

KALCIFICIRAJUĆA UREMIJSKA ARTERIOLOPATIJA: KLINIČKA SLIKA I LIJEČENJE

CALCIFIC UREMIC ARTERIOLOPATHY: CLINICAL FEATURES AND TREATMENT

BORIS KUDUMIJA, MLADEN KNOTEK, DRAŠKO PAVLOVIĆ, SONJA DITS*

Deskriptori: Kalcifikacija – etiologija, dijagnoza, liječenje; Završni stadij kronične bubrežne bolesti – komplikacije; Arteriole – patologija; Kožni ulkus – etiologija

Sažetak. Kalcificirajuća uremijska arteriolopatija ili kalcifikacija zloćudni je oblik kalcificiranja malih arterija i arteriola najčešće u bolesnika s nadomjesnim liječenjem kronične bubrežne bolesti. Uzrokuje visoku smrtnost. Histološka karakterističnost bolesti ogleda se u zahvaćenosti intimalnog sloja arterije gdje su prisutne proliferacija, linearna kalcificiranost unutarnje elastične membrane uz kalcificiranost medijalnoga mišićnog sloja arterije te često u upali i nekrozi potkožnoga masnog tkiva. Bolest započinje bolnim egzantemom, crvenkastolividnim nepravilnim plakovima ili mrežoliko oblikovanim lividnoljubičastim pjegama. Može napredovati prema eshari ili ranama koje se inficiraju i često uzrokuju sepsu. Prva prikazana bolesnica s proksimalnim tipom kalcifikacije umrla je pod slikom ponovljene sepsa. Druga bolesnica s distalnim tipom kalcifikacije uspješno je liječena. Prijelomni trenutak liječenja nastupio je primjenom kalcimimetika. Liječenje je višestruko. Nužno je normaliziranje metabolizma P i Ca. Izdvaja se učinkovitost kalcimimetika, natrijskog tiosulfata, O₂, pažljiva primjena bifosfonata i kirurških postupaka u liječenju rana. Potrebno je obustaviti liječenje varfarinom i razumno je primijeniti vitamin K. Karbonilirani hemoglobin mogao bi potaknuti brže cijeljenje neinficiranih rana.

Descriptors: Calciphylaxis – etiology, diagnosis, therapy; Kidney failure, chronic – complications; Arterioles – pathology; Skin ulcer – etiology

Summary. Calcific uremic arteriolopathy or calciphylaxis is a malignant form of calcification of small arteries and arterioles, usually present in patients with chronic kidney disease and dialysis therapy. It causes high mortality. Histological distinctive features are calcium deposits lining vascular intima. Calcification of medial muscle layer, inflammation and necrosis of subcutaneous adipose tissue are frequent. The disease begins with painful violaceous mottling, resembling livedo reticularis. The skin lesion progresses to ulcers and eschars, sometimes it becomes very vulnerable to secondary infection which can often develop into fatal sepsis. Our first patient with the proximal form of calciphylaxis died in repeated sepsis. The second patient with the distal form of calciphylaxis was treated successfully. The decisive moment was the use of calcimimetic. A multiinterventional strategy is likely to be more effective than any single therapy. It is necessary to regulate metabolism of calcium phosphate and secondary hyperparathyroidism. Effectiveness has been demonstrated using calcimimetics, sodium thiosulfate, oxygen therapy, careful application of biphosphonates and surgical procedures. Warfarin withdrawal is urgently recommended and subsequent vitamin K supplementation is appropriate. The control of infection is critically important and the use of carbonylated hemoglobin in the stage without infection could accelerate the wound healing.

Liječ Vjesn 2015;137:91–95

Kalcificirajuća uremijska arteriolopatija (KUA), poznata i po nazivu kalcifikacija (engl. *calcific uremic arteriolopathy* – CUA ili *calciphylaxis*) klinički je sindrom, najčešće prisutan u završnom zatajenju kronične bubrežne bolesti (KBB). Ima obilježja patološkog izvankožnog kalcificiranja¹ te se ističe kliničkom slikom. Na potkoljenicama, natkoljenicama i trbušnoj stijenci nastaju bolni crvenkasti plakovi ili prošarani ljubičastocrvenkasti egzantem s potkožnom induracijom. Često slijede i napreduju torpidne ulceracije koje katkad imaju oblik eshare. Smrtnost bolesnika liječenih dijalizom s razvijenom KUA-om osam je puta viša² nego u ostalih dijaliziranih bolesnika, najprije zbog ponavljanih infekcija i posljedične sepsa. Opažamo je u bolesnika liječenih dijalizom i nešto rjeđe u transplantiranih bolesnika. Postoji i neuremijski tip KUA-e koji nastaje kod primarnoga hiperparatiroidizma, nedostatka vitamina D, malignih bolesti, upalnih bolesti vezivnog tkiva, alkoholne bolesti jetre, Crohnove i drugih bolesti.³

Naziv kalcifikacija potječe od Selyea koji je 1961. na životinjskome modelu opisao akutne upalne i kalcificirane promjene kože i mišića nakon što je eksperimentalne životinje »senzitivizirao« vitaminom D i paratiroidnim hormonom, a potom ih izložio djelovanju soli metala. Smatrao je

da postoji analogija između anafilaksije i prirode opaženih promjena pa ih je označio nazivom kalcifikacija.⁴

Prikazi dviju bolesnica ilustriraju raznolikost simptoma i ishoda liječenja kalcifikacije.

Prikaz bolesnice 1

Bolesnica u dobi od 71 godine započela je u srpnju 2009. g. liječenje hemodijalizom (HD). Osnovna bubrežna bolest jest dijabetička nefropatija.

Šećerna bolest tipa 2 dijagnosticirana je 1971. godine, a od 1990. se liječi inzulinom. Dijagnosticirana su oštećenja retine i perifernih živaca. Više godina liječi se od povišenoga krvnog tlaka i hipertenzivne bolesti srca s kroničnom fibrilacijom atriya te trajno uzima varfarin. Ima hipotireozu i uzi-

* Poliklinika B. Braun Avitum, Zagreb, Hrvatska (Boris Kudumija, dr. med.; Sonja Dits, dr. med.), **Zavod za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KB Merkur, Zagreb**, (prof. dr. sc. Mladen Knotek, dr. med.), **Zavod za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (doc. dr. sc. Draško Pavlović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. B. Kudumija, Poliklinika B. Braun Avitum, Hondlova 2, 10000 Zagreb, e-mail: bkudumija@avitum.hr
Primljeno 2. veljače 2014., prihvaćeno 23. veljače 2015.

ma levotiroksin. Godine 2001. preboljela je moždani udar s trajnom desnostranom hemiparezom. Više je puta hospitalizirana zbog srčane slabosti, ponavljanih infekcija urotrakta i upale pluća.

U statusu se ističu teška pretilost, ITM je 42,1. U razdoblju od srpnja 2009. godine do studenoga 2011. godine prosječna koncentracija Ca bila je 2,05 mmol/L, a najviša 2,27 mmol/L. Prosječna koncentracija P bila je 1,68 mmol/L s ekscresnim povišenjem od 2,65 mmol/L. Prosječna koncentracija iPTH iznosi 12,8 pmol/L, a najviša 21,1 pmol/L. AF je u fiziološkim granicama. Na početku liječenja HD-om serumski albumin iznosio je 38,6 g/L, a polovicom studenoga 2011. godine 31,1 g/L. U svibnju 2010. kalcijski vezač P zamijenjen je nekalcijskim (sevelamer), ali ih bolesnica nije redovito uzimala zbog gastričnih tegoba. U veljači 2011. započeto je liječenje niskom dozom kalcitriola jer je PTH dosegao trostruko povišenje gornje granične vrijednosti zdravih osoba.

U srpnju 2011. bolesnica je osjetila bol u lateralnoj strani lijeve potkoljenice. Nije se ublažavala primjenom analgetika (paracetamola, tramadola) ili nesteroidnih antireumatika. Liječenje boli gabapentinom bolesnica je odbila zbog neželjenih učinaka na stanje svijesti. Početno se pipala nepravilna, bolna potkožna induracija, a potom se razvio i nepravilno oblikovan, zagasito-crvenkasti plak. Obojeni dopler arterija obih nogu pokazao je difuzne aterosklerotske promjene blažeg stupnja. Tijekom nekoliko tjedana bolni se egzantem proširio na više mjesta obih potkoljenica. Na mjestu primarnog eritematoznog plaka nastaje ulceracija. Na desnoj potkoljenici razvija se nepravilna eshara veličine 11 x 6 cm. Sredinom listopada 2011. na donjim dijelovima trbušne stijenke, obostrano ingvinalno i desno mezogastrično

nastaju bolne nepravilne induracije potkožja, potom crvenkasto-ljubičasti nepravilni plakovi. Citološki se opisuje nekroza masnog tkiva, a CT prikazuje nespecifičan nalaz »zamućenoga« potkožnog masnog tkiva. Na mjestima bolnih eritema i induracija potkožja nastaju nepravilne, napredujuće ulceracije. Iz sekreta je najčešće izoliran zlatni stafilocok, a od gram-negativnih bakterija pseudomonas eruginoza i klepsijela pneumonije (slika 1., slika 2.)

Ulceracije na trbušnoj stijenci raspoređene su u obliku vojničkog pojasa rimskih legionara (cingulum militaris). Torpidne ulceracije nastale su na mjestima supkutanog injiciranja inzulina, okružene su zagasitocrvenim eritemom ispod kojeg se u potkožju i rubno palpira bolna induracija.

Obustavljeno je liječenje varfarinom i započeto antiagregacijsko liječenje. Bolesnica je svakodnevno pod nadzorom patronažne sestre koja dezinficira rane nealkoholnim otopinama, jodnom otopinom, 20%-tnim NaCl u gelu i previja hidrokolooidnim oblozima. Infekcija rana ne sanira ciljanom primjenom antibiotika. U travnju 2012. učinjena je amputacija desne potkoljenice zbog vlažne gangrene. U kolovozu bolesnica umire pod slikom ponavljane sepsе.

Prikaz bolesnice 2

U listopadu 1999. godine bolesnica u dobi od 43 godine započela je nadomjesno liječenje HD-om zbog KBB-a uzrokovanog obostranim vezikoureteralnim refluksom. ITM je 25. U studenome 2006. učinjena je suptotalna paratiroidektomija zbog sekundarnog hiperparatiroidizma. Koncentracija iPTH prije operacije dosegla je 137,6 pmol/L, a PHD nalaz paratiroidnih žlijezda potvrdio je nodularnu hiperplaziju. U studenome 2007. trajno je objavljena s transplantata-



Slika 1. Crveni plak na natkoljenici i glutealno ulcerirani plak sa znacima sekundarne infekcije.

Figure 1. Red plaque on the thigh and ulcerated plaque with secondary infection on the buttock.



Slika 2. Inficirane ulceracije trbušne stijenke obrubljene eritemom (cingulum militaris).

Figure 2. Infected ulcerations of the abdominal wall surrounded with the erythema (cingulum militaris).

cijske liste zbog napredujuće ateroskleroze. Godine 2008. započeto je liječenje varfarinom zbog atrijalne fibrilacije. Polovicom 2010. zabilježen je porast koncentracije iPTH do 88,7, pmol/L a scintigrafijom Tc99mibi (SPECT-CT) nađena je ektopična PTŽ smještena između luka aorte i lijeve brahiocefalične vene. U travnju 2010. učinjena je endarterektomija desne zajedničke femoralne arterije (ZFA), PTA desne poplitealne arterije i patch plastika desne ZFA. U lipnju 2010. poslijeoperacijski je nalaz uredan, arterijske pulzacije pipaju se na oba stopala, nema ishemijskih trofičkih promjena kože.

Krajem srpnja bolesnica je počela osjećati palpatornu bol u središnjem, medijalnom dijelu lijeve potkoljenice. Najprije se pipalo potkožno otvrdnuće, a potom je nastajao nepravilan, lividan, retikularno oblikovan egzantem koji tijekom nekoliko dana ulcerirao. Slične promjene nastale su potom i na desnoj potkoljenici (slika 3.).

Bolesnica trpi iscrpljujuću bol i torpidnost ulceracija usprkos svakodnevnomu lokalnom liječenju. Paracetamol i infuzija diklofenaka djelomično ublažavaju bol, a tramadol



Slika 3. Na desnoj potkoljenici ljubičasta pjega u obliku livedo reticularis a na lijevoj potkoljenici napredujuća ulceracija obrubljena purpurnim eritemom.

Figure 3. On the right lower leg violaceous mottle in form of livedo reticularis and on the left lower leg advancing ulcer surrounded by purple erythema.



Slika 4. Cijeljenje eflorescencija nakon 5 mjeseci liječenja sinakalcetom i ostalim postupcima.

Figure 4. Healing of the eflorescences after five months of therapy with cinacalcet and other measures.

nedostavno. Uz lokalno liječenje ulceracija bolesnica uzima nekalcijski vezač P, dijalizira se otopinom niske koncentracije Ca, umjesto HD-a nadomjesno se liječenje provodi olHDF-om, umjesto kalcitriola ordiniran je kalcitriol. Obustavljeno je liječenje varfarinom i započeta je antiagregacija acetilsalicilnom kiselinom. Od rujna do prosinca ordinira se peroralno olendronatna kiselina u tjednoj dozi od 35 mg. U prosincu 2012. iPTH iznosi 119 pmol/L, a serumski Ca 2,20 mmol/L, koncentracija P je stabilno u granicama ciljanih vrijednosti, prosječno 1,40 mmol/L. Ulceracije potkoljenica napreduju.

U prosincu 2012. obustavljena je primjena bifosfonata i započelo je liječenje sinekalcetom u dozi od 60 mg 3x na tjedan. U veljači 2013. iPTH iznosi 41,5 pmol/L, a ulceracije potkoljenica saniraju se tijekom 5 mjeseci primjene sinekalceta. U liječenju rana nakon saniranja infekcije upotrijebljen je i karbonilirani hemoglobin. Zaostaju svijetle ožiljne promjene kože uz potpuni prestanak boli. Do prosinca 2013. nije bilo recidiva bolesti (slika 4.).

Epidemiologija

Prevalencija KUA-e u bolesnika liječenih dijalizom jest 4,1%⁵ do 0,5%.⁶ U japanskoj studiji u desetogodišnjem razdoblju anketirano je 3760 dijaliznih centara. Podaci su prikupljeni iz 1838 (48,3%) centara. U 151 centru liječeno je 248 bolesnika s kalcifikacijom. Prevalencija je bila manja od 3 oboljela na 10.000 dijaliziranih na godinu. Kod većine rijetkih bolesti vjerodostojnost podataka o pojavnosti i učestalosti bolesti ovisna je o suradljivosti i kliničkom iskustvu liječnika. Slične epidemiološke podatke bilježe i njemački nefrolozi koji vode registar putem interneta. Evidentira se oko 35 bolesnika na godinu.⁷

Patofiziologija

Postoje dokazi da je sindrom KUA-e poremećaj ravnoteže u funkciji lokalnih i sustavnih proteina koji induciraju ili inhibiraju procese kalcificiranja stijenki krvožilja. U oboljelih u stanicama glatkih mišića arterija i stanicama kože povećana je prisutnost osteopontina i koštanoga morfogenetskog proteina 4, a oba potiču proces kalcificiranja. Glatke mišićne stanice transformiraju se u stanice slične osteoplastima i sadržavaju proteine poput osteokalcina, koštanog sijaloproteina, kolagena tipa I. Istodobno se smanjuje stvaranje inhibitora kalcifikacije poput fetuina A i osteoprotegerina.⁸ Osobitu važnost ima matriks Gla protein (MGP). MGP nastaje u stanicama glatkoga mišićnog sloja arterija i hondrocitima. Za njegovo aktiviranje nužna je γ -karboksilacija ovisna o vitaminu K. Na eksperimentalnome životinjskome modelu pojačano kalcificiranje može nastati primjenom varfarina i drugih antagonista vitamina K koji inhibiraju γ -karboksilaciju.⁹ Povećano je odlaganje izvanstaničnog MGP-a i remodeliranje potkožnog tkiva u rubnim područjima koja okružuju zone kalcificiranja i ulceriranja.¹⁰ Manjak magnezija i pirofosfata u stanicama endotela i glatkomišićnog sloja potiče aktiviranje slobodnih kisikovih radikala, remeti funkciju endotela te potiče hiperplaziju intime i protrombotske procese, nepoželjnu apoptozu i kalcificiranje. Sustavni čimbenici koji stimuliraju ove procese jesu hiperfosfatemija, povišeni PTH, hiperkalcemija, povišena koncentracija homocisteina i drugi čimbenici. KUA je najvjerojatnije zbroj udruženog djelovanja patofizioloških procesa.¹¹ Složeni poremećaji na razini stanice uzrokuju medisklerozu srednje velikih arterija kakva se opaža u KBB-u i patološke promjene koje zaprečavaju arterijski

protok krvi, a sastoje se od fibroze i kalcifikacija intime arteriola i malih arterija. Zahvaćenost intimalnog sloja arterija obilježje je KUA-e. Ozljede i disfunkcija endotela, nastanak tromba uzrokuje infarciranje tkiva koje opažamo kao brzo napredujuće, bolne promjene potkožja i kože.¹²

Klinička slika

Razlikujemo proksimalni tip kalcifikacije pri čemu se patološke promjene pojavljuju iznad koljena i distalni tip promjena kože i potkožja koje se zadrže na potkoljenicama.¹³ Patološke promjene, osim kože i potkožja, rijetko zahvaćaju visceralne organe uključujući pluća, gušteraču i srce.^{14,15} Većina bolesnika u kojih se razvije KUA ima KBB ili provodi nadomjesno liječenje dijalizom. Katkad mogu imati funkcionalan alotransplantat.

Simptomi i znakovi razvijaju se naglo i brzo napreduju. Najprije se pojavljuju bolne, ograničene induracije potkožja, a brzo potom ljubičaste ili zagasitocrvene mrežolike pjege slične egzantemu tipa livedo reticularis. Egzantem može početno biti u obliku zagasitocrvenog plaka. Ubrzo slijede ulceracije koje su posljedica ishemijske nekroze tkiva. Napredujuće tromboziranje izaziva nekrotične ulceracije u obliku eshare koje zauzimaju veća, nepravilno oblikovana područja. Ulceracije mogu napredovati u dubinu tkiva ispod fascija te postaju izrazito osjetljive na infekciju koja često uzrokuje sepsu. U literaturi se navodi smrtnost od 70 do 76%.¹⁶ Može se razviti ishemijska miopatija ramenog pojasa i nadlaktica koju bolesnik opisuje kao bolnu mišićnu slabost.¹⁷ Za razliku od obliterirajuće ateroskleroze, bolesnici s KUA-om imaju dobro opipljive periferne arterijske pulzacije, kožne su promjene obostrane, višestruke, mogu biti zahvaćene ruke, trbušna stijenka, genitalije i prsni koš.¹⁸

Nema specifičnih laboratorijskih testova koji potvrđuju dijagnozu KUA-e, ali je jasna udruženost s nizom rizičnih čimbenika. Izdvajaju se sekundarni hiperparatiroidizam,¹⁹ hiperfosfatemija, ženski spol,²⁰ prekomjerna tjelesna masa,²¹ šećerna bolest, bolesti jetre, hipoalbuminemija, stanja hiperkoagulabilnosti poput nedostatka C i S-proteina,^{22,23} liječenje varfarinom,² kortikosteroidima,³ kalcijemskim vezačima fosfora, visokim dozama vitamina D, parenteralnim pripravcima željezo-dekstrana, traumatskim ozljedama mekih tkiva i drugim uzročnim činiteljima. Biopsija kože i patohistološka dijagnoza imaju potvrdno značenje u dijagnostičkom postupku.²⁴ Nužno je brižno indiciranje jer trauma tkiva potiče širenje područja nekroze ili težine infekcije. Dijabetični bolesnici s proksimalnim tipom kalcifikacije često imaju ulceracije na mjestima davanja inzulinskih injekcija u donjim dijelovima trbušne stijenke poput lezija prikazanih u naše bolesnice.

Uzorak tkiva boji se srebrnim nitratom (po Kossu) ili alizarinskim crvenilom radi jasnijeg prikaza kalcificiranosti pojedinih slojeva arterija. Karakterističan su nalaz kalcifikacije medije malih arterija i arteriola, proliferacija intimalnog sloja s kalcifikacijama, endovaskularna fibroza i tromboza malih krvnih žila. Često se opisuju nekroza potkožnoga masnog tkiva i panikulitisa.²⁵ Hayashi dijagnozu KUA-e u bolesnika s KBB-om temelji na egzaktim kliničkim znakovima i »pročišćenim«, reduciranim patohistološkim kriterijima koji osnažuju specifičnost nalaza.²⁶ Dijagnozu KUA-e potvrđuje prisutnost triju kliničkih kriterija: a) nadomjesno liječenje dijalizom ili KBB s glomerularnom filtracijom manjom od 15 mL/min/1,73 m², b) prisutnost najmanje dviju nelječivih ulceracija praćenih bolnom purpustom, c) bolne i nelječive ulceracije trupa, udova ili penisa praćene bolnom purpustom. Ako su izražena samo dva kri-

terija, dijagnozu valja potvrditi biopsijom kože i potkožja. Patohistološka dijagnoza biopata pokazuje kalcifikacije tunike medije i unutarnje elastične membrane arteriola kože i potkožnoga masnog tkiva. Vidljive su i koncentrične stenozе uzrokovane hiperplazijom intimalnog sloja. Diferencijalno, nekroza uzrokovana varfarinom obično uzrokuje nastanak fibrinskih tromba i intersticijsko krvarenje.

Diferencijalnodijagnostički treba isključiti: dijabetičku gangrenu, nekrozu kože uzrokovanu varfarinom, HIT, kolesterolsku emboliju, nespecifični celulitis, krioglobulinemiju, antifosfolipidni sindrom, nefrogenernu sistemsku fibrozu, termičku ozljedu uz senzomotornu polineuropatiju u dijabetičnih bolesnika, bolesti vena sa stazom, uznapredovalu aterosklerozu s ishemijom perifernih tkiva i ostalo.

Liječenje

U literaturi nema jedinstvenog stajališta o optimalnom liječenju KUA-e, ali je uočljiva strategija višestruke terapijske intervencije.^{27,28}

Dobra praksa nalaže poduzimanje svih raspoloživih mjera s ciljem normaliziranja metabolizma P i Ca.²⁹ Intenzivira se postupak dijalize i rabi dijalizna otopina s niskom koncentracijom Ca (1,0 – 1,50 mmol/L). Uz dijelu s ograničenim unosom P propisuju se nekalcijemski vezači P. Ovisno o razini PTH, koja ne mora nužno biti visoka, smanjuje se doza vitamina D i ordiniraju se selektivni oblici aktivnog vitamina D. U bolesnika sa slikom sekundarnog hiperparatiroidizma s nodularnom hiperplazijom i znakovima povećane koštane razgradnje, paratiroidektomija može imati karakter žurnog postupka.³⁰ Kalcimimetici koji s aktivnim oblicima vitamina D i nekalcijemskim vezačima P uspješno liječe sekundarni hiperparatiroidizam imaju sve važniju ulogu u liječenju KUA-e. Sve je više literaturnih prikaza koji opisuju uspješno liječenje KUA-e kalcimimeticima.^{31,32,33} Slično je iskustvo uspješno liječenje naše druge bolesnice kod koje je primijenjen sinacalcet. Iznimno je važno obustavljanje liječenja varfarinom te ovisno o snazi indikacije za antikoagulaciju primijeniti heparin. Preporučuje se izostavljanje ili snižavanje doze pripravaka željezo-dekstrana.

U nizu kliničkih izvješća opisuje se učinkovito liječenje natrijskim tiosulfatom (NTS) koji je izvorno indiciran kao antidot pri otrovanju cijanidima.^{20,34-37} Njegov se učinak ostvaruje, najvjerojatnije, stvaranjem kompleksa kalcijemskog tiosulfata, a ima i svojstva antioksidansa. Dozira se 25 g NTS-a otopljenog u 100 mL fiziološke otopine i daje infuzijom 3x na tjedan u posljednjem satu dijalize. Postupak se provodi kontinuirano do cjelovite sanacije ulceroznih promjena kože. S obzirom na to da se NTS odstranjuje dijalizom, neki kliničari zagovaraju davanje infuzija poslije HD-a.

Bifosfonati usporavaju osteoklastičku aktivnost, resorpciju kosti i izvankoštano deponiranje kalcijemskih i fosfatnih kristala. Premda pojedinačni prikazi uspješnog liječenja bifosfonatima upućuju na mogućnost primjene lijekova ove skupine, treba biti krajnje oprezan u KBB-u jer je moguće nastajanje adinamične bolesti kosti.^{38,39}

S obzirom na to da zaštitni učinak matriksnog GLA proteina ovisi o karboksilaciji koju potiče vitamin K, mogući su istodobno obustavljanje varfarina i primjena vitamina K.⁴⁰

U retrospektivnoj seriji od 9 bolesnika liječenih visokotlačnom oksigenacijom kod 8 je opisano saniranje ulceracija. Preporučuje se ciklička hiperbarična terapija od 2,5 atm tijekom 90 minuta svakodnevno.^{41,42} Liječenje u barokomori nije dostupno svim bolesnicima pa se O₂ može davati oronazalnom maskom.

Neizostavni postupak liječenja atipičnih, kroničnih rana u kalcifiksaciji jest suradnja s kirurzima. Inficirane ulceracije uzrok su ponavljane sepse i letalnog ishoda. Lokalno se primjenjuju neiritirajući dezinficijensi, hidrokloridi, alginati te u pravilu empirijski i ciljano antibiotici. Razumno je očekivati uspješnije cijeljenje ulceracija primjenom karbniliranog hemoglobina. Uvjet za primjenu ovog inovativnog lijeka jest prethodna sanacija infekcije. Radikalne kirurške nekroktomije »duboko u zdravom tkivo mogu pridonijeti povećanju ulcerozne površine i usporavanju zarašćivanja. Istodobno su pažljivo odstranjivanje nekrotičnih dijelova rane i učestalije kontrole postupak bez kojeg nije moguće liječenje, često i preživljavanje oboljelih.⁴³

Djelomično ublažavanje boli u floridnoj fazi bolesti postigli smo peroralnom primjenom paracetamola i sporom infuzijom diklofenaka u bolesnice s distalnim tipom KUA-e. Bol je prestala sanacijom kožnih promjena na potkoljenicama.

Zaključak

KUA je rijetka, ali životno visokorizična komplikacija, obično prisutna u bolesnika s KBB-om u završnom zatajenju. Dijagnosticiranje poremećaja u ranoj fazi razvitka moguće je jer su prvi znakovi uznemirujuća bol i karakteristične promjene kože. Višestruki, interdisciplinarni pristup liječenju povećava vjerojatnost izlječenja, što potvrđuju pojedinačni prikazi ili male serije bolesnika u literaturi. U naše bolesnice s uspješnim ishodom liječenja kliničko poboljšanje nastupilo je nakon primjene sinakalceta.

LITERATURA

- Pavlović D. Pathological calcification in patients with chronic renal failure. *Acta Med Croat* 2003;57:77–82.
- Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D i sur. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:324–32.
- Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix J. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systemic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1139–43.
- Siley H, Grasso G, Dieudonne J. On the role of adjuvants in calciphylaxis. *Rev Allergy* 1961;15:461–5.
- Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y i sur. For the Japanese Calciphylaxis Study Group. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1580–4.
- Angelis M, Wong LL, Myers SA i sur. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997;122:1083–9.
- Ketteler M, Biggar PH, Brandenburg VN i sur. Epidemiology, pathophysiology and therapy of calciphylaxis. *Dtsch Arztebl* 2007;104:3481–5.
- Griethe W, Schmitt R, Jurgensen JS, Bachmann S, Eckardt KU, Schindler R. Bone morphogenic protein-4 expression in vascular lesions of calciphylaxis. *J Nephrol* 2003;16:728–32.
- Schurtgers LJ, Spronk HM, Sout B i sur. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007;109:2823–31.
- Brandenburg VM, Kramann R, Specht P i sur. Calciphylaxis in CKD and beyond. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1314–8.
- Sowers KM, Hayden M. Calcific uremic arteriopathy. Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2010;32:109–21.
- Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:458–71.
- Rogers NM, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:629–34.
- Soni S, Leslie WD. Bone scan in metastatic calcification from calciphylaxis. *Clin Nucl Med* 2008;33:502–4.
- Matsuo T, Tsukamoto Y, Tamura M i sur. Acute respiratory failure due to »pulmonary calciphylaxis« in a maintenance hemodialysis patient. *Nephron* 2001;87:75–9.
- Karpman E, Das S, Kurzrock EA. Penile calciphylaxis: analysis of risk factors and mortality. *J Urol* 2003;169:2206–9.
- Edelstein CL, Wickham MK, Kirby PA. Systemic calciphylaxis presenting as a painful, proximal myopathy. *Postgrad Med J* 1992;68:209–11.
- Fischer AH, Morris DJ. Pathogenesis of calciphylaxis: study of three cases with literature review. *Hum Pathol* 1995;26:1055–64.
- Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE i sur. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001;130:645–50.
- Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D i sur. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1162–70.
- Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA i sur. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin (»calciphylaxis«) in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:588–97.
- Rostaing L, Feki S, Delisle MB i sur. Calciphylaxis in a chronic hemodialysis patient with protein S deficiency. *Am J Nephrol* 1995;15:524–7.
- Mehta RL, Scott G, Sloan JA i sur. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* 1990;88:252–7.
- Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002;61:2210–7.
- Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciphylaxis. An underrecognized clinicopathological entity. *Am J Clin Pathol* 2000;113:280–7.
- Hayashi M. Calciphylaxis: diagnosis and clinical features. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:498–503.
- Brandenburg VM, Schmitz S, Floege J, i sur. Calciphylaxis. A call for interdisciplinary cooperation. *Hautarzt* 2011;62:452–8.
- Amin N, Gonzales E, Lieber M, Salusky IB, Zaritsky JJ. Successful treatment of calcific uremic arteriopathy in pediatric dialysis patient. *Pediatr Nephrol* 2010;25:357–62.
- Kyritsis I, Gombou A, Griveas I, Agroyannis I, Retsa K, Agroyannis B. Combination of sodium thiosulfate, cinacalcet and paricalcitol in the treatment of calciphylaxis with hyperparathyroidism. *Int J Artif Organs* 2008;31:742–4.
- Pavlović D, Brzac HT. Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism: Still a challenge for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:45–6.
- Don BR, Chin AI. A strategy for the treatment of calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) employing a combination of therapies. *Clin Nephrol* 2003;59:463–70.
- Mohammed IA, Sekar V, Buktana AJ, Mitra S, Hutchison AJ. Proximal calciphylaxis Treated with calcimimetic »Cinacalcet«. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:387–9.
- Robinson MR, Augustine JJ, Korman NJ. Cinacalcet for treatment of calciphylaxis. *Arch Dermatol* 2007;143:152–4.
- Cicone JS, Petronis JB, Embert CD i sur. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1104–8.
- Araya CE, Fennell RS, Neiberger RE, Dharnidharka R. Sodium thiosulfate treatment for calcific uremic arteriopathy in children and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1161–6.
- Guerra G, Shah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid: case report. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1260–2.
- O'Neill WC, Hardcastle KI. The chemistry of thiosulfate and vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:521–6.
- Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T i sur. Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* 2006;48:151–4.
- Torregrosa JV, Duran CE, Barros X i sur. Successful treatment of calcific uremic arteriopathy with bisphosphonates. *Nefrologia* 2012;32:329–34.
- Berkner KL, Runge KW. The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2004;2:2118–32.
- Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriopathy: a case series. *J Nephrol* 2002;15:676–80.
- Vassa N, Twardowski N, Campbell J. Hyperbaric oxygen therapy in calciphylaxis-induced skin necrosis in a peritoneal dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1994;23:878–81.
- Weenig RH, Sewell LD, Davis MD i sur. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:569–79.