

Jak vyřešit kalcifylaxi? Deset tipů z Bostonu

Chewcharat A, Nigwekar SU. Ten tips on how to deal with calciphylaxis patients.
Clin Kidney J 2025;18:sfaf098.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronické selhání ledvin – kalcifikace cév – kalcifylaxe – kožní nekrózy – thiosulfát sodný – warfarin

Kalcifylaxe (CUA, kalcifikující uremická arteriolopatie) je devastující onemocnění postihující dominantně podkožní tkáň a kůži, vzácně však i některé vnitřní orgány. Postihuje především nefrologické (zejména dialyzované) pacienty. Patogeneze CUA je komplexní, ale v pozadí je vždy porucha fosfokalciového metabolismu, což vysvětluje, proč se vyskytuje zejména při selhání ledvin.

Literatura na toto téma je již poměrně bohatá. Databáze PubMed vrací více než 1 800 citací po zadání klíčového slova „calciphylaxis“ a dotazu na thiosulfát sodný aktuálně celkem 338 citací. Mortalita však zůstává nadále velmi vysoká. Citovaná práce uvádí dokonce stoupající výskyt a mortalitu 36 %.

I přes rozvoj poznatků a zkušeností má zvládnutí CUA stále mnoho úskalí. To je podmíněno i velmi heterogenní pleiádou příčin, jež působí v různých časových sekvencích a souvislostech.^{1,2} Jednotný doporučený postup nelze poskytnout, byť některé pracovní skupiny uveřejnily své úspěšné (či méně úspěšné) konkrétní zkušenosti.³⁻⁶ Strukturované a návodné texty expertů tedy nadále zůstávají velmi důležité.

Komentovaný článek přináší deset důležitých bodů (tipů), které jsou pro diagnostiku i prevenci CUA velmi důležité, vlastně zásadní, i když nikoliv zcela vyčerpávající. Vzhledem k závažnosti problematiky zde tyto body představujeme a níže doplníme komentářem.

1. *Pacienti s pokročilým chronickým onemocněním či již selháním ledvin s bolestivými podkožními a kožními lézemi mají být vždy vyšetřeni pro suspekci na kalcifylaxi.*

Kalcifylaxe se vstupně manifestuje zatvrdnutím podkoží, změnami charakteru livedo reticularis a rychle vznikajícími a šířícími se bolestivými podkožními a kožními nekrózami. Postiženy jsou dominantně centrální oblasti těla. Kromě poruchy minerálového a kostního metabolismu

včetně hyperparatyreózy⁷ se k prokázaným predisponujícím momentům řadí warfarin, popsána je i souvislost s přípravky obsahujícími železo.⁸ Rizikový fenotyp představuje obezita spojená s proteinovou malnutricí a zánětem, zejména u diabetiků. Vztah k vitamínu D je dvojitý – rizikové jsou jeho vysoké i velmi nízké hodnoty.

2. *Pokud je klinický obraz vizuálně typický, kožní biopsie není nutná.*

Typická kalcifylaxe má vzhled černé hluboké podkožní a kožní nekrózy, často vícečetné a rozsáhlé. Lékař se zkušeností s CUA tuto diagnózu rozpozná klinicky a panuje většinový souhlas, že diagnostická biopsie není nutná.^{1,2} Je totiž spojena s rizikem nehojení a dalšího šíření lézí. Biopsie je indikována jen při skutečně nejasném obraze. Preferujeme provedení z okrajové oblasti, nikoliv přímo z postiženého místa. Naopak periferní lokalizace je jednou z kontraindikací biopsie. Typický histologický obraz zahrnuje fibrointimální hyperplazii v mikrocirkulaci, kalcifikaci cévní stěny až do periferie, kalciová depozita a kompletní trombotický uzávěr arteriol i venul.

3. *Pro odlišení od jiných kožních lézí je důležité, že jsou ložiska dominantně lokalizována v oblastech s podkožním tukem (stehenní oblast, hýždě, břicho; ale i oblast bérců).*

Ložiska CUA primárně postihují podkožní tukovou tkáň, neboť ta je méně prokrvená a nekróza při uzávěru mikrocirkulace vzniká snadno. Na dolních končetinách mohou být ložiska dokonce i cirkulární. Naopak při ischemii a gangréně v periférii zvažujeme spíše ischemickou chorobu tepen dolních končetin. Vzácně se setkáváme i s lokalizací orgánovou (například tuková tkáň prsní žlázy).

Pro diferenciální diagnostiku je důležité, že CUA nemá nikdy charakter vaskulitidy, resp. nemá palpovatelnou

purpuru.^{1,2} Periferní tepenná pulzace bývá u CUA zachována, i když obligatorním nálezem je mediokalcinóza. Tu ukáže doprovodný nativní rtg snímek postižené oblasti. I když stále je kolem CUA mnoho patogenetických nejasností, určitá nepřímá genetická predispozice je pravděpodobná.

4. *Specifické zobrazovací metody, jako například kostní scintigrafie, nepatří mezi doporučené postupy.*

Zdůvodněním je, že kalcifylaxe nepostihuje kostní tkáň, ale měkkotkáňové oblasti (tuk a podkoží). Autoři navíc doplňují, že interpretace nálezů kostní scintigrafie je sama o sobě obtížná.

5. *Přístup ke kalcifylaxi musí být komplexní a multidisciplinární.*

Pro úspěch léčby pacientů s CUA je skutečně důležitá nejen znalost problematiky, ale i mezioborová spolupráce. Text uvádí zapojení nefrologů, dermatologů, plastických chirurgů, nutricionistů, anesteziologů zaměřených na léčbu bolesti, ošetrovatelského týmu pro hojení ran a dalších specialistů. Pacienti mají latentní či zjevnou malnutrici, doporučený obsah proteinů je 1,2 kg/tělesné hmotnosti denně, samozřejmě se sníženým příjmem fosforu. Kalcifylaxe je extrémně bolestivá a analgetická léčba běžně vyžaduje použití opiátů. Je zmiňováno i zapojení paliativního týmu, neboť ne vždy je léčba úspěšná.

6. *Důležitou součástí péče o pacienty s kalcifylaxi je korekce kostní a minerálové poruchy (CKD-MBD).*

Vstupní kontrola sérových koncentrací vápníku, fosforu a parathormonu je zcela zásadní. Při hyperfosfatemii jsou pochopitelně preferovány nekalciové vazáče fosfátů v zažívacím traktu, neboť přívod kalcia zhoršuje cévní kalcifikace, které jsou podkladem CUA. Často je v pozadí CUA hyperparatyreóza, obvykle sekundární.^{1,2,5-7} Komentovaný text uvádí doporučenou cílovou koncentraci parathormonu (PTH) v rozmezí 150–300 pg/ml (orientačně 15–30 pmol/l) a při vyšších hodnotách doporučuje kalcimimetika nebo paratyreoidektomii, bez preference jedné z těchto možností. Podkladem pro toto znění je *post hoc* analýza studie EVOLVE, kdy při léčbě kalcimimetikem v intervenované větvi byl výskyt kalcifylaxe významně nižší.⁸ V textu je zdůrazněna i obava, která se opírá o (dřívější) vysoké zastoupení hypoparatyreózy při kalcifylaxi a upozorňuje na nebezpečí adynamické kostní poruchy při hypoparatyreóze.⁹

7. *Dialyzační léčba pacientů s CUA a selháním ledvin má splňovat standardní kritéria adekvátnosti.*

Dialyzační léčba se má řídit obvyklými pravidly a požadavky na adekvátnost, resp. nejsou definovány žádné odlišné postupy. Na druhou stranu dialyzační procedury jsou součástí nutné korekce fosfokalciového metabolismu,

kdy významně přispívají k nutné korekci hyperfosfatemie. Eliminace fosfátů je dána především faktorem času (délka, ale i frekvence dialýz). Dialyzační roztok má dle autorů komentovaného článku z obavy před hyperkalcemií obsahovat 1,25 mmol/l difuzibilního vápníku. Volba mezi hemodialýzou a hemodiafiltrací není rozhodující a CUA sama o sobě není indikací k převedení z peritoneální dialýzy na mimotělní metody. Silně nežádoucí je postdialyzační alkalóza, která zejména v uremickém prostředí potencuje kalcifikační cévní proces.¹⁰

8. *Léčba warfarinem, pokud je zavedena, musí být ukončena.*

Warfarin kompetuje s rolí vitamínu K v syntéze určitých proteinů v játrech. Antikoagulační efekt spočívá ve významném snížení syntézy plazmatických koagulačních faktorů. Současně však je blokována jaterní syntéza tzv. matrix-GLA proteinu, který je velmi potentním inhibitorem cévních kalcifikací. Souvislost mezi léčbou warfarinem a rizikem kalcifylaxe je dnes jasně doložena a podávání warfarinu je nutno okamžitě přerušit a již se k němu nevracet.^{2,5,6,11,12}

9. *Autoři navrhuji časově omezenou zkoumou léčbu thiosulfátem sodným.*

Thiosulfát sodný (STS, sodium thiosulfát) snižuje intravaskulární i extravaskulární kalcifikační proces mechanismem chelace solí vápníku a tvorbou více rozpustné sloučeniny thiosulfátu a vápníku. Tím snižuje kalcifikační zátěž adipocytů i hladké cévní svaloviny. Další vlastností je snížení oxidačního stresu. V léčbě kalcifylaxe je zaveden od roku 2004. Doporučené dávky představují maximálně 25 gramů (250 ml 5% roztoku), zahajovací dávky jsou nižší. Literatura popisuje významný pozitivní efekt.^{2,5-13} Autoři komentované práce zmiňují i možné nežádoucí účinky – hypotenzi (při rychlém podání), metabolickou acidózu a hypokalcemii. Zřejmě z opatrnosti autoři navrhují vlastně jen krátkodobé zkusmé podávání, ačkoliv literární zkušenost takto opatrná není.

10. *Ve výzkumu jsou další nové terapeutické látky a postupy se slibnými předpoklady.*

Z inovativních možností, které jsou předmětem probíhajících či připravovaných klinických lékových hodnocení, autoři uvádějí spolu s literárními odkazy tyto studované možnosti: (i) hexasodium phytate (SNF472); (ii) hyperbarická komora; (iii) rheoferéza, (iv) inz-701 (pyrofosfát).

Hexasodium phytate je odvozený od myoinositolu. Má pracovní označení SNF472 a je potentním inhibitorem cévních kalcifylaxi. V preklinických studiích byla doložena vazba na hydroxyapatit a prevenci tvorby a růstu hydroxyapatitových krystalů *ex vivo*. Bezpečnost a potenciální účinek u hemodialyzovaných pacientů již doložily studie fáze 1 i 2 a byly publikovány i výsledky placebem kontrolo-

vané jednorodné studie fáze 3, kdy účinná látka významně snížila progresi kalcifikace koronárních cév i srdečních chlopní. Další studie ukázaly efekt až při *post hoc* analýzách a celkově je zřejmé, že k definitivnímu ověření jsou nutné další studie, včetně alternativních cest podání léku.

Hyperbarická komora zvyšuje oxygenaci tkání, čímž zvyšuje potenciál pro hojení ran. Kazuistická sdělení dokládají snížení výskytu infekcí i zmírnění bolestí a příznivý účinek na hojení, pokud ovšem je tato léčba zahájena časně. Znamou překážkou rozšíření této metody jsou logistické a další technické problémy.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Kalcifylaxe je závažná a natolik komplikovaná, že každá zkušenost a každá dobrá rada jsou důležité. Autoři komentovaného článku mají s tématem velké osobní zkušenosti. Přesto je vhodné v komentáři některé body doplnit, například text o managementu kostní a minerálové choroby a o léčbě thiosulfátem, ale i jiná místa. Komentář opíráme o dlouholeté zkušenosti a vlastní výsledky s nižší než literárně uváděnou mortalitou.

Naše zkušenosti potvrzují, že je skutečně nutný multioborový tým, kde s nefrologem spolupracuje mimo jiné i endokrinolog, sonografista, specialista v oboru nukleární medicíny, radiolog, angiolog, intervenční vazografista, mikrobiolog, klinický biochemik, histopatolog, anesteziolog se zaměřením na léčbu bolesti a samozřejmě chirurg (v našem případě chirurgicky zaměřený lékař s odborností ORL). Nutné je i lůžkové zázemí, od akutní jednotky po následná lůžka, a ošetřovatelský tým erudovaný v hojení ran. Za významné považujeme i společná konzultační setkání.

V otázkách přístupu k souběžné hyperparatyreóze se od autorů lišíme. Po historických zkušenostech je náš přístup jednoznačně radikálnější, než uvádějí autoři. Pokud je kalcifylaxe spojena s hyperparatyreózou, považujeme chirurgickou paratyreoidektomii za nutnou, a to neodkladně.^{5,6} Poznamenáváme, že samotná koncentrace PTH v krvi není pro indikaci paratyreoidektomie rozhodující. Naopak důležitý je morfologický podklad, velikost tělísek. Detaily jsou již mimo rámec komentáře.

V diskusích o koncentracích difuzibilního kalcia v dialyzačním roztoku je třeba zvážit možnost další stimulace aktivity příštítných tělísek při podávání nízkokalciového roztoku, neboť během dialýzy ionizovaný podíl vápníku klesá (vlivem alkalizace při přestupu hydrogenukarbonátu z roztoku do organismu). I při

Rheoferéza je variantou aferézy umožňující odstranění vysokomolekulárních proteinů a prozánětlivých cytokinů, a tím snížení krevní viskozity a zlepšení tkáňové oxygenace. Jsou však doloženy pouze kazuistické zkušenosti.

Sloučenina INZ-701 je fúzní protein obsahující enzym ENPP1 (ektonukleotid pyrofosfát). Tento enzym je zodpovědný za tvorbu pyrofosfátů (PPi), které jsou velmi silným inhibítorem ektopických cévních kalcifikací a mají významnou roli v prevenci a léčbě cévních změn spojených s kalcifylaxí. Poznatky pro klinické uplatnění jsou v počátcích.

selhání ledvin platí, že pokles koncentrace ionizovaného vápníku v krvi klesá, byť jen o 1–2 %, okamžitě zvyšuje sekreci preformovaného PTH z buněk do cirkulace. Sami proto roztok s koncentrací difuzibilního vápníku 1,25 mmol/l rutinně nepoužíváme.

Na rozdíl od autorů a ve shodě s mnoha literárními zkušenostmi považujeme léčbu thiosulfátem za zásadní a nutnou.^{3,5,13} Nejde o terapeutický pokus, ale o zavedenou dlouhodobou a úspěšnou léčbu, která může trvat mnoho týdnů, ale i několik měsíců, pochopitelně s respektováním možného poklesu koncentrace vápníku v krvi. Připomeneme proto sice velmi vzácné, ale život ohrožující riziko metabolické acidózy.¹⁴

V bodě o zobrazovacích metodách autoři nedoporučují scintigrafii skeletu, což zní logicky. Nezmiňují však oblast zobrazovacích metod pro detekci příštítných tělísek. Zde jen připomeneme nutnost sonografického vyšetření již při vstupu pacienta, s doplněním scintigrafie (negativní scintigrafie však morfologicky podmíněnou hyperparatyreózu nevyklučuje) a poukazujeme na významný přínos magnetické rezonance v rukou experta. Po hyperparatyreóze je u pacientů s kalcifylaxí vždy nutno aktivně pátrat!

Ke zde nezmíněným, avšak v literatuře popsáním postupům léčby patří i bisfosfonáty a nově i vitamín K. Z hlediska prevence uvádíme, že významně rizikový je fenotyp dialyzované obézní ženy-diabetičky s latentní malnutricí, léčbou warfarinem, případně i hyperparatyreózou a (nepřiměřenou) léčbou vitamínem D. Sami zejména v těchto případech vitamín D a warfarin nikdy nekombinujeme.

Uzavíráme, že komentovaný výčet deseti témat s doporučením postupu a s doprovodným erudovaným komentářem je velmi cenný a článek rozhodně doporučujeme k přečtení.

LITERATURA

1. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66:133–146.
2. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med* 2018;378:1704–1714.
3. Gallo Marin B, Aghagholi G, Hu SL, et al. Calciphylaxis and Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis* 2023;81:232–239.
4. Harris C, Kiaii M, Lau W, et al. Multi-intervention management of calcific uremic arteriolopathy in 24 patients. *Clin Kidney J* 2018;11:704–709.
5. Krošlák O, Dusilová Sulková S, Šafránek R, et al. Od beznaděje k výsledkům: klinické zkušenosti a efektivní strategie při léčbě kalcifylaxe. *Clin Osteol* 2025;30:14–20.

6. Dusilová Sulková S, Horáček J, Vykoukalová E, et al. Parathyroidectomy in Hyperparathyroidism Associated Calciphylaxis in End-Stage Renal Disease Should be Prompt and Radical – a Case Report with Two Original Therapeutic Modifications and Successful Outcome. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2017;60:85–88.
7. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:952–961.
8. Floege J, Kubo Y, Floege A, et al. The effect of Cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:800–807.
9. Mawad HW, Sawaya BP, Sarin R, et al. Calcific uremic arteriopathy in association with low turnover uremic bone disease. *Clin Nephrol* 1999;52:160–166.
10. de Solis AJ, González-Pacheco FR, Deudero JJ, et al. Alkalinization potentiates vascular calcium deposition in an uremic milieu. *J Nephrol* 2009;22:647–653.
11. Portales-Castillo I, Kroshinsky D, Malhotra CK, et al. Calciphylaxis as a drug induced adverse event. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:29–35.
12. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-Dependent Carboxylation of Matrix Gla Protein Influences the Risk of Calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1717–1722.
13. Wen W, Portales-Castillo I, Seethapathy R, et al. Intravenous sodium thiosulphate for calciphylaxis of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2310068.
14. Abdalla M, Faris ME, Saad E, et al. Profound metabolic acidosis in association with sodium thiosulfate therapy in a patient with calcific uremic arteriopathy: a case report and literature review. *CEN Case Rep* 2024;13:59–65.