

Kalcifylaxe: vzácná, ale závažná komplikace chronického selhání ledvin

M. VÁLEK

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
II. interní klinika, IV. interní klinika a Interní oddělení Strahov

SOUHRN

Válek M.: **Kalcifylaxe: vzácná, ale závažná komplikace chronického selhání ledvin**

Kalcifylaxe je vzácná, ale závažná komplikace, která provází chronická onemocnění ledvin. Následkem kalcifikace medie a proliferace intimy drobných arterií dochází k rozvoji obtížně se hojících nekrotizací kůže a podkoží. Nejčastější příčinou úmrtí pacientů je sepsis. Etiologie kalcifylaxe je nejasná, je popisována řada rizikových faktorů – nejvýznamnější je alterovaný kalcio-fosfátový metabolismus. Článek shrnuje známé údaje o patogenezi, klinickém průběhu, rizikových faktorech i nových možnostech léčby onemocnění.

Klíčová slova: kalcifylaxe, chronické selhání ledvin, dialýza, kalcio-fosfátový metabolismus

SUMMARY

Válek M.: **Calciophylaxis: a rare but serious complication of chronic renal failure**

Calciophylaxis is a rare but serious complication accompanying chronic renal disease. Calcification of the tunica media and proliferation of the tunica intima of small arteries result in the development of difficult-to-heal necrosis of the skin and subcutaneous tissue. Such patients most commonly die of sepsis. The aetiology of calciophylaxis is unknown; however, numerous risk factors have been described, with impaired calcium-phosphate metabolism being the most important one. The article summarizes what is known about pathogenesis, clinical course, risk factors and new options for treating the disease.

Keywords: calciophylaxis, chronic renal failure, dialysis, calcium-phosphate metabolism

Osteologický bulletin 2008;13(4):158–164

Adresa: MUDr. Martin Válek, II. interní klinika 1. LF UK a VFN, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: m.valek@seznam.cz

Došlo do redakce: 6. 10. 2008

Přijato k tisku: 1. 12. 2008

Úvod

Termín kalcifylaxe se objevuje poprvé v roce 1962, kdy jej použil Hans Selye. Popsal jím tkáňové kalcifikace, které vznikly v experimentu na zvířeti. V prvním kroku podal senzibilizující látku (parathormon, vitamín D nebo vysoké dávky kalcia a fosforu), která způsobila hyperkalcémii. Ve druhém kroku aplikoval podkožně nebo systémově látku označovanou jako „challenger“ (sůl železa, vaječný albumin, polymyxin, glukokortikoidy), která spustila vznik tkáňových kalcifikací, často s nekrotizacemi [1].

Na přelomu 60. a 70. let minulého století byly poprvé zaznamenány případy kalcifikací cév provázených tkáňovými nekrotizacemi u pacientů s chronickým selháním ledvin. Vžil se pro ně termín kalcifylaxe [2]. Kalcifylaxe postihuje především pacienty s chronickým selháním ledvin léčené hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou [3–4]. Méně často se vyskytuje u nemocných po transplantaci ledviny [5–6] a v předdialyzačním období [7]. Může postihovat i pediatrické pacienty s chronickým onemocněním ledvin [8]. Byly popsány i kazuistiky, kdy se kalcifylaxe objevila u pacientů bez onemocnění ledvin, např. u primární hyperparatyreózy, nádorů nebo cirhózy jater podmíněné alkoholem [9].

Kalcifylaxe byla v minulosti považována za onemocnění extrémně vzácné. Incidence stoupla po rozšíření podávání kalciových vazáčů fosforu (viz níže) a v současnosti postihuje 1–4 % chronicky dialyzovaných pacientů [3, 10–11]. Přes zvýšený zájem o tuto chorobu, práce, které se danou problematikou zabývají, popisují jen malé soubory nemocných. Často se jedná o kazuistická sdělení. Randomizovaná kontrolovaná studie zatím chybí a je nepravděpodobné, že by se ji v budoucnu podařilo uskutečnit. Díky těmto skutečnostem jsou naše znalosti o patogenezi, rizikových faktorech i léčbě založeny jen na nepříliš „silných“ studiích.

Patogeneze

Kalcifylaxe postihuje především drobné arterie a arterioly, v menší míře také venuly a kapiláry. Průměr postižených cév se pohybuje mezi 30 až 600 µm, průměrně 100 µm [12]. Charakteristická je kalcifikace medie arterií spojená s proliferací intimy a zúžením lumen cév. Tyto změny jsou označovány jako primární léze.

Na rozdíl od výše popsaných změn Selye ve svém pozorování nezaaznamenal kalcifikace medie arterií spojenou s proliferací intimy. Termín kalcifylaxe tedy není u one-

mocnění provázející chronické selhání ledvin používán zcela přesně. Řada autorů proto navrhuje různé alternativní názvy – např. calcific uremic arteriopathy, uremic artery disease, uremic artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia [13–14]. Název kalcifylaxe je však přes historicky vzniklou nepřesnost označením nejpoužívanějším.

Primární léze však sama o sobě nevede ke vzniku nekróz. Až po latentním stadiu, jehož délka není známá (patrně může trvat až roky), ve spojitosti s dalšími faktory, dochází k horšímu prokrvení tkání a ke vzniku nekróz především kůže a podkoží – tzv. sekundární léze. Kožní změny začínají jako červeno-fialové, bolestivé a často symetrické skvrny, které přecházejí v ostře ohraničené nehojící se ulcerace. Posledním stadiem jsou nekrózy a gangréna. Progrese kožních změn může být velmi rychlá. Defekty se velmi špatně hojí a jsou častým zdrojem infekce a následné sepse – nejčastější příčiny smrti pacientů s kalcifylaxí. Přestože se ischemické změny při kalcifylaxi objevují především na kůži a v podkoží, bylo ve vzácných případech popsáno i postižení vnitřních orgánů – plic, pankreatu, střev nebo myokardu.

Podle lokalizace defektů se kalcifylaxe dělí na proximální a distální. Proximální typ postihuje ramena, trup, hýždě a stehna. Pokud léze postihují předloktí, lýtka, ruce, nohy, prsty či genitálie, hovoříme o typu distálního.

Kalcifylaxe je onemocnění s velmi špatnou prognózou. Letalita dosahuje 60–90 % [7, 15–16]. Distální forma má prognózu lepší než forma proximální.

Rizikové faktory

Alterace kalcio-fosfátového metabolismu

Za hlavní rizikový faktor kalcifylaxe se stále považuje těžká sekundární hyperparatyreóza a alterovaný kalcio-fosfátový metabolismus.

Porucha metabolismu kalcia a fosforu vede ke vzniku depozit kalcia v cévách. Mechanismus vedoucí ke kalcifikaci medie je zřejmě multifaktoriální. V posledních letech je v této souvislosti diskutován vliv deficitu cirkulujících inhibitorů kalcifikace (např. fetuinu A) [17–18]. Pro kalcifylaxi je typické, že kalcifikace medie je provázena proliferací intimy. Proč k ní dochází, není zřejmé, ale některé teorie obviňují vznik zánětlivé reakce způsobené kalciovými depozity – krystaly hydroxyapatitu.

Za samostatné rizikové faktory je považováno i podávání kalciových vazačů fosfátů ve velkých dávkách a používání preparátů vitamínu D.

Po zjištění, že vazače fosforu na bázi aluminia jsou toxické, bylo jejich použití nahrazeno podáváním vazačů na bázi kalcia. Zvýšený přísun kalcia do organismu je popisován jako významný rizikový faktor vzniku kalcifylaxe.

Současné experimentální práce ukazují, že podávání vitamínu D vede k supresi inhibitorů kalcifikace buněk hladké svaloviny cévní stěny a zároveň ke zvýšení koncentrace alkalické fosfatázy jako stimulantu kalcifikace cévní stěny. Jiné práce popisují, že rizika kalcifikací jsou důsledkem zvýšených koncentrací kalcia a fosforu při podávání vitamínu D, nikoliv způsobeny vitamínem D samotným [18].

V průběhu 90. let 20. století však byla popsána řada případů kalcifylaxe bez alterace parathormonu (PTH), Ca a P.

Tato onemocnění se vyskytují především jako proximální forma a jsou spojena s tzv. novými rizikovými faktory, především obezitou, malnutricí a ženským pohlavím.

Obezita

Zvýšený body mass index (BMI) je u kalcifylaxe zmiňován mnoha autory a je spojován především s proximálním typem kalcifylaxe (často s normální hodnotou PTH, Ca a P) a gynoidním typem obezity [19]. Průměrný BMI přesahuje 30 kg/m² a je signifikantně vyšší oproti ostatním pacientům s chronickým selháním ledvin. Zmnožení tukové hmoty vede ke zhoršenému prokrvení, a tedy snazšímu rozvoji nekróz, pokud jsou přítomny cévní změny typické pro kalcifylaxi.

Malnutrice

Korelace mezi výskytem kalcifylaxe a sníženou koncentrací sérového albuminu v době před rozvojem onemocnění je velmi silná [15]. Hypoalbuminémie provází malnutrici, systémový zánět a těžké infekce. Přesný mechanismus, proč hypoalbuminémie vede k vyššímu výskytu kalcifylaxe, není jasný, ale je známa korelace hypoalbuminémie s dalšími cévními chorobami, především aterosklerózou. Nově je zkoumána souvislost malnutrice, zánětu a snížení koncentrací cirkulujících inhibitorů kalcifikace.

Trombofilní stavy

Častým (avšak nikoliv nezbytným) nálezem při biopsii jsou tromby v lumen arteriol. Některé práce popisují vyšší výskyt deficitu antikoagulačních proteinů C a S u pacientů s kalcifylaxí a spojují výskyt kalcifylaxe s prokoagulačními stavy [20–21]. Tento rizikový faktor není však všeobecně přijímán – oponenti teorie mají za to, že tromby vznikají jako přímý důsledek sníženého průtoku krve.

Warfarin

Dalším rizikovým faktorem je warfarin, jehož užívání se objevuje u pacientů s kalcifylaxí častěji než u kontrol [9]. Warfarin snižuje koncentraci proteinů C a S. Experimentální modely také ukazují, že užívání warfarinu vede ke vzniku kalcifikací srdečních chlopní a arteriol zřejmě mechanismem inhibice buněk hladké svaloviny cév. Možná je i interference s proteinem GLA, který inhibuje kalcifikace a jehož funkce je závislá na vitamínu K [17].

Warfarin tedy může působit přímo na vznik kalcifikací v cévách. Je ale také možné, že warfarin byl nasazen pacientům s kalcifylaxí z jiné příčiny a pouze ukazuje na nemocné s preexistujícím prokoagulačním stavem.

Mezi další uváděné rizikové faktory patří anamnéza aplikace podkožních injekcí způsobující lokální mikrotraumata, diabetes mellitus a ženské pohlaví.

Diagnostika

K vyslovení podezření na kalcifylaxi vede typický klinický obraz u pacienta s chronickým selháním ledvin na pozadí abnormální biochemie a přítomnosti rizikových faktorů.

Onemocnění začíná objevením fialovo-červených skvrn, které vypadají jako hematomy. Na rozdíl od nich jsou však bolestivé spontánně a palpacně je možné hmatat induraci v podkoží. Skvrny mohou být bilaterální a symetrické.

Skvrny velmi rychle přecházejí v ulcerace, které se rozšiřují a často navzájem splývají.

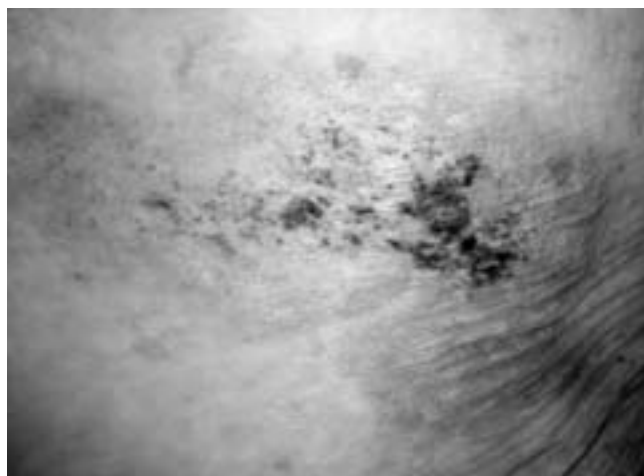
K laboratorním odchylkám patří především hyperfosfatémie, zvýšený kalcio-fosfátový produkt, zvýšená koncentrace sérového PTH. Koncentrace sérového kalcia může být normální nebo středně zvýšená. Albumin bývá nižší. Kalcifylaxe však rozhodně není vyloučena ani v případě normálních laboratorních hodnot.

Rentgenologické vyšetření je pro diagnózu kalcifylaxe málo přínosné, protože kalcifikace cév i extraoseální kalcifikace bez tkáňových nekróz jsou častým průvodním jevem sekundární hyperparatyreózy doprovázející chronické selhání ledvin.

Typický průběh onemocnění (pokud je na ně pomýšleno!) by neměl činit diagnostické obtíže a diagnózu je možno stanovit z klinického průběhu. Při pochybnostech diagnózu může potvrdit histologické vyšetření biopsie kůže. Její

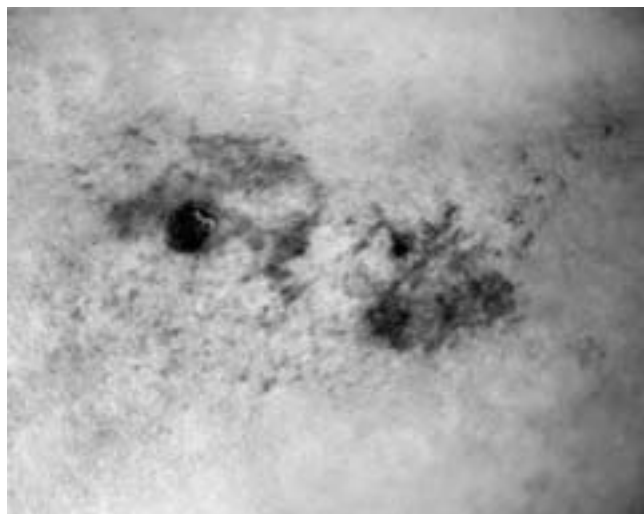
Obr. 1

Fotografie zachycuje počáteční stadium kalcifylaxe. Přítomny jsou zatím jen červeno-fialové skvrny.



Obr. 2

V další fázi vývoje choroby se tvoří první drobné ulcerace



správné zhodnocení však vyžaduje patologa znalého problematiky. Typickými změnami jsou silná kalcifikace medie malých až středních arterií/arteriol spojená s proliferací intimy. Depozita kalcia mohou postihovat celý obvod cévy, nebo jsou jen segmentální. Cévní lumen může být i trombotizováno. Rizikem kožní biopsie je vznik špatně se hojícího defektu. Proto je její provedení sporné.

Neinvazivní alternativou ke kožní biopsii je třífázová scintigrafie skeletu za použití techneciem značeného methylenidifosfonátu ($^{99m}\text{Tc-MDP}$). Vyšetření ukáže především silnou patologickou akumulaci radiofarmaka v plicích. Akumulace v měkkých tkáních v místech ulcerací je většinou také přítomna, ale není nezbytnou podmínkou pro pozitivní vyhodnocení scintigrafie [22].

Diferenciální diagnostika

Pouze 1 % gangrén prstů u pacientů s chronickým selháním ledvin je způsobeno kalcifylaxí. Nejvýznamnějším diferenciálně diagnostickým problémem je tedy rozlišení distálního typu kalcifylaxe od jiných příčin nekróz, hlavně od „prosté“ ischemické choroby končetin.

Je také třeba rozlišovat mezi kalcifylaxí a mediokalcinózou. Mediokalcinóza se objevuje až u 20 % pacientů s chronickým selháním ledvin. Postihuje však spíše tepny většího kalibru a není spojená s kožními nekrózami. Je dobře diagnostikovatelná prostým RTG snímkem.

Léčba

Cílem celkové terapie je rychlá normalizace kalcio-fosfátového metabolismu, především snížení kalcio-fosfátového součinu.

Parathyreoidektomie

Do nedávné doby byla parathyreoidektomie jediným opatřením, u kterého je prokázáno, že vede ke zlepšení prognózy pacientů [23–24]. Benefit z parathyreoidektomie mají především pacienti s vysokými koncentracemi PTH. Efekt u pacientů s málo zvýšeným či normálním PTH se zdá být malý.

Pro pacienty s nízkými hodnotami PTH se zdá být vhodné využít některou z nových metod léčby:

Thiosulfát sodný

Thiosulfát sodný má tradiční využití jako antidotum při otravách těžkými kovy a jako profylaxe nefrotoxicity vyvolané cisplatinou. Používal se rovněž při léčbě kalciových močových konkrementů. Nově se objevuje řada prací, které udávají vyléčení kalcifylaxe po podávání thiosulfátu sodného po dobu několika týdnů až měsíců, většinou v dávce 25 mg i.v. 3x týdně po dialýze [25–26]. Předpokládá se, že thiosulfát působí jako chelát, který vyvazuje kalcium a vzniklá molekula thiosulfátu vápenatého je velmi dobře odstraňována dialýzou. Druhým možným mechanismem účinku je antioxidační aktivita thiosulfátu.

Bisfosfonáty

Další skupinou léků, která našla nové uplatnění v léčbě kalcifylaxe, jsou bisfosfonáty [26–27]. V literatuře je popsáno použití pamidronatu, etidronatu a ibadronatu. Práce

uvádějí zlepšení defektů po jejich podávání. Bisfosfonáty zřejmě inhibují zánět a po navázání na buňky hladké svaloviny zpomalují jejich další kalcifikaci.

Cinacalcet

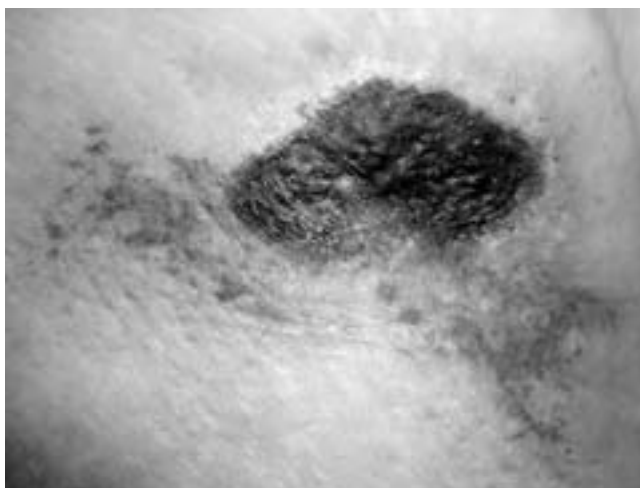
Cinacalcet je nový lék patřící mezi kalcimimetika, který se využívá u těžko zvladatelné sekundární hyperparatyreózy u nemocných s chronickým selháním ledvin. Cinacalcet snižuje koncentraci parathormonu a sérové koncentrace kalcia a fosforu. Díky těmto účinkům našel uplatnění i u pacientů s kalcifylaxí [26].

Uvedené léky je možno použít samostatně nebo v kombinacích. Doporučení pro kombinace se objevují různá a zatím není zřejmé, která kombinační léčba pacientům přinese největší efekt.

Výsledky nových farmakologických způsobů léčby se zatím zdají být optimistické a je možné, že v budoucnosti již

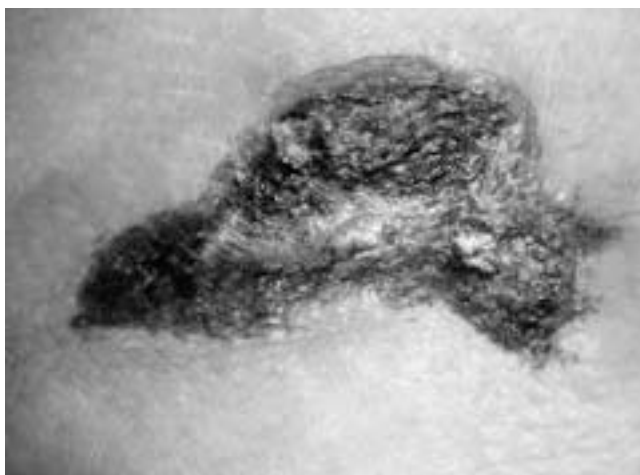
Obr. 3

Ulcerace se postupně zvětšují a jejich progresi může být velmi rychlá (mnohdy řádově ve dnech)



Obr. 4

Defekty většinou zasáhnou celou oblast, která byla původně postižena jen barevnými změnami (viz obr. 1)



kalcifylaxe nebude spojována s velmi špatnou prognózou. Bude samozřejmě ještě třeba dalších prací, které potvrdí či vyvrátí naděje vkládané do nových způsobů léčby.

Terapie kalcifylaxe by měla být komplexní a neměla by se omezit jen na výše omezené postupy.

Neexistují práce, které by potvrzovaly efekt intenzivnějšího dialyzačního režimu či použití high-flux membrán [17]. Neadekvátní dialýza je však jednou z příčin akcelerace sekundární hyperparatyreózy (zvláště díky nedostatečnému odstraňování fosfátů), a proto by měli být pacienti s kalcifylaxí kvalitně dialyzováni. Vhodné se jeví i použití dialyzačního roztoku s nižším obsahem kalcia. Samozřejmě je nutné z medikace odstranit preparáty obsahující kalcium. Především se jedná o kalciové vazače fosfátů, které je třeba nahradit vazáči nekalciovými, jako je sevalamer hydrochlorid nebo lanthan karbonát.

Vzhledem k tomu, že trombózy a trombofilní stavy často provázejí kalcifylaxi, je vhodná antikoagulační léčba nízkomolekulárním heparinem (warfarin jako jeden z rizikových faktorů je nevhodný). Aplikace podkožních injekcí je však také považována za rizikový faktor. Injekce je možno aplikovat do míst, kde se defekty vyskytují nejméně často – například do paží. Některé práce doporučují hyperbarickou oxygenoterapii.

Intenzivní lokální léčba je nezbytnou součástí komplexní péče o pacienty s kalcifylaxí. Bez správného vedení lokální léčby a prevence infekce defektů není možné předpokládat úspěch jakékoliv celkové terapie. V poslední době se jako velmi nadějně jeví metody vlhkého hojení ran. V pokročilejších stadiích, kdy již dochází k významnému zvýšení markerů zánětu, je nutno podávat antibiotika.

Prevence

Prevence vzniku kalcifylaxe je shodná s postupy používanými při prevence poruch kalcio-fosfátového metabolismu, zejména akcentované hyperparatyreózy spojené s vysokými koncentracemi fosforu i kalcia. Důležitým faktorem je dlouhodobě adekvátní dialyzační dávka.

Prognóza

Kalcifylaxe stále zůstává záhadným onemocněním. Rizikové faktory, které jsou s ní spojovány, se vyskytují u pacientů s chronickým selháním ledvin velmi často. Přesto u naprosté většiny z nich k rozvoji tohoto onemocnění nevedou. Příčinu, která kauzálně vede ke vzniku kalcifylaxe, se dosud nepodařilo odhalit. Díky novým léčebným postupům ale snad kalcifylaxe v budoucnu přestane být postrachem dialyzovaných nemocných.

Literatura:

1. Selye H. Calciphylaxis. University of Chicago Press, Chicago, 1962.
2. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA, Lee DB, Parsa KR, Sellers A, Suki WN, Massry SG. Calciphylaxis in man: a syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. Arch Intern Med 1976; 136:1273–1280.
3. Fine A, Zacharias JM. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. Kidney Int 2002;61:2210–2217.
4. Herout V, Ryska A, Pohnětalová D, Nožička Z, Fixa P, Hájková B. Kalcifylaxe u dlouhodobě dialyzované nemocné. Vnitř Lék 1997;43:448–453.
5. Brewster UC, Perazella MA. Calcific uremic arteriopathy in transplanted kidney. Am J Med Sci 2005;329:102–103.

6. Venbelleghem H, Terryn W, van Leuven L, van Caesbroeck, Demetter P, Lameire N. A dramatic case of calciphylaxis 20 years after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3183–3185.
7. Fine A, Fleming S, Leslie W. Calciphylaxis presenting with calf pain and plaques in four continous ambulatory peritoneal dialysis patients and in one predialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1995;25:498–502.
8. Imam AA, Mattoo TK, Kapur G, Bloom DA, Valentini RP. Calciphylaxis in pediatric end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1776.
9. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1139–1143.
10. Levin A, Mehta RL, Goldstein MB. Mathematical formulation to help identify the patient at risk of ischemic tissue necrosis – a potentially risk of chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1993; 13:448–453.
11. Angelis M, Wong L, Myers S, Wong L. Calciphylaxis in patients on haemodialysis: a prevalent study. *Surgery* 1997;122:1083.
12. Llach F. Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 1998 Sep;32(3): 514–8.
13. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, Disney APS. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis* 1998 Sep;32: 384–91.
14. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Burg G. Calciphylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa* 1998 Aug;27:137–43.
15. Mazhar AR, Johnson RJ, Fillem D, Stivelman JC et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kid Int* 2001;60:324–332.
16. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:384–391.
17. Rogers NM, Teubner DJO Coates TH. Calcific uremic arteriolopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial* 2007;20:150–157.
18. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor κ -B. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:458–471.
19. Wenig RH, Sewell LD, Davis MD et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *Am J Acad Dermatol* 2007;56:569–579.
20. Rostaing L, el Feki S, Delisle MB. Calciphylaxis in chronic hemodialysis patients with protein S deficiency. *Am J Nephrol* 1995;15:524–527.
21. Mehta RL, Scott G, Sloan JA, Francis CW. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* 1990;88:252–257.
22. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002;61:2210–2217.
23. Hafner J, Keusch G, Wahl C et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:954–962.
24. Girotto JA, Harmon JW, Retner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001;130:645–651.
25. Hayden MR, Goldsmith D, Sowers JR, Khanna R. Calciphylaxis: calcific uremic arteriolopathy and the emerging role of sodium thiosulfate. *Int Urol Nephrol* 2008;40:443–451.
26. Raymond CB, Wazny LD. Sodium thiosulfate, bisphosphonates, and cinacalcet for treatment of calciphylaxis. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1419–1429.
27. Monney P, Nguyen QV, Perroud H, Descobes E. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2130–2132.