

Kalcifylaxe – kazuistika

F. ŠENK

Osteologické centrum Nemocnice Havlíčkův Brod, Interní oddělení – Hemodialyzační středisko Nemocnice H. Brod

SOUHRN

Šenk F.: **Kalcifylaxe**

Kalcifylaxe je vzácná a ve většině případů letální porucha kalcio-fosfátového (Ca-P) metabolismu, která se vyskytuje zejména u pacientů v dialyzačním léčení a po transplantaci ledviny. Patogeneticky je tento stav zatím nejasný a léčebná opatření jsou pouze symptomatická. Jedná se o nekrotické postižení kůže a podkoží vlivem rozsáhlé mediokalcinózy arterií, s častou sekundární infekcí těchto nekrotických ploch a s rozvojem celkového septického stavu, na který pacient většinou umírá. Letalita tohoto onemocnění závisí mimo jiné na rozsahu nekrotického postižení, na tíži a typu komplikujícího septického stavu, na věku a komorbiditě pacienta.

Klíčová slova: kalcifylaxe, Ca-P metabolismus, mediokalcinóza, nekróza kůže a podkoží, septický stav

SUMMARY

Šenk F.: **Calciphylaxis**

Calciphylaxis is a rare and for the most part lethal disorder of calcium-phosphate (Ca-P) metabolism. It occurs primarily in patients on dialysis and after kidney transplantation. The pathogenesis of this condition has, as yet, not been unravelled and in consequence all treatment is only symptomatic. It is a necrotic affection of the epidermis and dermis due to an extensive calcinosis of the arteriole media, which often goes hand in hand with a secondary infection of these areas and the development of a generalized septic condition – in most instances resulting in the patient's death. The lethality of this disease depends, among other things, on the extent of necrosis, the severity and type of the complicating septic condition and the patient's age and co-morbidity.

Key words: calciphylaxis, Ca-P metabolism, calcinosis of the arteriole media, necrosis of the epidermis and dermis, septic condition

Osteologický bulletin 2006;11(2–3):51–56

Adresa: MUDr. František Šenk, Interní oddělení Nemocnice Havlíčkův Brod – HDS, Husova 2120, 580 01 Havlíčkův Brod, tel.: 728 012 789, e-mail: fsenk@seznam.cz

Došlo do redakce: 22. 6. 2006

Přijato k tisku: 2. 8. 2006

Úvod

Kalcifylaxe je vzácná, závažná a prognosticky velice nepříznivá komplikace, vyskytující se převážně u pacientů v terminálním stadiu chronické renální insuficience (ESKD), závislých na dialyzační léčbě (HDL) nebo časně po transplantaci ledviny [1,2,3,4]. Podobný syndrom lze častěji vidět u hyperkalcémie v rámci primární hyperparatyreózy (HPT), intoxikaci vitaminem D, milk-alkali syndromu, idiopatické neonatální hyperkalcémie, různých hematologických či solidních orgánových malignitách, v rámci systémových onemocnění pojiva i bez ledvinového postižení (revmatoidní artritida [5], systémový lupus erythematoses) [6]. Jsou popisované případy i u pacientů s chronickými nefropatiemi ve stadiu renální insuficience bez závislosti na dialyzační léčbě [7] a u dětských pacientů ve stadiu ESKD závislých na hemodialýze (HD) nebo peritoneální dialýze (PD) [8].

Patogeneza tohoto onemocnění je zatím nejasná [9]. Poprvé bylo toto onemocnění popsáno v roce 1962 [10] a od té doby bylo prezentováno kolem 200 případů.

Histologicky se jedná o systémovou mediokalcinózu drobných arterií, fibrózu endotelu a tvorbu trombů (i v drobných venulách) s následným rozvojem ischemie a nekrózy tkání [4]. Ložiska jsou mnohočetná, velikosti až několik centimetrů, často sekundárně infikovaná [4]. Postižena bývá nejčastěji kůže a podkoží končetin, trupu a zad [4].

Do možné příčinné souvislosti se dává porucha Ca-P metabolismu, vysoký Ca-P produkt, vysoké dávky vitamínu D a další možné potencující faktory, jako je medikace prednisonem, warfarinem, hypoalbuminémie, obezita, diabetes mellitus I. typu, nízká hladina

proteinu C a S (hyperkoagulace), ženské pohlaví a bílá rasa [2,4,6,11].

Samotná Ca-P dysbalance predikuje cévní a tkáňové kalcifikace, ale ne vždy znamená rozvoj kalcifylaxe i přes těžké rentgenové změny na cévách [4].

Diagnóza se opírá o klinický obraz, RTG snímek s prokázanými kalcifikacemi cév, případně arteriografii k posouzení závažnosti postižení cévního řečiště před možným chirurgickým řešením, biopsii ložiska a histologii.

Terapie je pouze symptomatická a velmi svízelná. Lze ji rozdělit na konzervativní a chirurgické postupy. Z konzervativních postupů je nutné eliminovat veškeré možné rizikové faktory. Předcházet mechanickému traumatu, včetně s.c. a i.m. injekcí. V rámci korekce Ca-P metabolismu zastavit suplementaci kalcia (Ca) a vitamin D, podat nekalciové vazáče fosfátů (sevelamer), dialyzační roztok s nízkým kalcie (1,25 mmol), případně kalcimimetika (ovlivnění hladiny Ca a parathormonu – PTH). Sporný je význam vazodilatancí a blokátorů Ca kanálu. Vždy zvážit vysazení případné imunosupresivní léčby u pacientů po transplantaci ledviny. Je nutná důsledná léčba bolesti (opiáty) a antibiotické krytí defektů a léčba septických stavů. Možné podání bisfosfonátů je ve stadiu úvah. Někteří autoři navrhuji zvýšení počtu dialýz či hyperbarickou kyslíkovou terapii [15]. Z chirurgických postupů je na místě důkladné ošetřování nekrotických ploch (debridement, případně amputace) a při neúspěchu konzervativní léčby sekundární HPT (PTH 200 pg/l a výše) paratyreoidektomie [4,6,12,13,14].

I přes výše uvedená opatření více jak 50 % pacientů umírá, zejména na septické komplikace [1,4,6].

Kazuistika

Jedná se o případ kalcifylaxe zaznamenaný v roce 2005 u 57leté, polymorbidní dialyzované pacientky.

Z rodinné anamnézy vyplývá vyšší kardiovaskulární (KVO) riziko ze strany otce (ICHS, hypertenze, úmrtí na infarkt myokardu) a riziko karcinomu prsu ze strany matky (sestra matky a sestřenice matky karcinom prsu).

V roce 1972 podstoupila pacientka pravostrannou nefrektomii z důvodu afunkce při hypoplázii ledviny s nefrolitiázou. V roce 1994 excize lipomu levé mammy. V roce 1997 prodělala hysterektomii bez adnexektomie pro uterus myomatosus a dále levostrannou nefrektomii pro Grawitzův tumor. Vzhledem k iatrogennímu hypokortikalismu byla pacientka na substituci hydrokortizonem.

V období 7/1997 až 9/1998 byla zařazená do pravidelného dialyzačního léčení (PDL) z důvodu bilaterální nefrektomie. Dialýza

probíhala cestou centrálního žilního katétru (CŽK), který se komplikoval kanylovou sepsí a poté, pro nemožnost našíť nativní arterio-venózní spojky (AVF), cestou umělé (Gore-tex) spojky na pravém předloktí. U pacientky se rozvinuly komplikace konečného stadia ledvinového onemocnění (ESKD) – těžká sekundární hypertenze na kombinaci antihypertenzivní medikace (dobře tolerovaná suchá optimální váha bez známek převodnění), sekundární renální anémie korigovaná erytropoetinem a i.v. podávaným železem a renální osteopatie s plně vyjádřenou sekundární hyperparatyreózou (2HPT), s četnými mimokostními kalcifikacemi. Další metabolickou odchylkou byla výrazná smíšená hyperlipoproteinémie (HLP) léčená statinem.

Vzhledem k pseudomonádové sepsi při trombóze a hnisání goretexové AVF byla pacientka v období 9/1998 až 4/1999 léčena peritoneální dialyzační metodou.

Obr. 1

Makroskopický obraz a rozvoj nekrotických ložisek



Obr. 2

Makroskopický obraz a rozvoj nekrotických ložisek



Tabulka 1

Období	12/01	12/02	4/03	1/04	10/04	12/04
PTH (pg/ml)	40	66	150	100	184	439
Osteokalcin (ng/ml)		24,4		31,9		
DPD (nmol/24 h)			42,3	34,6		
DPD/kreat (μmol/mol)			19,2	15,7		
Kalcium (mmol/l)	2,19	2,21	2,24	2,49	1,54	1,97
Fosfor (mmol/l)	1,0	1,5	1,46	1,92	1,89	1,96
ALP (μkat/l)	1,78	2,03	2,28	2,68	3,22	2,53

Tabulka 2

Období	2/05	3/05	4/05	5/05	6/05
Urea (mmol/l)	20	16	13	12	13
Kreatinin (μmol/l)	532	565	472	425	535
ALP (μkat/l)	2	2,07	3,12	4,79	2,31
Ca (mmol/l)	1,59	2,10	2,20	2,27	2,23
P (mmol/l)	3,06	2,35	2,23	1,88	1,87
PTH (pg/ml)		696	486	158	
Ca x P (mmol/l)	4,86	4,93	4,9	4,26	4,17

Tabulka 3

Období	strana	BUA (db/MHz)	Exp %	Zu	Tu
11/2000	L	85	116	0,66	-0,77
PDL	R	83	113	0,53	-0,91
3/2002	L	38	52	-1,91	-3,39
TX	R	40	56	-1,78	-3,26
2/2004	L	37	52	-1,87	-3,44
TX	R	35	50	-1,96	-3,53

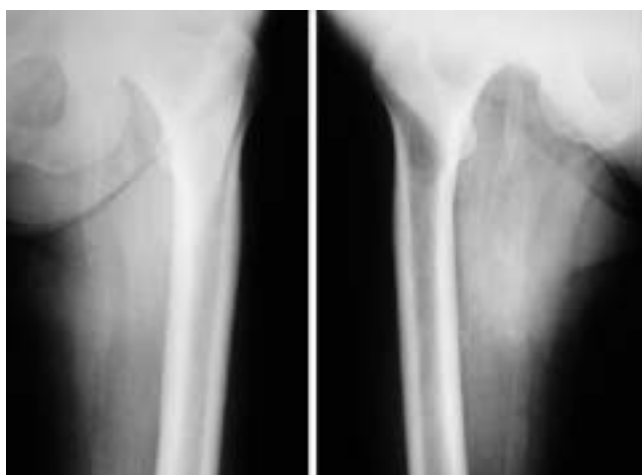
Obr. 3
Makroskopický obraz a rozvoj nekrotických ložisek



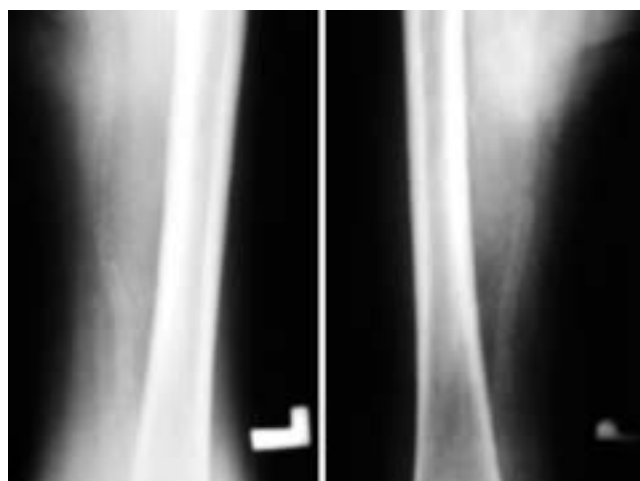
Obr. 4
Makroskopický obraz a rozvoj nekrotických ložisek



Obr. 5
Masivní kalcifikace končetinových tepen



Obr. 6
Masivní kalcifikace končetinových tepen



Obr. 7
Kalcifikace abdominální aorty včetně odstupů



Vpravo – obr. 8
Kalcifikace v oblasti ramenního kloubu – processus coracoideus



V tomto období prodělala salmonelovou enteritidu, byly zaznamenány známky jaterní cirhózy na sonografii a scintigrafii jater. V 3/1999 prodělala pseudomonádovou a mykotickou peritonitidu, následně byl odstraněn peritoneální katétr a pacientka byla zařazena zpět do dialyzačního programu v období 4/1999 až 1/2001. Dialýza byla prováděna cestou Perm-Cathu ve v. jugularis l. dx., který se spontánně odhojil. Přechodně byla warfarinizována pro zajištění průchodnosti centrálního permanentního katétru. Po odhojení byla nařazena goretexová AVF na levé paži, která byla komplikována trombózou. V listopadu 1999 byla diagnostikována aluminiová intoxikace s akutním psychotickým stavem s nutností hospitalizace v psychiatrické léčebně, byla léčena Desferalem. Zdroj zvýšené hladiny aluminia nebyl zjištěn (včetně rozborů pitné a užitkové vody v domácnosti pacientky). V 1/2001 byla provedena transplantace kadaverózní ledviny s dobrou pooperační funkcí štěpu. Byla nastavena imunosupresivní kombinovaná léčba mycophenolat mofetil + cyklosporin A + prednison a posléze změna na sirolimus + prednison. Dávka prednisonu byla časně pooperačně 60 mg/den, postupně snížena na udržovací dávku 5–10 mg/den.

V posttransplantačním období prodělala mykotickou esophagitidu, postkanylační stenózu pravé subklaviální vény (řešeno per-

kutánní transluminální angioplastikou – PTA). V 7/2002 byl odoperován dobře diferencovaný adenoidně cystický basaliom pod pravým uchem, v září prodělala herpes zoster 1. větve trigeminu l. dx. s keratokonjunktivitidou. V období 6–8/2003 byla provedena resekce ileocekální píštěle, revize dutiny břišní pro meziklíčkový absces s protrahovanou pooperační péčí s nutností umělé plicní ventilace a posléze plastika břišní stěny pro dehiscenci rány s autotransplantací kožního štěpu. V dubnu 2004 došlo k ablaci pravé mammy pro hormonálně independentní karcinom s nízkou proliferativní aktivitou s metaprocemem v regionálních lymfatických uzlinách s následnou sérií radioterapie.

Od června 2004 dochází k progresi proteinurie s elevací kreatininu v séru, k progresi renální insuficience a metabolické acidózy – dle biopsie se jednalo o chronickou rejekci štěpu.

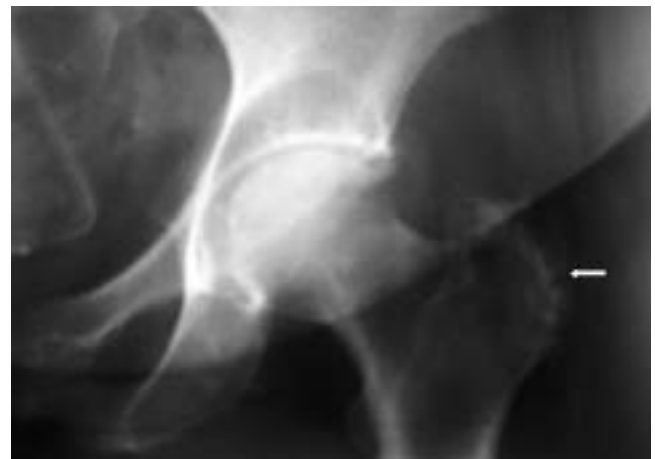
V období 2/2005 až 7/2005 opětovně zařazení do PDL pro selhání funkce štěpu. Přechodně byla dialyzována cestou CŽK ve v. jugularis l. dx., následně byla nařazena goretexová AVF na pravém stehně.

Od června 2005 se postupně začíná rozvíjet obraz kalcifylaxe na obou dolních končetinách a v červenci pacientka umírá na celko-

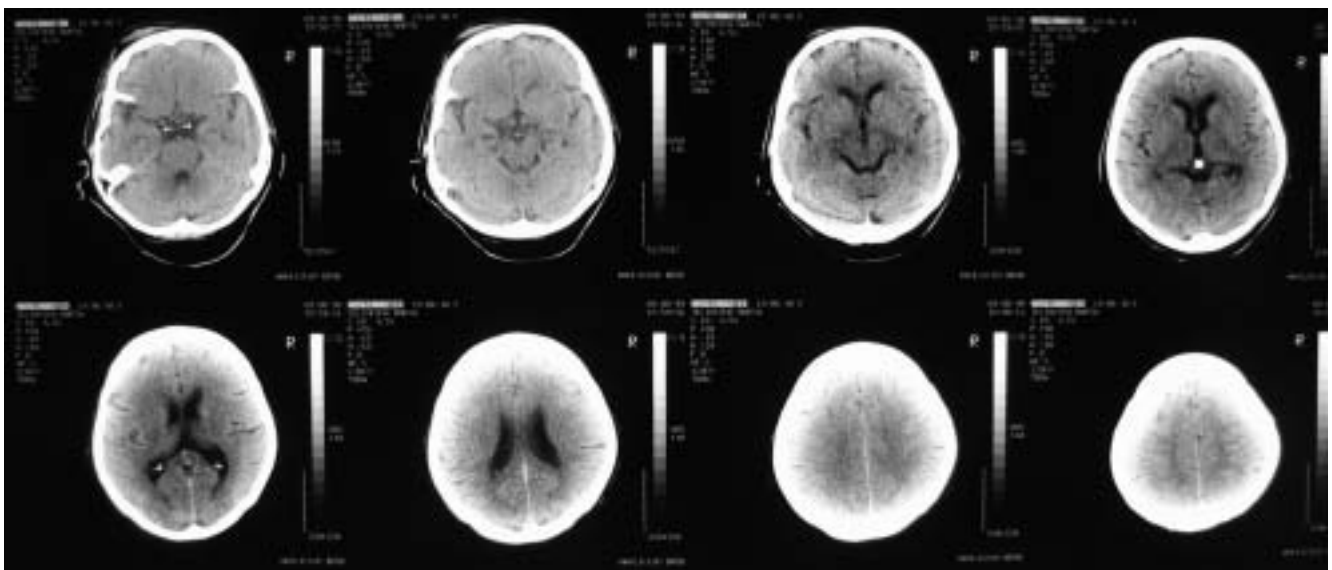
Obr. 9
Kalcifikace v oblasti proximálního femuru vpravo



Obr. 10
Kalcifikace v oblasti proximálního femuru vlevo



Obr. 11
Kalcifikace epífyz a chorioidálních plexů



vou sešlost pod clonou opiátů a možný septický stav. Pitva nebyla provedena.

Makroskopický obraz a rozvoj nekrotických ložisek: *obr. 1–4*.

Laboratorní nálezy:

Období posttransplantační – s postupně se snižující funkcí štěpu docházelo k elevaci hodnoty PTH, byl zaznamenán vysoký kostní obrat na základě vyšetření osteokalcinu a deoxypyridinolinu (DPD) v moči – *tab. 1*.

Období po selhání štěpu, dialyzační léčba – vysoká hladina PTH postupně klesá vlivem konzervativní léčby k přijatelným hodnotám, renální funkce zůstávají stabilizované. Pacientka má sklony k hypokalcémii s hyperfosfatémií, má elevovanou aktivitu celkové alkalické fosfatázy (ALP). Konzervativně se daří snížit fosfatémií a udržet přijatelnou kalcémii. Kalcium-fosfátový součin se pohyboval na hranici doporučených hodnot ($K/DOQI - Ca \times P < 4,5 \text{ mmol/l}$) – *tab. 2*.

Zobrazovací metody:

Scintigrafie skeletu ^{99m}Tc – V letech 1999 až 2001 byly patrné na skeletu výrazné známky metabolické kostní choroby, byla vysoká kostní přestavba v oblastech velkých kloubů. Byl patrný obraz renální osteodystrofie s mimokostními kalcifikacemi v plicních polích. Kontrolní scintigrafie skeletu v období po transplantaci ledviny z října 2004 byla zcela normální.

Prostý snímek skeletu – průkaz četných mimokostních kalcifikací. V oblastech velkých kloubů, v oblasti mozku a kalcifikace cévní – *obr. 5–11*.

Denzitometrické vyšetření – bylo prováděno pouze na periferních denzitometrických přístrojích (CUBA McCUE, Osteometer DTX 100 – 3/2002 oblast distálního předloktí T skóre $-0,9$; oblast ultradistálního předloktí T skóre $-0,5$; Lunar Pixi – 2/2004 předloktí total T skóre $-2,4$; ultradistální předloktí T skóre $-2,9$). V období dialyzační léčby byla kostní hmota v pásmu normálních hodnot. Po transplantaci ledviny (TX) došlo k poklesu denzity do oblasti hodnot osteoporotických – *tab. 3*.

Sonografie štítné žlázy 5/2005 (Endokrinologický ústav Praha):

Na domovském pracovišti nebyla prokázána hypertrofie příštítných tělísek (pomocí sonografie ani pomocí scintigrafie MIBI). V Endokrinologickém ústavu byla popsána typicky „horácká“ žláza s vysokou echogenitou obsahující četné uzly a dutiny v obou lalocích. Typické adenomy příštítných tělísek nenalezeny. Ve dvou dutinách provedena punkce – v jednom punktátu elevace PTH $> 250 \text{ pmol/l}$ a vysloveno podezření na adenom.

Histologická diagnostika

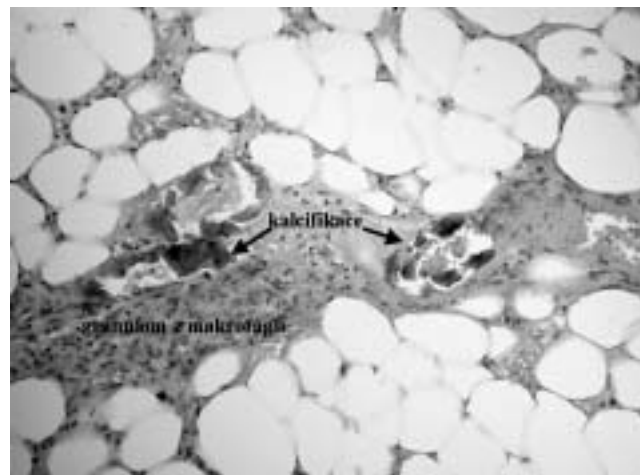
Biopsie ložiska na pravém stehně 5/2005 – v septech subcutis fibrotizace, v lobulech subcutis ložiskovitě přítomny pěníte histiocyty, drobná depozita kalcia a drobné oblasti nekrózy. Lumen některých menších cév trombotizováno a jejich stěna obsahuje depozita kalcia. Přítomny jsou též dosti hojné extravazáty erytrocytů a depozita hemosiderinu. Jedná se o projev ischemického postihu v rámci sekundární hyperparatyreózy při renální insuficienci (konzultace doc. Pock). Závěr – kalcifylaxe. *Obr. 12–14*.

Diskuze

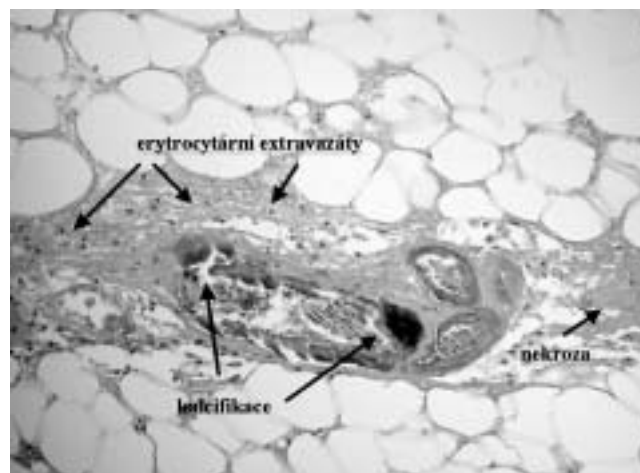
Pacientka byla pravidelně laboratorně monitorována, v případě dialyzační léčby 1x měsíčně, v případě posttransplantační péče 1x za 2–3 měsíce. Byly zaznamenány spíše sklony k hypokalcémii a hyperfosfatémií. Probíhala dlouhodobá substituce kalcitriolem/kalcidolem v dávkách $0,25 \mu\text{g} - 1 \mu\text{g}$ denně, dostávala kalciové vazače fosfátů – CaCO_3 (tbl á 500 mg) v maximálních dávkách $3 \times 3 \text{ tbl.}$ denně s jídlem, intermitentně probíhala substituce kalcie (Calcium eff. p.o., Calcium glukonikum i.v.) při atakách hypokalcémie. Medikace vitaminem D a kalcie a jejich dávkování

bylo aktualizováno vždy dle pravidelného měsíčního náběru. Cílem bylo vždy udržet přijatelnou fosfatémií podáváním vazačů fosfátů a následně pak i substituce vitaminem D. Hladina PTH byla korigována intermitentně i.v. aplikací kalcitriolu (Calcijex) s titra-

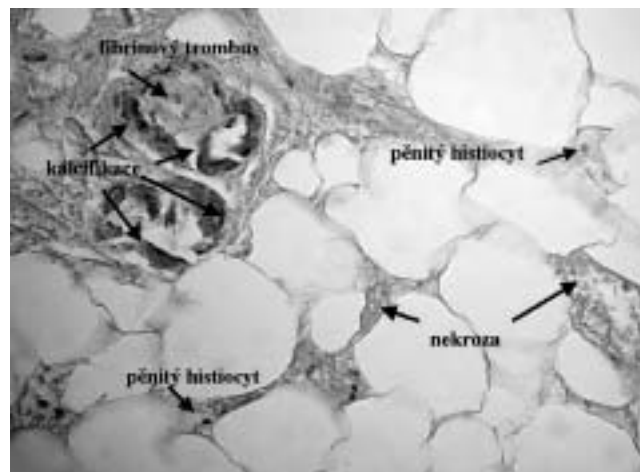
Obr. 12



Obr. 13



Obr. 14



cí dávky dle hladiny PTH, Ca-s a P-s (1–4 µg na konci každé HD). V období 5–7/2005 bylo CaCO₃ zaměněno za nekalciový vazač fosfátů sevelamer (Renagel). Vzhledem k celkovému stavu pacientky, nízké kalcémii a uspokojivé hladině PTH (158 pg/ml) nebylo přistoupeno ke strumektomii s totální paratyreoidektomií (PTE).

V roce 2003 (období posttransplatační) byla pacientka přechodně léčena bisfosfonátem (Fosamax 70 mg 1x týdně) vzhledem k vysokému obratu, nízké hodnotě BUA a BMD (bone mineral density) na periferních denzitometrech, pro vyšší riziko progresu demineralizace a vyšší riziko fraktur vzhledem k polymorbiditě a kortikoidní medikaci.

Výrazná smíšená hyperlipoproteinemie ((2/2002 cholesterol 6,53, β-lipoprotein 12,7, triglyceridy (TGC) 10,64; 1/2004 chol. 5,61, TGC 4,14, HDL 0,79, LDL 2,92)) byla intervenována statinem (Lescol XL) s postupným přechodem na fibrát vzhledem k dominující hypertriglycerolémii (Lipanthyl 200).

Výskyt a vývoj nekrotických ložisek na obou dolních končetinách byl pozvolný. Bez možnosti terapeutického ovlivnění. Byla prováděna pravidelná chirurgická péče o nekrotická ložiska, jistěnní antibiotiky. Nutností bylo podávání opiových analgetik (Dolsin s.c. v rámci HD, MST cont., Durogesic náplastě). Pacientka zemřela na celkovou sešlost a zřejmě septický stav při těžkých nekrotických změnách na dolních končetinách.

U naší pacientky lze vystopovat celou řadu rizikových faktorů – ženské pohlaví, léčba imunosupresivou a prednisonem, intermitentní léčba heparinem, sklony k hyperkoagulaci, podávání warfarinu, maligní onemocnění (karcinom prsu a Grawitzův tumor), orgánová transplantace, dlouhodobá dialyzační léčba, výskyt četných extraoseálních kalcifikací, rozvinutá sekundární HPT, obezita a dyslipidémie, mechanická traumata kůže a podkoží při punkcích AVF a v neposlední řadě dlouhodobá léčba vitaminem D a kalcie.

Bohužel žádný z těchto rizikových faktorů nelze brát jako faktor alarmující a predikující toto závažné onemocnění.

Závěr

Kalcifylaxe je vzácná porucha fosfo-kalciového metabolismu. V případech výskytu je velmi těžko léčebně ovlivnitelná a pacient ve většině případů umírá.

Obrazové přílohy z archivu autora, používány SI jednotky.

Literatura:

1. Adroge HJ, Frazier MR, Zeluff B, Suki WN. Systemic calciphylaxis revisited. *Am J Nephrol* 1981;1:177-183.
2. Kent RB, Lylerly RT. Systemic calciphylaxis. *South Med J* 1994;87:278-281.
3. Perloff LJ, Spence RK, Grossmann RA, Barker CF. Letal post-transplantation calcinosis. *Transplantation* 1979;27:21-25.
4. Sulková a kolektiv: Hemodialýza, Maxdorf 2000;462–463.
5. Ozbalkan Z, Galguneri M, Onat AM, Ozturk MA. Development of calciphylaxis after long-term steroid and methotrexate use in a patient with rheumatoid arthritis. *Int Medicine* Vol. 44, No. 11, Nov. 2005;1178–1181.
6. Griffith TF, Hartle JE, Quarles LD. UpToDate Calciphylaxis; 1/2002.
7. Pliquet RU, Schwock J, Paschke R, Achenbach H. Calciphylaxis in chronic, non-dialysis-dependent renal disease. *BMC Nephrol* 2003;4:8.
8. Toprak D, Bircan Z, Gokal AS. Calciphylaxis due to poor compliance in a child with end stage renal disease. *Pediatr Int* 2005;47:95–98.
9. Budisavljevic MN, Cheek D, Plath DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:978-982.
10. Selye H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* 1962;1:554-558.
11. Ross CN, Cassidy MJ, Thompson M et al. Proximal cutaneous necrosis associated with small vessel calcification in renal failure. *Q J Med* 1991;79:443-450.
12. Don B, Chin A. A strategy for the treatment of calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) employing a combination of therapies. *Clin Nephrol* 2003;59:463–70.
13. Bardsley S, Coutts R, Wilson C. Calciphylaxis and its surgical significance. *ANZ J Surg* 2005;75:356–359.
14. Miller S, Vernon-Roberts E, McClure J. Cutaneous calciphylactic reactions in the mouse and the rat and the effects of disphosphonates on the reaction in the rat. *J Pathol* 1984;142:7-13.
15. Podymow T, Wherret C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2176-2180.