

Kalcifikující uremická arteriolopatie – editorial

Sylvie Dusilová Sulková

Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové, vedoucí lékařka prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

Komentář k | Editorial on

Vyskočilová M et al. Kalcifikující uremická arteriolopatie – léčba tiosulfátem sodným. Vnitř Lék 2015; 61(2): 166–172.

Kalcifikující uremická arteriolopatie (calcific uremic arteriopathy – CUA) je mimořádně závažná a obávaná komplikace vyskytující se zejména (avšak nikoliv výhradně) u chronicky dialyzovaných pacientů. Diagnóza je především klinická.

Iniciálním klinickým projevem je lokalizovaná bolest s erytémem či barevnými nafialovělými skvrnami (livedo reticularis). Během dnů až týdnů se objevuje bolestivé zatuhnutí v podkoží. Postupně se vytvoří kožní a podkožní ulcerace s černými nekrotickými oblastmi [1–4].

I když je její výskyt naštěstí velmi vzácný, naši nefrologové CUA dobře znají: v předatestačním přípravném kurzu na podzim roku 2014 nebyl mezi posluchači nikdo, kdo by se s touto komplikací ve své (krátké!) lékařské praxi nesetkal či o ni neměl podrobné informace z literatury.

Většinu případů CUA diagnostikují a léčí nefrologové. Svými příčinami, projevy a důsledky však CUA (resp. kalcifylaxe) přesahuje do mnoha medicínských oblastí. Kromě

asociace se selháním ledvin se může (velmi vzácně) vyskytnout i u primární hyperparatyreózy, některých malignit, po transplantaci ledviny a v jiných situacích [5–8]. Je proto velmi záslužné, že brněnští autoři zpracovali své cenné zkušenosti do publikačního výstupu, který je navíc velmi zdařilý a nepochybně přinese nejednomu čtenáři cenné poučení.

Mikroskopicky je CUA charakterizována fibrinovými tromby v kalcifikovaných malých arteriích a arteriolách (průměr do 600 µm), jejichž stěna je změněna intimální hyperplazií a endovaskulární fibrózou, a též trombózou venul s ischemií a nekrózou okolní tkáně, tj. kůže a podkoží, zejména podkožního tuku. I když je histologické vyšetření některými autory považováno za „zlatý standard“, většina autorů před ním varuje, a to ze 2 důvodů: ani výsledky histologického vyšetření nemusí být pozitivní, a hlavně – biopsovaná oblast se často již nezhojí, a biopsický zákrok naopak vede k rozšíření nekrotických oblastí. Stejněho

Tab. 1. Diferenciální diagnostika kalcifylaxe – základní odlišení ostatních chorob. Upraveno podle [18]

onemocnění	příznaky
periferní ischemické cévní onemocnění (ICHDK)	periferie dolních končetin absence periferního pulsu, abnormální kotníkový tlak/index
žilní (bércové) vředy	typická lokalizace známky chronické žilní nedostatečnosti
leukoklastická vaskulitida	symetrický bilaterální nález palpovatelná purpura, vývoj do hemoragických papul, pozitivní sérologické vyšetření (kryoglobuliny), typický histologický nález
pyoderma gangrenosum	spojení s nespecifickými střevními záněty a malignitami, začíná jako pustula, rozšiřuje se na erytematózní zduření, poté ulcerace s naválými okraji
diseminovaná intravaskulární koagulopatie	generalizované postižení předchází celkové závažný stav (šok, sepse, multiorgánové selhání) konsumpční koagulopatie
warfarinem indukovaná kožní nekróza	končetiny, trup užívání warfarinu začíná jako erytematózní makulózní výsev, poté edém a nekróza
ateromatické emboly	difúzní výskyt, iniciálně purpura, časová návaznost na angiografii
nefrogenní systémová fibróza	pacienti se selháním ledvin, po podání gadolinia (vyšetření magnetickou rezonancí)
hyperkoagulační stavy	anamnéza tromboembolické příhody

názoru jsou i autoři brněnského pracoviště, a stejný názor po letech zkušeností zastáváme i my.

Pokud má lékař o existenci CUA základní povědomí, diagnózu určí poměrně snadno, je založena na klinickém obraze. Nadto je naděje, že rozpoznání nebude vlivem neznalosti a tápání opožděné a nebude zatěžováno rizikovými vyšetřovacími postupy (viz již výše zmíněná kožní biopsie). Právě včasné upozornění na tuto diagnózu může rozhodnout o prognóze, resp. úspěchu léčby [9].

Autoři dokumentují ve shodě s literárními údaji (většinou se jedná o jednotlivé kazuistiky či série jednotlivých případů), že pro diagnózu postačí typický klinický obraz (vzhled, rozsah a lokalizace nekróz), podepřený přítomností rizikových faktorů (viz dále) a periferními cévními kalcifikacemi (patrnými na nativním RTG snímku), s vyloučením laboratorních známek vaskulitidy [2,10]. Základní orientaci pro diferenciální diagnózu uvádí tab. 1.

Výčet příčin, resp. rizikových faktorů (připravený podle literárních zdrojů a uvedený v tab. 2) je dokladem toho, že naše znalosti o etiologii jsou neúplné, jinak by totiž příčiny, resp. rizikové faktory nemohly být tak heterogenní. Zatím se jeví jako jisté, že v pozadí je závažná porucha metabolismu vápníku a fosforu, často spojená s abnormální funkcí příštítných tělísek. Avšak, zdaleka ne u každého dialyzovaného pacienta, který má hyperparatyreózu s hyperfosfatemii a je např. diabetik, se vyvine tato komplikace. Ovšem, u tohoto pacienta bychom jistě nevolili antikoagulaci warfarinem a pečlivě bychom kontrolovali nutriční stav a samozřejmě hyperfosfatemii s hyperparatyreózou řešili.

Heterogenitu příčin, resp. asociovaných laboratorních, klinických a demografických charakteristik kopíruje i heterogenita terapeutických postupů. Ty lze rozdělit na 2 okruhy – lokální léčba a léčba systémová. Základní přehled systémových opatření udává tab. 3.

Autoři ve své práci oba okruhy terapeutických postupů pečlivě zvažují. Vysvětlují, proč se rozhodli k danému terapeutickému přístupu u svých pacientů. Je patrné, že lokální léčba byla velmi pečlivá a byl na ni kladen odpovídající důraz. Z textu plyne konkrétní užitečné poučení pro ty, kteří se s kalcifylaxí v budoucnu setkají.

Systémovou léčbu lze rozvrhnout do několika oblastí. Vždy pečlivě řešíme metabolismus vápníku a fosforu.

Nové poznatky varují před podáváním vápníku per os, neboť sérová koncentrace vápníku u dialyzovaných pacientů není vypovídající z hlediska celotělové bilance a hypokalcemie sama o sobě není indikací k suplementaci kalcia, přitom kalciové vazače fosfátů též znamenají určitou zátěž vápníkem.

Fosfatemie, na rozdíl od kalcemie, je ukazatelem spolehlivým. Existují 3 způsoby, jak vysokou koncentraci fosforu při selhání ledvin upravit: snížení přívodu v dietě, podávání vazačů fosfátů v zažívacím traktu a eliminace dialýzou. V praxi se vždy kombinují všechny 3, včetně častých (denních) dialýz.

Dále se vždy kontroluje, zda není v pozadí akcentovaná hyperparatyreóza. I této oblasti věnovali autoři pečlivou pozornost, avšak zvolili konzervativní přístup.

Sami však máme zkušenost, že bez radikálního řešení hyperparatyreózy je naděje na zhojení lézí při CUA jen malá a v současné době vyšetřujeme nejen koncentraci parathormonu, ale u všech případů verifikujeme tělíska sonograficky a indikujeme paratyreoidektomii [4]. Literatura však v tomto kontextu není jednoznačná – lze dohledat jak práce vysloveně podporující chirurgickou paratyreoidektomii [11,12], tak práce, které jsou k chirurgickému postupu opatrnější až bez jasného stanoviska [1,5,13]. Podle našeho názoru je to dokladem toho, že v léčbě kalcifylaxe nelze uplatnit obecný postup, ale je nutno pečlivě individuálně zvažovat, zda jednotlivé prvky léčby (tab. 3) jsou, či nejsou u daného pacienta prospěšné. K tomu ovšem je nutná nejen velmi detailní znalost teorie, ale i vlastní praktická zkušenost a její trvalé vyhodnocování.

U všech 3 pacientů, které ve své práci autoři popisují, použili v léčbě CUA tiosulfát sodný. Tiosulfát sodný byl poprvé použit v léčbě kalcifylaxe až v roce 2004. Již předtím byl použit v léčbě kalciové urolitiázy, nefrokalcinózy a tumorálních kalcifikací [14]. Jeden z mechanismů účinku spočívá v chelaci kationtů (kalcia), která vede ke konverzi dříve nerozpustných kalciových tkáňových depozitů na hydrofilní, neboli rozpustný kalciumsulfát [15]. Jeho nízká molekulová hmotnost (tiosulfát sodný má molekulovou hmotnost 248) a hydrofilní

Tab. 2. Rizikové faktory kalcifylaxe (CUA).
Upraveno podle [1,2,18]

demografické a klinické faktory	kavkazoidní rasa
	ženské pohlaví
	obezita
	diabetes mellitus
	zánět
	mikrotrauma
	oxidativní stres, koagulopatie
	dlouhodobá dialýza
	další faktory (onemocnění jater, systémové nemoci pojiva, některé maligní onemocnění)
farmakologické postupy	kalciové vazače fosfátů v zažívacím traktu
	kalciová suplementace
	VDR aktivátory
	kortikoidy
	parenterální železo
	warfarin
biochemické ukazatele	hyperfosfatemie
	hyperkalcemie
	hyperparatyreóza/hypoparatyreóza
	hypalbuminmie
	vysoká hodnota ALP
	deficit proteinu C a S

Tab. 3. Léčebné postupy pro kalcifylaxi (CUA). Upraveno podle [2]

snížení fosfatemie	dieta s nízkým obsahem fosforu, nekalciové vazače fosfátů v zažívacím traktu, častější (denní) dialýza
snížení zátěže organismu vápníkem	dialyzační roztok s nízkou/nížší koncentrací kalcia (1,25 mmol/l) vysazení kalciové suplementace a kalciových vazačů fosfátů v zažívacím traktu
nepodávat aktivátory vitamínu D	
úprava hyperparatyreózy	cinakalcet paratyreoidektomie (při pokročilé hyperparatyreóze: urgentně!)
bisfosfonáty	pokud není asociace s adynamickou kostní nemocí (hypoparatyreóza)
tiosulfát sodný	
hyperbarická komora	
další opatření	nepodávat kortikoidy nepodávat parenterálně železo nealkalizovat (pozor na postdialyzační vzestup sérové koncentrace bikarbonátů) nutriční podpora léčba zánětlivých komplikací (tj. i těch, které přímo s kalcifylaxi nesouvisí) cílená léčba antibiotiky dle kultivačních nálezů – zásadně antibiotika parenterálně

vlastnosti znamenají dobrou eliminaci při dialýze. Popisuje se i příznivé ovlivnění mikrozánětu a oxidačního stresu. Je možné, že příznivě působí i v případech, v nichž bylo precipitujícím faktorem parenterálně aplikované železo. Dávkovací schéma není přesně stanoveno, většinou však autoři uvádějí 25 g v infuzi posledních 60 min hemodialýzy [2,14]. Prakticky stejné schéma použili i brněnští autoři a potvrdili jeho schůdnost, účinnost a velmi dobrou toleranci. Celková doba léčby je dlouhá, i více než několik měsíců. Tiosulfát během 2 týdnů výrazně snížil bolesti postižených oblastí. Zhojení lézí však trvá řadu dalších týdnů, či spíše měsíců. Pro ilustraci (a i pro povzbuzení lékařů, kteří léčí pacienta, který trpí kalcifylaxi, a oni se snaží tuto situaci zvládnout, a v literatuře se dočtou, že mortalita je až 80%) připojujeme fotografii našeho pacienta, u kterého byla v červenci roku 2014 klinicky diagnostikována kalcifylaxe. Fotografie zhojené léze je z ledna roku 2015 (obr).

Bisfosfonáty jsou obecně při selhání ledvin kontraindikovány a u hemodialyzovaných pacientů je nepodáváme. Literatura však uvádí, že je možné je podat při kalcifylaxi spojené s vysokým kostním obrátem [2]. I pro další terapeutické postupy, uvedené v tab. 3, existují pozitivní literární doklady. Stále však platí, že prognóza onemocnění je velmi závažná.

Neexistují žádné kontrolované studie, které by určily exaktní evidence-based doporučený postup pro léčbu kalcifylaxe, resp. CUA. Podle našeho názoru je i do budoucna velmi obtížné takovéto studie koncipovat, a to vzhledem k vzácnému výskytu a zejména vzhledem k heterogenitě možných rizikových faktorů u jednotlivých nemocných (a neznalosti přesné etiologie i patogeneze) a neschůdnosti měřit řadu parametrů v praxi (např. hladinu fetuinu A, hlavního cirkulujícího kalcifikačního inhibitoru, jehož hladiny jsou při selhání ledvin nízké, a zejména nízké jsou při kalcifylaxi). Proto se terapie opírá o klinické rozhodnutí (clinical judgement), kde individuálně posuzujeme všechny asociovaná rizika

a terapeutickou strategii kombinujeme tak, aby postihla všechny rizikové okolnosti. Pokud víme, že v současnosti kalcifylaxi jen velmi těžko vyléčíme (mortalita se udává až v 80 %, většinou je příčinou úmrtí sepse, která má podklad v infekci nekróz), je podle našeho názoru na místě všechny potenciální faktory pokud možno upravit „předem“, tj. nedopustit jejich (dlouhodobý) vliv.

Obr. Plně zhojená kalcifylaxe (muž, narozen roku 1952; v dialyzačním programu od června roku 2014, v dřívějších letech dlouhodobá terapie warfarinem; sekundární hyperparatyreóza; léčba vápníkovými přípravky a aktivátory receptoru pro vitamin D. Plné zhojení při kombinované dlouhodobé léčbě, včetně urgentní totální paratyreoidektomie)



Vlastní zkušenosti nás vedly zejména k těmto krokům: nepodáváme souběžně aktivátory VDR receptoru (a to ani selektivní, tj. parikalcitol) souběžně s kalciovými vazací fosfáty v zažívacím traktu, nepodáváme warfarin pacientům v dialyzačním programu, zejména pokud mají nízké koncentrace albuminu v séru a jsou diabetici, hyperparatyreózu s normokalcemií a hyperfosfatemií neléčíme dlouhodobě konzervativně, setrváváme na pozornosti nutričního stavu (sipping) a zánětu (hledáme a řešíme příčinu každého zvýšení CRP) a proaktivně detekujeme cévní kalcifikace, zejména u diabetiků a u pacientů, u nichž zamýšlíme podávání vyšších dávek aktivátorů receptoru pro vitamin D. Nově, resp. v návaznosti na dokumentovanou spojitost CUA s podáváním železa u UD pacientů, jsme do těchto opatření zahrnuli i snížení frekvence aplikací parenterálního Fe a volbu jen malých jednorázových dávek [16].

Jak uvedeno, sdělení kolektivu brněnských autorů o svých zkušenostech s diagnostikou a terapií kalcifikace, je velmi záslužné. Kalcifikující uremická arteriopatie je natolik závažná, že je třeba o ní vědět a věnovat jí aktivní pozornost. Ostatně, ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association), nedávno avizovala „call for action“ a definovala zkoumání patogeneze i terapie CUA jako extrémně důležitý cíl [17].

Podpořeno MZ ČR RVO (FNHK, 00179906) a programem PVOUK P37/11

Literatura

- Galperin TA, Cronin AJ, Leslie KS. Cutaneous manifestations of ESRD. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9(1): 201–218.
- Sprague SM. Painful skin ulcers in a hemodialysis patient. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9(1): 166–173.
- Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2010; 3(2): 109–121.
- Sulková S, Válek M. Skin wounds associated with calciphylaxis in end-stage renal disease patients on dialysis. Nutrition 2010; 26(9): 910–914.
- Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. Am J Nephrol 2011; 34(5): 460–467.
- Hanvesakul R, Silva MA, Hejmadi R et al. Calciphylaxis following kidney transplantation: a case report. J Med Case Reports 2009; 3: 92–97. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1186/1752-1947-3-9297>.
- Bishop J, Brown E, Podesta A et al. Surgical management of calciphylaxis associated with primary hyperparathyroidism: a case report and review of the literature. Int J Endocrinol 2010; pii: 823210. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1155/2010/823210>.
- Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH et al. Calciphylaxis from non-uremic causes: a systemic review. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(4): 1139–1143.
- Goel SK, Bellowich K, McCullough PA. Treatment of severe metastatic calcification and calciphylaxis in dialysis patients. Int J Nephrol 2011; 2011:701603. Dostupné z DOI: <http://doi:10.4061/2011/701603>.
- Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. Semin Dial 2002; 15(3): 172–186.
- Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE et al. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. Surgery 2001; 130(4): 645–650.
- Duffy A, Schurr M, Warner T et al. Long-term outcomes in patients with calciphylaxis from hyperparathyroidism. Ann Surg Oncol 2006; 13(1): 96–102.
- Weenig R, Sewell LD, Davis MDP et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis and outcome. J Am Acad Dermatol 2007; 56(4): 569–579.
- Schlieper G, Brandengurg V, Ketteler M et al. Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriopathy. Nat Rev Nephrol 2009; 5(9): 539–543.
- Rogers NM, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17(6): 629–634.
- Farah M, Crawford MR, Levin A et al. Calciphylaxis in the current era: emerging „ironic“ feature? Nephrol Dial Transplant 2011; 26(1): 191–195.
- Brandengurg VM, Cozzolino M, Mazzaferro S. Calcific uremic arteriopathy: A call for action. Semin Nephrol 2014; 34(6): 641–647.
- Pujar T, Spinello EM. A 44-year-old lady with chronic renal disease and intractable ulcers: a case report. Int Archives of Medicine, 2009; 2(1): 22.

prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

✉ sylvie.dusilova@fnhk.cz

Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 1. 2. 2015