

Kalcifylaxia u hemodialyzovaného pacienta

Calciphylaxis in a Patient on Hemodialysis

Péčová, T.¹, Adamicová, K.², Péč, M.³, Kučeriková, M.⁴

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

³1. Interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Klinika hematológie a transfúziológie Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú pacienta extrémne obézneho (BMI 56,6), endokrinologicky liečeného pre panhypopituitarizmus, hypotyreózu, dekompenzovaný DM II. Pacient bol pre zlyhanie obličiek na podklade diabetickej nefropatie v poslednej dobe denne hemodialyzovaný, a pre opakovane recidivujúce uroinfekty a striktúru uretry urológom operovaný. Mal závažnú komplexnú trombofiliu – hyper- a dysfibrinogémiu, vysokú aktivitu F VIII, pozitívitu lupus antikoagulans faktor, mutáciu MTHFR 677-C-T-heterozygot. Kalcifylaxia bola u neho diagnostikovaná až z druhej biopsie kože brucha, nakoľko prvá biopsia bola histologicky klasifikovaná ako septálna panikulitída s lobulárnou nekrózou tuku, farbenie podľa Von Kossu bolo v prvej biopsii negatívne.

Kľúčové slová: hemodialýza, kalcifylaxia

Abstract

The authors present a case of an extremely obese patient (BMI 56.6) who has undergone the endocrinological treatment for panhypopituitarism, hypothyreosis, decompensated DM II. Because of kidney failure based on diabetic nephropathy, lately he has been hemodialysed daily for repeatedly recurrent urinary tract infection; he was operated on for the stricture urethra by an urologist. Serious complex thrombophilia – hyper- and dysfibrinogenemia, high activity of positivity of lupus anticoagulant factor, mutation MTHFR677-C-T-heterozygot. Calciphylaxis was not diagnosed in him up to the second biopsy of the abdomen skin because the first biopsy was classified as septal fat paniculitis. The Von Kossa staining was negative in the first biopsy.

Key words: hemodialysis, calciphylaxis

Úvod

Kalcifylaxia je zriedkavé ochorenie vyvolávajúce podkožné kalcifikácie ciev a nekrózu kože. Ochorenie má vysokú letalitu, až 50 % pacientov umiera do roka od stanovenia diagnózy [1]. Väčšina pacientov umiera na konci obličkového zlyhania (ďalej ESDR), veľmi často na sepsu [2], hoci sú známe tiež prípady bez ochorenia obličiek. Kalcifylaxia predstavuje komplex ochorení s multifaktoriálnou etiológiou, aj keď presná etiológia nie je známa [1]. Prezentujeme zriedkavý prípad pacienta hemodialyzovaného s kalcifylaxiou.

Kazuistika hemodialyzovaného pacienta s kalcifylaxiou

44-ročný polymorbídny, extrémne obézny pacient (160 cm, 145 kg, BMI 56,6 – životu nebezpečná obezita 3. stupňa, Pickwickov syndróm). Anamnesticky otec ako

42-ročný zomrel na rakovinu hrtana, matka ako 62-ročná na degeneratívne ochorenie mozgu. Pacient bol endokrinologicky dispenzarizovaný pre panhypopituitarizmus, na hypotyreózu bol liečený Euthyroxom 100 mg 1-0-0, dekompenzovaný DM II liečený Humulinom M3 14 j. s.c. a HMR 8-6-0.

Pre zlyhanie obličiek na podklade diabetickej nefropatie bol zaradený do hemodialyzačného programu, v poslednej dobe bol denne hemodialyzovaný. Opakovane prekonával recidivujúce uroinfekty a pre striktúru uretry bol urológom operovaný. Mal závažnú komplexnú trombofiliu – hyper- a dysfibrinogémiu, vysokú aktivitu F VIII, v minulosti pozitívitu lupus antikoagulans faktora, v súčasnosti boli sérové hodnoty APLA-IgM a APLA-IgG v rámci referenčných hodnôt, mutácia MTHFR 677-C-T-heterozygot, na liečbu heparínom bol rezistentný, a preto sa liečba zmenila na Warfarin Orion. Ultrasonografia abdomenu potvrdila cholecystolitíazu – *sludge* (žlčový piesok/blato). Laboratórne mal

v rámci referenčných hodnôt K, Na, Cl aj Mg, rovnako ako hepatálne enzýmy vrátane laktikodehydrogenázy, tiež ASLO aj reumatoidný faktor, zvýšené však boli zápalové parametre CRP, urey, kreatinínu, homocysteínu, hypokalcémie s vysokou hodnotou sýteného železa 949,5, tiež sideropenickú anémiu stredného stupňa s poruchou koagulácie. Niektoré parametre, ktoré sme považovali za zásadné s kalkifylaxiou zobrazuje Tabuľka č. 1.

Pre dyskinézu končatín choreoatetoidného typu bolo zrealizované CT vyšetrenie mozgu s nálezom malatického ložiska v oblasti BG vpravo. Pre bolestivé zatvrdnutie podkožia brucha s lokálnou inflamáciou bolo vykonané USG vyšetrenie abdomenu. Stav bol uzavretý ako parietálna flegmóna (CRP 110) a pacient bol liečený Augmentinom 2-krát 1,0 g p.o. 14 dní (Obr. 1).

Nakoľko nedošlo k zlepšeniu klinického obrazu a vznikali nové bolestivé tvrdé ložiská v oblasti mezogastria a ingvín obojstranne, a v oblasti podbrúšia sa spontánne vytvoril otvorený defekt s nekrotickou spodinou (Obr. 2), bola vykonaná hlboká biopsia tkaniva.

Z defektu bola odobratá hlboká excízia, ale histológia nepotvrdila kalkifylaxiu. Nález bol klasifikovaný ako panikulitída (Obr. 3).



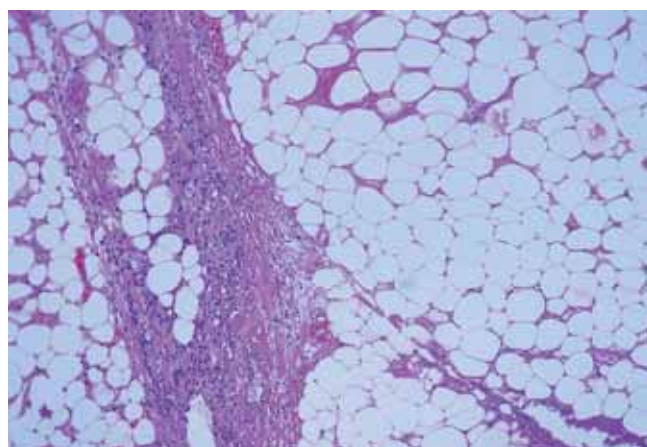
Obr. 1 • Na pohmat tvrdé ložisko kože a podkožia brucha klasifikované ako flegmóna



Obr. 2 • Progredujúce ložisko na koži brucha následne biopsizované

Tabuľka. č. 1 • Biochemické parametre v dobe histologickej verifikácie kalkifylaxie

č.	Parameter	Referenčné hodnoty	Patologické hodnoty
1.	CRP	0,0 – 5,0 mg/l	392,90
2.	Leukocyty	3,9 – 10,0 $10^9/l$	14,50
3.	IgG	7,0 – 16,0 g/l	4,50
4.	CPL		1248,70
5.	Albumín	36,2 – 50,0 g/l	24,40
6.	Beta2-mikroglob	0,8 – 1,8 mg/l	46,48
7.	Kreatinín	58 – 95 $\mu\text{mol/l}$	670,00
8.	Urea	2,8 – 7,2 mmol/l	15,90
9.	Glukóza	4,1 – 5,9 mmol/l	12,90
10.	Homocysteín	5,08-15,39 $\mu\text{mol/l}$	41,57
11.	Kalcium	2,15 – 20,65 mmol/l	1,920
12.	Meď	12,4 – 20,6 $\mu\text{mol/l}$	28,10
13.	Fosfor	0,84 – 1,45 mmol/l	1,87
14.	Sérové Železo	7,2 – 21,5 $\mu\text{mol/l}$	4,40
15.	Viazaná meď		58,94
16.	Voľná Meď	12,4 – 20,6 $\mu\text{mol/l}$	0,10



Obr. 3 • Septálna panikulitída s lobulárnou nekrózou tuku, impregnácia podľa Von Kossu bola bez zjavných depozít kalcia (HE, 120 x)

V poradí prvá excízia kože a podkožia s kondenzovanou „basket wave“ zobrazila v histologickom obraze ortokeratózu na povrchu, primeranú lokalizácii. Výrazné patologické zmeny boli pozorované v oblasti ciev horného vaskulárneho plexu, kde boli prítomné ložiská angioproliferácie, zhrubnutého BM, výraznejšia aktivita endotelií a mierny chronický zápalový infiltrát. Na pruhoch hlbokšej dermy a podkožia boli dilatované tenkostenné cievy, niektoré s kongesciou a s okolitými ložiskovými akumuláciami zmiešaného zápalového infiltrátu. Patologické zmeny pokračujú centro-septálnymi nekrózami tukového tkaniva podkožia s rozsiahlymi ložiskami krvácania a depozitov

hemosiderínu (Pearls+). Von Kossovou metódou kalciové soli sa nedokázali. V tom čase bol už pacient hemodialyzovaný, preto uvedené zmeny mohli najskôr vzniknúť na podklade kožných zmien v zmysle dialyzovania pacienta. Na základe výsledkov a po odbere autoimunitného panelu (parametre ktorého boli všetky v rámci referenčných hodnôt), bola zahájená imunosupresívna liečba najprv cyklosporínom 3 mg/kg hmotnosti denne v kombinácii s metylprednisolonom 24 mg denne, ktorá pre neefektívnosť a výrazný vzostup tlaku krvi musela byť ukončená a bola zahájená liečba Advagrafom 1,5 mg ráno nalačno v kombinácii s Myforticom (mykofenolát mofetyl 380 mg 2-0-1 a metylprednisolonom 6 mg s postupnou detrakciou Advagrafu. Pre náhlu progresiu kožného nálezu nasledovala akútna hospitalizácia s tvorbou rezistencie v podkoží a otvorených nekrotizujúcich rán s kultivačnou izoláciou *Proteus mirabilis* s kolonizáciou permanentného katétra a vznikom kanylovej sepsy (Obr. 4).

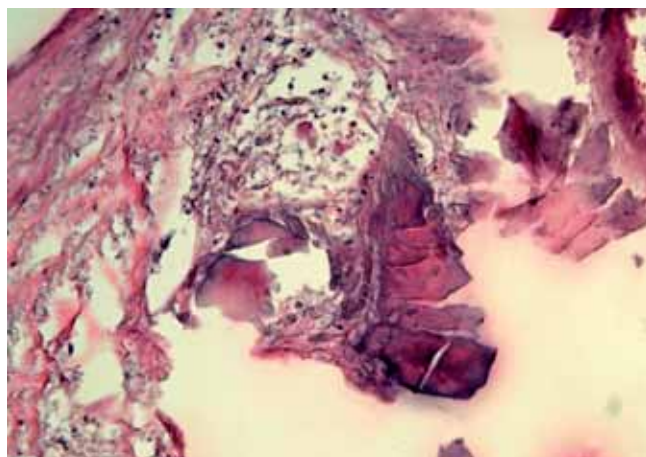


Obr. 4 • Viacpočetné infiltrované ložiská podkožia s nekrózami, palpačne tvrdej konzistencie

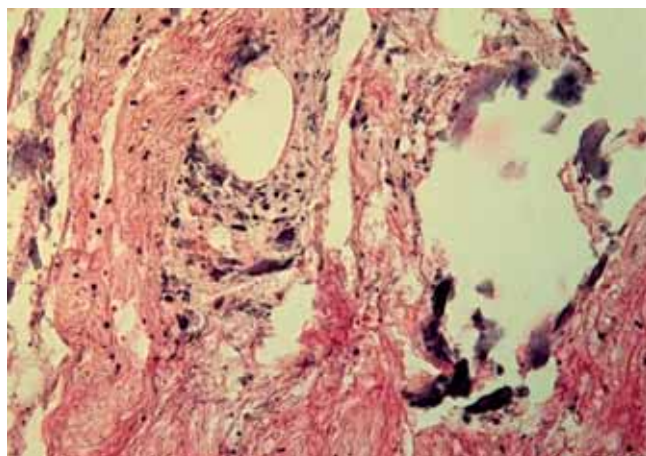
Po dohode s nefrológom sa pokračovalo v imunosupresívnej liečbe v liečebnej schéme Advagraf 14 mg v úvode, Myfortic 360 mg 1-0-1 tbl a Medrol 8 mg s postupnou detrakciou. Nasledovala nekrektómia, systémová kombinovaná ATB terapia bitamonom 3,0 g každých 8 hodín i.v. v kombinácii s metronidazolom 500 mg i.v. každých 8 hodín a vankomycínom 1,0 g i.v. 1-krát týždenne.

V poradi druhá biopsia z tvrdých a nekrotických ložísk podkožia brucha. Vzhľadom na klinický údaj o chronickej insuficiencii obličiek a dlhoročnej dialýze, ako aj histologický obraz kalcifikácií ciev a tkanív, trombóz ciev s ischemizáciou okolitých tkanív bola choroba zaradená do skupiny extraskeletálnych kalcifikácií typu podmienenej kalcifikácie (sec. Selye), nazývanej kalcifylaxia (Obr. 5, 6, 7, 8).

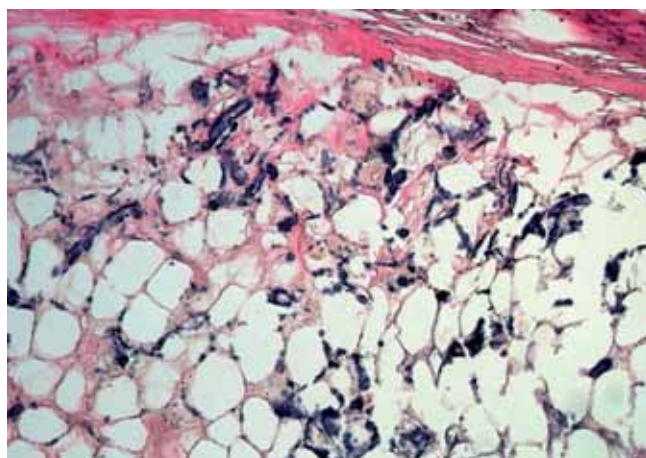
Na rozdiel od predchádzajúcej biopsie ide v aktuálnom materiáli (Obr. 5, 6, 7, 8) nielen o excíziu nekrotického, prevažne tukového tkaniva, ale aj o intimálnu fibroblastickú proliferáciu, kalcifikáciu cievnych stien (najmä médié), bez zápalového infiltrátu, avšak s trombotickými uzávermi



Obr. 5 • Depozitá kalcia v stenách ciev podkožia a voľné depozitá kalcia v okolitom tkanive (HE, 240)



Obr. 6 • Depozitá kalcia v stenách ciev podkožia, ako aj voľne uložené v spojivovom tkanive podkožia (HE, 240 x)



Obr. 7 • Depozitá kalcia v tukovom tkanive hlbokého podkožia aj v stenách lipocytov (HE, 240 x)

v lúmene niektorých poškodených ciev. Kalciový materiál je v depozitoch prítomný aj v mimocievnych mäkkých tkanivách. Zmeny ciev vyúsťujú do ischemickej nekrózy tkanív, ktoré sa prejavujú ako nekróza podkožia. Nefrológom prehodnotené ako proximálna forma kalcifylaxie bola doporučená liečba Natrium thiosulfátom 25 g v 1 hod infúzií (mení depozity Ca na rozpustnú soľ) v úvode s dennými dialýzami, liečba dlhodobá (aspoň 6 mesiacov), s postupným vysadzovaním kortikosteroidov a cieleňá antibiotická liečba s normalizáciou CRP – pri zápale pokračujú podmienky pre precipitovanie kalcia a pokračovanie liečby kalcifylaxie.

Diskusia

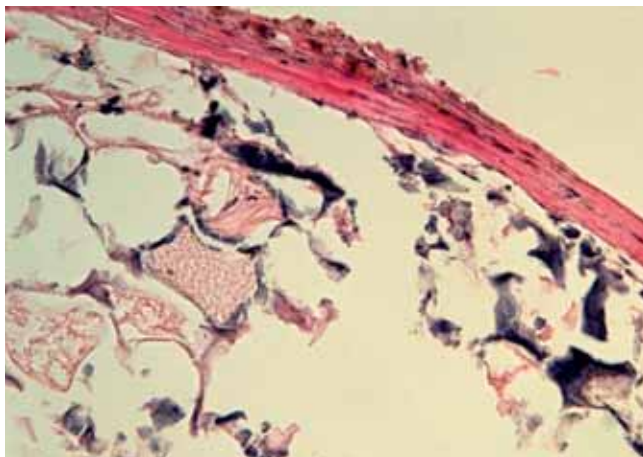
Kalcifylaxiu ako hypersenzitívne ochorenie definoval Hans Selye ešte v roku 1962 [3]. Pri kalcifylaxii sa pozoruje kalcifikácia média a fibrosa intímy kutánných arteriol kombinované s trombotickými uzávermi spôsobujúcimi ischemiu a nekrózu kože. Biopsia musí byť vždy hlboká aby zastihla aj hlboký podkožný tuk a depozitá kalcia v lipocytoch (Obr. 7). Depozitá kalcia v histologických rezoch dokazujeme vždy farbením podľa Von Kossa.

Prítomnosť senzibilizátora a teda hypersenzitívna reakcia sa stále akceptuje. Predpokladá sa, že po kontakte so senzibilizátorom kalcifikácia vzniká rýchlo od 24 do 48 hodín. Diskutuje sa o prítomnosti viacerých senzibilizátorov ako dihydrotachysterol (DHT), komponenty vitamínu D, parathyroidný hormón, a sodium acetylsulfathiazol (NaAST) [4]. Predpokladá sa, že pacienti s ESRD majú sekundárny hyperparathyreoidizmus v dôsledku čoho sa zvyšuje hladina parathyroidného hormónu, kalcia, fosforu a alkalické fosfatázy. Diskutuje sa tiež o olove, titáne, hliníku, železe chróme aj organických zložkách potravy. Ako vyvolávateľov kalcifylaxie je nutné identifikovať kortikosteroidy, železo, methotrexát aj cyclophosphamid [5].

Ako sme už uviedli, kalcifylaxia sa nemusí vyskytovať iba u pacientov hemodialyzovaných, ale tiež u autoimunitných ochorení, napríklad u systémového lupus erythematosus, polymyositis, ulcerózna kolitída, Sjogrenov syndróm, reumatoidná artritída. Takíto pacienti môžu byť liečení aj kortikosteroidmi. Kalcifylaxiu výrazne zhoršuje extrémna obezita [5, 6].

Literatúra

1. RESIDENT'S FORUM. Bhambri S, Bhambri A, Del Rosso JO. Calciphylaxis: A review. *Clinical Aesthetic Dermatology* 2008;1(21), 38-41.
2. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al. Calciphylaxis, natural history, risk factor analysis and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):569-579.
3. Selye H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroidal hormone. *Endocrinology* 1962;71: 554-558.
4. Vasku V, Vasku J. The development of the pathophysiological concept of calciphylaxis in experiment and clinic. *Pathophysiology* 2001;7(4):231-244.
5. Ozbalkan Z, Calguneri M, Onat AM, et al. Development of calciphylaxis after long-term steroid and methotrexate use in a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2005;44 (11):1178-1181.
6. Janigan DT, Hirsch DJ. Does obesity play a role in the pathogenesis of calcific uraemic arteriopathy? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):865-868.
7. Meissner M, Kaufmann R, Gille J. Sodium thiosulphate: a new way of treatment for calciphylaxis? *Dermatology* 2007; 214 (4):278-282.



Obr. 8 • Depozitá kalcia v drobných cievach v hornom podkoží tesne pod epidermis (HE, 300 x)

Kalcifylaxia najčastejšie postihuje dolné končatiny, môže sa však vyskytovať aj na vnútornej strane stehien, abdomene a gluteách. Pacienti s léziami vyskytujúcimi sa proximálne majú horšiu prognózu života.

Aj keď sa skúšajú rôzne liečebné metodiky a postupy, najúčinnjšie sa ukazuje podávanie sodium thiosulfátu (STS), podávaného 5 g až 25 g intravenózne počas a po hemodialýze. Presný mechanizmus účinku STS zatiaľ nie je známy, predpokladá sa však jeho chelátový účinok na kalcium a teda aj vychytávanie kalcia z depozit [7].

Záver

Prezentovaný pacient splňal všetky kritériá zlej prognózy kalcifylaxie, tak ako sme ich v texte a prehľade uviedli. Zo začiatku ochorenia, keďže bola histologicky diagnostikovaná lobulárna panikulitída so septálnou nekrózou tuku, dostával intenzívnu imunosupresívnu liečbu, ktorá po histologickej verifikácii kalcifylaxie bola ukončená a pokračovala už iba liečba sodium thiosulfátom. Okrem polymorbidity pacienta prognosticky zlá bola aj lokalizácia ložísk nekrózy na bruchu. Napriek uvedenej liečbe pacient asi po pol roku umrel.