kafatasında yer yer oluşan radyolüsen ve sklerotik alanlardan ismini alan "salt and pepper" görüntüsü, mandibulada dişlerin lamina dura tabakasında subperiostal kemik rezorpsiyonu bulguları, el ve diz eklemlerinde subkondral kemik rezorpsiyonu bulguları bunların en önemlileridir. Radyolojide osteosklerosis bulgusu olarak bilinen "Rugger-Jersey" vertebra görüntüsünün sintigrafik karşılığı, genel olarak artmış vertebral korpus aktivitesi içerisinde kortikal sınırların daha belirgin olarak izlenmesi şeklindedir⁽¹⁵⁾. Şekil 2-4'de ÜKH'da bazı iskelet kesimlerinde izlenen

tipik aktivite dağılımları verilmektedir.

ÜREMİK KEMİK HASTALIĞINDA LOKAL SİNTİGRAFİK BULGULAR

Üremik kemik hastalığında birden çok lokal aktivite anomalisi izlenebilir. Bu bulgular her zaman ayırıcı tanı yapabilecek özgüllükte olmayıp yorum esnasında radyolojik bulgularla karşılaştırılmaları gereklidir.

Fraktür ve psödo-fraktürler: Üremik kemik hastalığında osteomalazi için karakteristik olan psödo-fraktürler lokal aktivite artışları olarak izlenirler. Radyolojik olarak görüntülenmesi daha zor olan bu odaklar genellikle kostalarda, os pubis ve os ischiurunda, skapulada, femur boynunda ve uzun kemiklerde oluşurlar. Aynı alanlarda ve vertebralarda daha nadir olarak gerçek fraktürler de sintigrafik yöntemle görüntülenirler. Travma sonrası erken fazda, kemik mineralizasyon bozukluğu nedeniyle, difosfonat tutulumu henüz artmamış olup yanlış negatif sonuçlar verebilir⁽¹⁶⁾.

Brown tümörleri: Odak tarzında, psödo-fraktür benzeri veya daha diffüz tarzda difosfonat tutulumu gösterirler.

Subperiostal yeni kemik oluşumu (periostal neo-ostosis): Radyolojik olarak ilerlemiş hiperparatiroidi olgularında ellerde sıklıkla izlenen bir bulgudur. Sintigrafik olarak femur ve tibialarda, hipertrofik pulmoner osteo-artropati bulgularına benzeyen kortikal ve peri-kortikal osteoblastik aktivite artışı olarak izlenir. Bu kemiklerde radyolojik bulgular daha az belirgin ve daha nadir olarak izlenirler⁽¹⁷⁾.

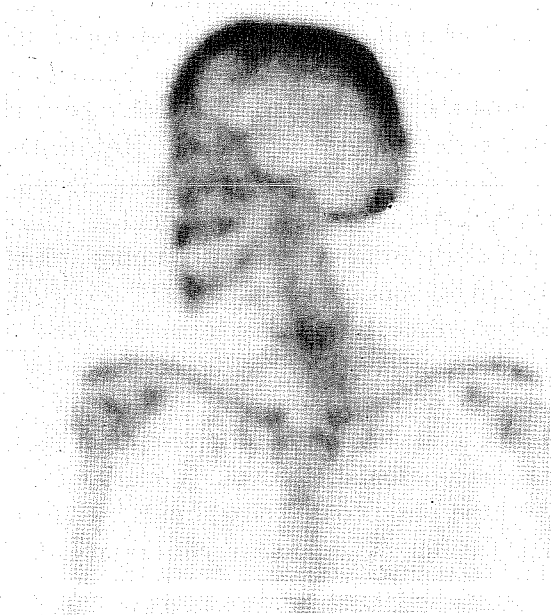
Peri-artiküler aktivite anomalileri: Peri-artiküler aktivite artışı non-spesifik bir bulgudur. Hiperparatiroidizmde subperiostal, subkondral ve subligamenter kemik rezorpsiyonuna bağlı olan bu anomaliler osteomalazide hastalığın kendisinden kaynaklanır. Diyalize bağlı amiloid-artropatisinde de peri-artiküler aktivite artışı izlenmektedir. Ancak



Şekil 2. Her iki femurda subperiostal osteoblastik aktivite artışı



Şekil 3. El ve ayak kemiklerinde diffüz tarzda artmış periartiküler aktivite



Şekil 4. Kraniumda belirgin osteoblastik aktivite artışı.

Tc99m-Difosfonat ile yapılan çalışmalarda aktivite paterninin non-spesifik olduğu gösterilmiştir ve ayırıcı tanıda değeri düşüktür. İyot 123 ile işaretlenmiş serum Amiloid-P komponenti ve İyot 131- β_2 -mikroglobülin ile yapılan çalışmalarda daha spesifik görüntüleme yapılabildiği bildirilmiştir^(18,19,20). Ancak bu ajanlar ile daha geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir.

Üremik kemik hastalığında yukarıda bahsedilen nedenler dışında *peri-artiküler kristal birikimleri* aktivite anomalilerinin önemli bir kısmına temel oluştururlar. Bu birikimlerde en sık olarak Hidroksiapatit kristalleri tek başına izlendiği gibi urat, oksalat ve kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) ile birlikte de bulunabilirler. Hidroksiapatit birikimleri bazen omuz,kalça, diz ve el bilekleri etrafında büyük boyutlara ulaşabilirler. "Tümöral kalsifikasyon" veya "tümöral kalsinozis" adı verilen bu tip birikimlerde belirgin difosfonat akümülyasyonu izlenir⁽¹⁾.

Bilateral diffüz patellar aktivite artışı ("Hot Patella"): Önceleri metabolik kemik hastalığına özgü olduğu düşünülen bu sintigrafik anomali, normal varyasyon olarak da izlenebildiğinden günümüzde non-spesifik bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

ÜREMİK KEMİK HASTALIĞINDA KANTİTATİF KEMİK SİNTİGRAFİSİ

Semi-kantitatif Fogelman skorlamasının yanısıra metabolik kemik hastalıklarında lokal veya tüm iskelet aktivitesinin ölçüldüğü kantitatif çalışmalar yapılmıştır. Lokal çalışmalarda genellikle femurlar, vertebralar veya kafatasındaki osteoblastik aktivitenin yumuşak doku aktivitesine oranı saptanmıştır. Bu tip kantitasyonlarda elde edilen sonuçlar iskeletin yalnızca küçük bir bölümü hakkında

bilgi verdiklerinden tanısal değerleri sınırlıdır. Tüm vücut aktivitesi ölçümlerinde elde edilen sonuçlarda artmış olan yumuşak doku aktivitesini saf kemik aktivitesinden ayırmak teknik olarak güçtür. Sintigrafi öncesi uygulanan hemodiyaliz bu engeli aşmakta tam olarak başarılı olamadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda ÜKH olgularında kontrol gruplarına göre artmış tüm vücut aktivitesi bulunmasına rağmen yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü halen yaygın olarak kabul görmüş bir kantitasyon metodu yoktur⁽¹⁾.

ÜREMİK YUMUŞAK DOKU KALSİFİKASYONLARININ GÖSTERİLMESİNDE KEMİK SİNTİGRAFİSİ

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle uzun süre hemodiyaliz uygulanan hastalar üzerinde yapılan post-mortem araştırmalarda sıklıkla organ kalsifikasyonları görülmüştür. En sık tutulan organlar akciğerler, kalp, mide ve böbreklerdir. Vasküler, oküler, dermal ve periartiküler kalsifikasyonlar da izlenebilmektedir. Bu tip kalsifikasyonların moleküler yapısı, hiperkalsemi ve/veya akut böbrek yetmezliği ile ilişkili hastalık durumlarında oluşabilen ve belirgin Tc99m-Difosfonat tutulumu izlenen hidroksiapatit benzeri kalsifikasyonlardan farklıdır^(21,22). Bugüne değin bildirilen çalışmaların sonuçları üremik organ kalsifikasyonlarının gösterilmesinde kemik sintigrafisinin, konvansiyonel radyografiden muhtemelen daha üstün olmakla birlikte, yeterince duyarlı olmadığı yönündedir. Yapılan çalışmalarda bu kristallerin amorf Kalsiyum-Magnezyum-Fosfat bileşiklerinden oluştuğu ve Pirofosfat içeriklerinin yüksek olduğu gösterilmiştir^(23,24). Organ kalsifikasyonlarının oluşumunda en önemli faktörün KBY hastalarında sıklıkla izlenen hipermağnezemi olduğu ve bu hastalarda izlenebilen yük-

sek Pirofosfat düzeylerinin ek bir patogenetik rolü olduğu kabul edilmektedir. Magnezyum ve pirofosfat ın hidroksiapatit kristalizasyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir^(24,25). Tc99m-Difosfonat tutulumunun bu nedenle yeterli olmadığı düşünülmektedir.

Geliş tarihi : 01.04.1998

Yayına kabul tarihi : 04.05.1998

Yazışma adresi:

Dr. Tarık BAŞOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. De Jonge FAA, Pauwels EKJ, Hamdy NAT. Scintigraphy in the clinical evaluation of disorders of mineral and skeletal metabolism in renal failure. Eur J Nucl Med 1991, 18: 839-855.
2. Fogelman I, Bessent RG, Turner JG, Citrin DL, Boyle IT, Greig WR. The use of whole-body retention of Tc-99m diphosphonate in the diagnosis of metabolic bone disease. J Nucl Med 1978; 19: 270-275.
3. Fogelman I, Bessent RG, Beastall G, Boyle IT. Estimation of skeletal involvement in primary hyperparathyroidism. Using of 24-hour whole-body retention of Technetium-99m diphosphonate. Ann Internal Med 1980; 92: 65-67.
4. Hyldstrup L, Clemmensen I, Jensen BA, Transbøl I. Non-invasive evaluation of bone formation: measurements of serum alkaline phosphatase, whole body retention of diphosphonate and serum osteocalcin in metabolic bone disorders and thyroid disease. Scand J Clin Lab Invest 1988, 48: 611-619.
5. Fogelman I, Citrin DL, Turner JG, Hay ID, Bessent RG, Boyle IT. Semi-quantitative interpretation of the bone scan in metabolic bone disease. Definition and validation of the Metabolic Index. Eur J Nucl Med 1979; 4: 287-289.
6. Fogelman I. Skeletal uptake of diphosphonate: A review. Eur J Nucl Med 1980; 5: 473-476.

7. Hughes S, Khan R, Davies R, Lavender P. The uptake by the canine tibia of the bone scanning agent ^{99m}Tc -MDP before and after an osteotomy. *J Bone Joint Surg (Br)* 1978; 60: 579-582.
8. Vanherweghem J-L, Schoutens A, Bergmann P, Stolar J-C, Abramowicz D, Dhaene M, Smeyers J, Verbeelen D, Fuss M, Kinnaert P. Usefulness of ^{99m}Tc -pyrophosphate bone scintigraphy in aluminium bone disease. *Trace Elements in Medicine* 1984; 1: 80-83.
9. Kinnaert P, Van Hooff I, Schoutens A, Bergmann P, Fuss M, Dratwa M, Vienna A, Pasteels J-L, van Geertruyden T, Vanherweghem J-L. Differential diagnosis between secondary hyperparathyroidism and aluminium intoxication in uremic patients: usefulness of ^{99m}Tc -pyrophosphate bone scintigraphy. *World J Surg* 1989, 13: 219-224.
10. Blumenthal NC, Posner AS. In vitro model of aluminium induced osteomalacia: inhibition of hydroxyapatite formation and growth. *Calif Tissue Int* 1984; 36: 439-441.
11. Fogelman I, Carr D. A comparison of bone scanning and radiology in the evaluation of patients with metabolic bone disease. *Clin Radiol* 1980; 31: 321-326.
12. Sy WM, Mittal AK. Bone scan in chronic dialysis patients with evidence of secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. *Br J Radiol* 1975; 48: 878-884.
13. Olgaard K, Heerfordt J, Madsen S. Scintigraphic skeletal changes in uremic patients on regular hemodialysis. *Nephron* 1976; 17: 325-334.
14. De Graaf P, Schicht IM, Pauwels EKJ, te Velde J, de Graeff J. Bone scintigraphy in renal osteodystrophy. *J Nucl Med* 1978; 19: 1289-1296.
15. Fogelman I, Citrin DL. Bone scanning in metabolic bone disease: a review. *Appl Radiol* 1981; 10: 158-166.
16. Campeau RJ, Bellah RD, Varma DGK. Pathologic fractures in a patient with renal osteodystrophy. Failure of early detection on bone scans. *Clin Nucl Med* 1986, 12: 510-513.
17. Rosenthal L, Rush C. Radiophosphate disclosure of subperiosteal bone formation in renal osteodystrophy. *J Nucl Med* 1986; 27: 1572-1576.
18. Hawkins PN, Myers MJ, Lavender JP, Pepys MB. Diagnostic radionuclide imaging of amyloid: biological targeting by circulating human serum amyloid P component. *Lancet* 1988; 1: 1413-1418.
19. Floege J, Nonnast-Daniel B, Gielow P, Brandis A, Spindler E, Hundeshagen H, Koch KM, Shaldon S. Specific imaging of dialysis-related amyloid deposits using ^{131}I - β_2 -microglobulin. *Nephron* 1989; 51: 444-447.
20. Floege J, Burchert W, Brandis A, Gielow P, Nonnast-Daniel B, Spindler E, Hundeshagen H, Shaldon S, Koch KM. Imaging of dialysis-related amyloid (AB-amyloid) deposits with ^{131}I - β_2 -microglobulin. *Kidney Int* 1990; 38: 1169-1176.
21. Choy D, Murray IPC. Metastatic visceral calcification identified by bone scanning. *Skeletal Radiol* 1980; 5: 151-159.
22. Coolens JL, Devos P, De Roo M. Diffuse pulmonary uptake of ^{99m}Tc bone-imaging agents: case report and survey. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: 36-42.
23. Contiguglia SR, Alfrey AC, Miller NL, Runnells DE, Le Geros RZ. Nature of soft tissue calcification in uremia. *Kidney Int* 1973; 4: 229-235.
24. Alfrey AC, Solomons CC, Ciricillo J, Miller NL. Extraosseous calcification. Evidence for abnormal pyrophosphate metabolism in uremia. *J Clin Invest* 1976; 57: 692-699.
25. LeGeros RZ, Contiguglia SR, Alfrey AC. Pathological calcifications associated with uremia. Two types of calcium phosphate deposits. *Calcif Tissue Res* 1973; 13: 173-185.