

Kalcifylaxe

MUDr. Roman Šafránek, Ph.D.

Nefrologické oddělení, Klinika gerontologická a metabolická, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Pětasedmdesátiletá pacientka si při obvyklé hemodialýze stěžuje na bolesti v pravém bérci. V pravidelném dialyzačním programu je zařazena od roku 2001 pro selhání ledvin při polycystóze. Léčí se s ischemickou chorobou srdeční s těžkým difúzním postižením koronárního řečiště, prodělala infarkt myokardu. Při fyzické námaze je limitována zejména dušností z důvodu kombinované aortální vady s těsnou stenózou. Přítomna je i významná mitrální insuficience. V anamnéze má i septický šok s arteficiální plicní ventilací při septické gonitidě a řadu dalších diagnóz včetně segmentární plicní embolizace, hypotyreózy, osteoporózy a depresivního syndromu. Farmakoterapie pacientky je komplikována alergií na řadu léků včetně Renagelu, Rytmonormu, Isoptinu, Cordaronu, Dopegytu, Acidum folicum, B-komplexu, Euthyroxu, Asentry.

Během víkendové pravidelné hemodialýzy si pacientka stěžuje na intenzivní bolesti na laterální straně bérce. Bolesti trvají čtyři dny, před dvěma dny se začal vyvíjet kožní defekt. Vzhled defektu je typický pro kalcifylaxi: černý nekrotický střed s nafialovělým lemem bez známek zánětu v okolí, bez hnisavé či jiné sekrece z rány. Pro toto onemocnění je typická i intenzivní bolestivost před vznikem defektu a neúrazový vznik. Přítomny jsou i četné rizikové faktory pro vznik kalcifylaxe: ženské pohlaví, vyšší věk, dlouhodobá dialyzační léčba, nedostatečná korekce hyperfosfatémie a sekundární hyperparatyreózy (P 2,1 mmol/l, iPTH 460 pg/ml, celkový Ca 2,35 mmol/l, alkalická fosfatáza 1,37 μ kat/l). Během hemodialýzy byla stanovena předběžná diagnóza kalcifylaxe a ihned učiněna terapeutická opatření: hemodialýza prodloužena na 4,5 h, snížena koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku z 1,5 na 1,25 mmol/l, zajištěny denní hemodialýzy, ukončena léčba parikalcitolem, nepodávány přípravky obsahující kalcium, do léčby přidán cinacalcet v počáteční dávce 30 mg jednou denně, pro intoleranci Renagelu lantan karbonát 3 g/den, přerušena substituce železa i.v. Samozřejmě bylo zahájení pečlivé lokální terapie defektu, v tomto případě jsme zahájili aplikaci Hyiodinu s převazy jednou denně.

Během následujících dnů byla vylučována i jiná možná příčina kožního defektu. Bylo provedeno duplexní ultrazvukové vyšetření tepen dolních končetin s nálezem nástěnných kalcifikací bez významných stenóz. ANCA v krevním séru byla negativní. Systémové známky zánětu nízké.

Provedený rentgenogram bérce ukázal výrazné kalcifikace měkkých tkání v dolní polovině bérce, četné defekty měkkých tkání, výrazné cévní arteriální kalcifikace. Skelet intaktní, bez známek osteomyelitidy. Byla zvažována biopsie z defektu, ale pro riziko zhoršení hojení nebyla provedena. Ultrazvukové vyšetření cílené na příštítná tělíska ukázalo dvě hypo- až anechogenní formace bez vnitřní vaskularizace za levým lalokem štítné žlázy o velikosti 6×7×9 mm (0,2 ml) a 5×5×6 mm (0,1 ml). Pro nejasný charakter formací byla provedena aspirace, a to bez nálezu zvýšené koncentrace parathormonu, a dále scintigrafie a SPECT krku a mediastina s ^{99m}Tc-MIBI, také s negativním nálezem.

V průběhu následujících týdnů byl dialyzační režim upravován s cílem korekce fosfatémie a kalcémie do dolní poloviny normálních hodnot. Farmakoterapie byla průběžně upravována – např. po vysazení Mimpary pro suspektní intoleranci s následným vzestupem iPTH byla do léčby vrácena malá dávka parikalcitolu (5 μ g jednou týdně). Dávka lantan karbonátu (1–3 g/den) byla upravována dle fosfatémií. Denně byly prováděny převazy rány s Hyiodinem, jednou denně byl podáván clindamycin pro infekci v ráně. Popisovaný defekt na bérce dosáhl maxima 3 cm v průměru a k jeho zhojení došlo po dvou měsících intenzivní terapie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Kalcifikující uremická arteriopatologie (calcific uremic arteriopathy – CUA; dřívější název kalcifylaxe) se vyskytuje natolik vzácně, že se s ní nefrolog nemusí setkat několik let, což mimo jiné znamená, že mladý nefrolog s ní nemusí mít vlastní zkušenosti vůbec žádné.

Tab. 1 Faktory spojené se vznikem kalcifylaxe

- Chronické selhání ledvín, ESRD (dialýza)
- Ženské pohlaví
- Diabetes mellitus
- Hyperfosfatémie/hyperkalcémie
- Hyperparatyreóza – zvýšené koncentrace PTH
- Hypoparatyreóza – adynamická osteopatie
- Preskripce přípravků s obsahem kalcia, zejména kalciových vazačů (cave: i bez hyperkalcémie)
- Délka dialyzačního léčení (s časem v PDL se riziko zvyšuje)
- Obezita (zejména v případě lokalizace na trupu – tzv. centrální typ, na rozdíl od periferního typu, s lokalizací na končetinách)
- Hypalbuminémie, malnutrice, úbytek hmotnosti
- Deficit proteinu C a/nebo proteinu S
- Zvýšená alkalická fosfatáza
- Antikoagulační warfarinem (inhibice antikoagulačního proteinu, závislého na vitamínu K)

Pokud však nefrolog kalcifylaxi nerozpozná či rozpozná pozdě, neboli pokud v diagnostickém a terapeutickém postupu zaváhá a ztratí čas, může to být pro pacienta fatální. Mortalita CUA se udává 50% (někdy i 80%). Příčinou úmrtí je sepse, která má původ v sekundární infekci nekrotické kůže a podkoží.

Z výše uvedených důvodů je třeba kalcifylaxi mít v povědomí a umět ji rozpoznat. Dále je nutno mít základní představu, jak v běžné praxi postupovat bez zbytečného prodloužení, aby naděje na zhojení byla co nejvyšší.

Detailní a aktuální přehled problematiky patogeneze i léčby kalcifylaxe lze získat v recentní literatuře, zčásti i volně dostupné na webu (prostřednictvím www.pubmed.org po zadání autorů práce do vyhledávače; dále viz literaturu níže). Cílem komentáře není tento přehled duplikovat, ale zdůraznit několik důležitých okolností, které velmi pravděpodobně přispěly k úspěšnému vyřešení případu.

Za prvé je to okamžitá diagnostická rozvaha. Hned při prvních klinických příznacích, tj. ještě před manifestací nekrózy kůže a podkoží, bylo na kalcifylaxi pomýšleno. K prvním příznakům kalcifylaxe patří bolest a kožní změny (skvrny, napodobující tzv. livedo reticularis, až následně vznikají kožní ulcerace).

Za druhé – základní, avšak dostatečně široká, terapeutická paleta byla aplikována neprodleně. Byla zintenzivněna na maximum dialyzační strategie z důvodu co nejvyššího odstranění fosfátů a minimalizována kalciová zátěž (snížení koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku, absolutní eliminace přípravků s obsahem vápníku či podporujících pozitivní kalciovou bilanci).

Velká a trvalá pozornost byla věnována aktivitě příštítných tělísek. Po zjištění hyperparatyreózy byla pečlivě rozvažována terapie. Pokud je kalcifylaxe spojena s hyperparatyreózou, je obvykle indikována paratyreoidektomie. V tomto případě však indikována ani provedena nebyla. Sonografický obraz zvětšených příštítných tělísek nebyl příznačný (chybějící vaskularizace),

a ani aspirační punktát suspekci nepotvrdil. Proto byla posílena kombinovaná farmakoterapie. Bohužel ji komplikovala intolerance cinacalcetu (Mimpara), což situaci nepochybně zhoršilo (Mimpara je při kalcifylaxi u hyperparatyreózy velmi užitečná), avšak autoři uspěli s jiným způsobem, jak korigovat hyperparatyreózu. Volba malých dávek paricalcitolu s cílem potlačit tvorbu parathormonu navazovala až poté, co byla zajištěna eliminace fosfátů a i minimalizace přívodu kalcia. K rozhodnutí neprovést paratyreoidektomii pravděpodobně vedl nejen nejednoznačný nález při použití zobrazovacích metod, ale i velké kardiologické riziko (viz kardiologickou anamnézu a komorbiditu pacientky).

Konečně zásadním pro úspěšný průběh byla kvalifikovaná lokální léčba. Obecně lze terapeutické postupy CUA rozdělit do dvou okruhů – metabolická péče a lokální ošetřování. Zde byl použit přípravek Hyiodine (fixní kombinace kyseliny hyaluronové a jódu), s nímž má pracoviště velké zkušenosti v programu hojení ran.

Kalcifylaxe je v současné literatuře natolik dobře dokumentována, že ji lze rozpoznat s velkou pravděpodobností již vizuálně, podle typických kožních lézí. Definitivní průkaz je histologický. Jsou postiženy cévy (arterioly i venuly do průměru 600 μ m), změny zahrnují intimální proliferaci, endovaskulární fibrózu a – co je velmi důležité – i intravaskulární trombotizaci. Autoři si však zjevně byli vědomi toho, že biopsie není bez rizika. Protože postižená tkáň není prokrvená (kalcifylaxe je kompletní nekróza), je po biopsii velké nebezpečí nehojení a další progresi lézí, včetně fatální sekundární infekce. Může se zdát, že bez přesné diagnózy není možná cílená terapie, avšak právě znalost klinických projevů a znalost palety terapeutických opatření může být pro pacienta výhodnější než důraz na exaktní potvrzení diagnózy. Odlišení od vaskulitidy přinese s velkou pravděpodobností negativita autoprotilátek.

Přehled faktorů, dávaných do možné souvislosti s kalcifylaxí, je uveden v tabulce 1. Postup proti vyjmenovaným rizikovým faktorům (aniž však můžeme říci, zda jsou skutečně příčinné), je obecným principem léčby. Jak vyplývá z textu, autoři prakticky všechny tyto okolnosti zkontrolovali a reagovali v případech možné korekce (viz tab. 1).

Kalcifylaxe je velmi závažnou komplikací. V literatuře je obvykle její popis doplněn ilustracemi výrazných nekrotických lézí, neboli aktivními projevy. I když mortalita dle literatury je 50%, sami se podle vlastních zkušeností přikláníme k naději, že druhých 50 % představuje příznivé vyústění neboli zhojení.

Literatura

- Dusilová Sulková S, Válek M. Skin wounds associated with calciphylaxis in end-stage renal disease patients on dialysis. *Nutrition* 2010;26:910–914.
- Rogers NM, Coates PTH. Calcific uremic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:629–634.
- Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy – pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Long* 2010;3:109–121.
- Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:569–579.