

Kalcifikacija

Bienenfeld, Jaka Emanuel

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:428512>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Jaka Emanuel Bienenfeld

Kalcifilaksija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je izrađen u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenzija, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Nikoline Bašić Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021..

Popis i objašnjenje kratica

^{99m}Tc -MDP - tehnećij 99m-metil difosfonat

ABB - akutna bubrežna bolest

ALP - alkalna fosfataza

ATP - adenzin-trifosfat

BMI - indeks tjelesne mase od engl. *body-mass index*

BMP-2 - koštani morfogenetski protein 2 od engl. *bone morphogenetic proteine 2*

BMP-4 - koštani morfogenetski protein 4 od engl. *bone morphogenetic proteine 4*

CKD-MBD - poremećaj koštano-mineralnog metabolizma u kroničnoj bubrežnoj bolesti od engl. *chronic kidney disease - mineral and bone disorder*

c-MGP - karboksilirani matriksni Gla protein od engl. *carboxylated matrix Gla proteine*

CRP - C reaktivni protein

DM - šećerna bolest od lat. *diabetes mellitus*

eGFR - procijenjena brzina glomerularne filtracije od engl. *estimated glomerular filtration rate*

ESRD - završni stadij kronične bubrežne bolesti od engl. *end stage renal disease*

FGF-23 - čimbenik rasta fibroblasta 23 od engl. *fibroblast growth factor 23*

GUK - glukoza u krvi

HD - hemodijaliza

IL-1 β - interleukin 1 β

IL-6 - interleukin 6

KBB - kronična bubrežna bolest

KDOQI - inicijativa za kvalitetu ishoda u kroničnoj bubrežnoj bolesti od engl. *kidney disease outcomes quality initiative* -

LDL - lipoprotein niske gustoće od engl. *low density lipoprotein*

NPP1 - nukleotidna pirofosfataza/fosfodiesteraza 1 od engl. *nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1*

PD - peritonealna dijaliza

PTH - paratireoidni hormon

RTG - rentgen

Runx2 - transkripcijski faktor povezan sa runtom 2 od engl. *runt-related transcription factor 2*

SAD - Sjedinjene Američke Države

SHPT - sekundarna hiperparatireoza

ŠB - šećerna bolest

TcPO₂ - transkutani tlak kisika od engl. *transcutaneous oxygen pressure*

TNF- α - tumor-nekrotizirajući faktor α

tPA - tkivni aktivator plazminogena od engl. *tissue plasminogen activator*

UV - ultraljubičasto od engl. *ultraviolet*

VEGF -- vaskularni endotelni faktor rasta od engl. *vascular endothelial growth factor*

ZSKBB - završni stadij kronične bubrežne bolesi

Sadržaj

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD.....	1
4. POVIJEST.....	1
5. EPIDEMIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA.....	2
5.1 Incidencija, prevalencija, dob i spol oboljelih.....	2
5.2. Bubrežna bolest i kalcifilaksija.....	2
5.3. Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma.....	3
5.3.1. Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma u KBB-u.....	4
5.3.2. Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma i kalcifilaksija.....	5
5.4. Antagonisti vitamina K.....	6
5.5. Šećerna bolest i pretilost.....	6
5.6. Uloga kožne traume.....	7
5.7. Ostali mogući faktori rizika.....	8
5.8. Kalcifilaksija u pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom.....	8
6. PATOFIZIOLOGIJA.....	8
6.1. Transdiferencijacija glatkomišićnih stanica i nukleacija kristala kalcijevog apatita.....	9

6.2. Deficijencija fiziološkog mehanizma inhibicije kalcifikacije.....	10
6.2.1. Uloga c-MGP.....	11
6.2.2. Uloga fetuina-A.....	11
6.2.3. Uloga serumskog anorganskog pirofosfata.....	12
6.3. Uloga adipocita u patogenezi kalcifilaksije.....	12
7. PATOLOGIJA.....	13
8. KLINIČKA KLASIFIKACIJA KALCIFILAKSIJE.....	13
8.1. Centralna kalcifilaksija.....	14
8.2. Periferna kalcifilaksija.....	14
9. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA.....	14
9.1. Klinička slika.....	14
9.1.1. Diferencijalna dijagnoza kožnih lezija.....	15
9.2. Dijagnostička obrada pri sumnji na kalcifilaksiju.....	16
9.2.1. Laboratorijski nalazi.....	16
9.2.2. Metode slikovne dijagnostike.....	17
9.2.3. Biopsija.....	18
10. TERAPIJA.....	18
10.1. Zbrinjavanje rane.....	19

10.1.1. Kirurško zbrinjavanje rane.....	19
10.1.2. Terapija barokomorom.....	20
10.2. Kontrola boli.....	21
10.3. Korekcija poremećaja koštano-mineralnog metabolizma.....	21
10.4. Korekcija ostalih faktora rizika.....	22
10.5. Modalitet i doza dijalize.....	23
10.6. Natrijev tiosulfat i bisfosfonati.....	23
10.6.1. Natrijev tiosulfat.....	23
10.6.2. Bisfosfonati.....	24
10.7 Ostalo.....	24
11. ISHODI I PROGNOZA.....	25
12. ZAHVALE.....	27
13. LITERATURA.....	28
14. ŽIVOTOPIS.....	33

1. SAŽETAK

Naslov rada: Kalcifilaksija

Ime i prezime autora: Jaka Emanuel Bienenfeld

Kalcifilaksija je rijetka bolest karakterizirana kalcifikacijom, trombozom i okluzijom malih krvnih žila kože i potkožnog masnog tkiva te posljedičnom nekrozom i ulceracijom, koja sa sobom nosi visok morbiditet i mortalitet. Ona se najčešće pojavljuje u pacijenata sa ZSKBB-om, ali može se pojaviti i u pacijenata bez KBB-a. Faktori rizika za pojavu kalcifilaksije uključuju ženski spol, pretilost, ŠB, poremećaje koštano-mineralnog metabolizma, upotrebu vrafarina, opetovanu kožnu traumu, kao i druge. Patofiziologija nije u potpunosti jasna, ali vjerojatno uključuje sustavni disbalans između faktora koji potiču kalcifikaciju i onih koji ju inhibiraju pri čemu, posljedično, dolazi do transdiferencijacije vaskularnih glatkomišićnih stanica u osteohondrotski fenotip, odlaganja kalcija, tromboze i okluzije krvnih žila. S obzirom na rijetkost, široku diferencijalnu dijagnozu i odsustvo dijagnostičke pretrage za kalcifilaksiju, dijagnoza se teško postavlja te je u tom smislu najvažnija rano postavljena klinička suspekcija na kalcifilaksiju u bilo koje bolne kožne lezije u pacijenta sa KBB-om. Dijagnoza je uglavnom klinička, na temelju lokalnog nalaza te laboratorijskih i drugih znakova koji su konzistentni sa dijagnozom. U dvojbenim slučajevima moguće je učiniti biopsiju, koja je i dalje zlatni standard u potvrdi dijagnoze. Terapija kalcifilaksije je multimodalna te uključuje zbrinjavanje rane, kontrolu boli, modifikaciju faktora rizika, intenzifikaciju dijalize, određene lijekove i drugo. Prognoza je relativno loša, iako i ona pokazuje tendenciju poboljšanja u zadnjem desetljeću.

Ključne riječi: kalcifilaksija, kožni ulkusi, poremećaji metabolizma kalcija, kronična bubrežna bolest, dijaliza

2. SUMMARY

Title: Calciphylaxis

Author: Jaka Emanuel Bienenfeld

Calciphylaxis is a rare disorder characterised by vascular calcification, thrombosis and occlusion of the microvessels in the dermis and subcutaneous adipose tissue which results in necrosis and painful skin ulcerations with high morbidity, mortality and poor prognosis. It is usually seen in patients with ESRD, but can also occur in non-uremic patients. Risk factors for calciphylaxis include female sex, obesity, DM, bone-mineral metabolism disorders, warfarin use, repeated skin trauma etc.. Pathophysiology is incompletely understood but is thought of as a local, active, cell-mediated manifestation of a systemic dysregulation and imbalance of factors promoting vascular calcification on the one hand and those inhibiting it on the other, which leads to transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to osteochondrotic phenotype, calcium deposition, thrombosis and microvascular occlusion. Diagnosis is not easily made, especially at early stages, and differential diagnosis of any painful skin lesions in CKD patients should include calciphylaxis. There is no diagnostic test for calciphylaxis and the diagnosis rests upon the local skin findings and laboratory and other test results consistent with calciphylaxis. In uncertain cases biopsy still remains the gold standard for confirming the diagnosis. Treatment of calciphylaxis is multimodal and includes wound care, pain management, risk factor modification, dialysis intensification, certain pharmacological agents etc.. Prognosis is relatively poor but outcomes are improving.

Keywords: calciphylaxis, skin ulcers, calcium metabolism disorders, chronic kidney disease, dialysis

3. UVOD

Kalcifilaksija, poznata i kao kalcificirajuća uremična arteriolopatija, rijetka je bolest obilježena kalcifikacijom, trombozom i okluzijom malih krvnih žila kože i potkožnoga masnoga tkiva, što se očituje nekrozom mekih tkiva i pojavom bolnih ishemičnih ulceracija kože (1). Kalcifilaksija se najčešće nalazi u pacijenata sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (ZSKBB) kojima se bubrežna funkcija nadomješta hemodijalizom (HD) (1-5), ali i u osoba sa ranijim stadijima kronične bubrežne bolesti (KBB) (1-3), akutnom bubrežnom bolešću (ABB) (6-8) te u primatelja bubrežnoga presatka (9). Međutim, bubrežna bolest nije nužan preduvjet nastanku kalcifilaksije pa se ona tako, iako vrlo rijetko, može naći i u osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom (10,11). Također, treba na početku istaknuti, vaskularne kalcifikacije su česte, dok je s druge strane kalcifilaksija rijetka čak i u ZSKBB te se svojim karakteristikama ne može uklopiti u spektar uobičajenih aterosklerotskih promjena, što ukazuje na specifičnu i nedovoljno jasnu etiopatogenezu ove bolesti (1). S obzirom na rijetkost, kao i na nespecifičnu kliničku prezentaciju, a udruženu sa manjkom učinkovitih terapijskih opcija, kalcifilaksiju i dalje prati visok morbiditet, mortalitet, kao i značajan negativan učinak na kvalitetu života oboljelih (1).

4. POVIJEST

Prvim opisom kalcifilaksije u povijesti smatra se prikaz slučaja iz 1898. godine u kojemu autori Bryant i White opisuju slučaj kalcifikacije arterija i obliterativnog endarteritisa povezanog sa hidronefrozom u dojenčeta od 6 mjeseci života (12), međutim tek Hans Seyle 1962. godine prepoznaje kalcifilaksiju kao poseban entitet i to radeći pokuse na glodavcima (5). Samo ime "kalcifilaksija", a koje je također dao Seyle, sugerira da se radi o bolesti izazvanoj reakcijom preosjetljivosti na kalcij, PTH i druge tvari uključene u koštano-mineralni metabolizam (5). Nekoliko godina kasnije, 1968. godine Anderson i suradnici prvi

puta analogijom primjenjuju pojam "kalcifilaksija" u humanoj patologiji, opisujući slučaj kalcificirajućeg panikulitisa i kožne nekroze u uremičnog bolesnika sa hiperparatireozom (5). Iako su histološke promjene, kao i vjerojatna etiopatogeneza bolesti, u ljudi različite od onih koje je Seyle opisao u glodavaca, pojam kalcifilaksija se zadržao do danas, uz određene sugestije da bi bolest trebalo preimenovati u kalcificirajuću uremičnu arteriolopatiju (5). Kalcificirajuća uremična arteriolopatija kao pojam, međutim, isključuje sve one slučajeve bolesti koji se javljaju u ne-uremičnih bolesnika.

5. EPIDEMIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA

5.1. Incidencija, prevalencija, dob i spol oboljelih

Kalcifilaksija je rijetka bolest čija točna incidencija i prevalencija u općoj populaciji nisu poznate, međutim moguće je dati procjenu godišnje incidencije u populaciji kronično hemodijaliziranih pacijenata. Incidencija kalcifilaksije u kronično hemodijaliziranih globalno varira od 35 novih slučajeva na 10 000 pacijenata u SAD-u, preko 4 nova slučaja na 10 000 pacijenata u Njemačkoj do manje od 1 novog slučaja na 10 000 pacijenata u Japanu (1,2,5), pri čemu neki izvještaji iz SAD-a govore i o recentnom porastu u incidenciji kalcifilaksije (1,4). Prosječna dob u kojoj se postavlja dijagnoza kalcifilaksije iznosi između 50 i 70 godina života (1-5), a pacijenti su pretežno ženskoga spola i to 67% do 80% oboljelih u SAD-u, odnosno 60% u Njemačkoj (2,3,4). U Japanu takva spolna razlika nije zamijećena (5).

5.2. Bubrežna bolest i kalcifilaksija

Bubrežna bolest i to završni stadij kronične bubrežne bolesti najvažniji je faktor rizika za razvoj kalcifilaksije, pa je tako u velikoj njemačkoj studiji koja je obuhvatila 253 pacijenta oboljelih od kalcifilaksije čak 90% oboljelih imalo i ZSKBB, 7% je imalo neki od ranijih stadija KBB, dok je svega 3% imalo urednu ili blago sniženu bubrežnu funkciju (2). Do

sličnih rezultata došla je i velika američka studija koja je uključila 101 slučaj kalcifilaksije te ZSKKB (stadij 5 i 5D KBB; eGFR < 15 mL/min) našla u 62,4% oboljelih dok je normalnu ili blago sniženu bubrežnu funkciju (stadij 0-2 KBB; eGFR > 60 mL/min) imalo 18,8% pacijenata (3). Ostali pacijenti, njih, također, 18,8%, imali su stadij 3 ili 4 KBB-a (3). Kalcifilaksija se, uglavnom nalazi u pacijenata čija se bubrežna funkcija nadomješta hemodijalizom, i to u prosjeku 30 mjeseci od započinjanja hemodijalize (2,4). Unatoč nedostatku podataka iz velikih studija, čini se da je kalcifilaksija, ipak, relativno češća u pacijenata čija se bubrežna funkcija nadomješta peritonealnom dijalizom (PD) (1,13,14). Tako je u kohortnoj studiji u koju je uključeno 63 pacijenta čija je bubrežna funkcija nadomještana PD-om čak 7 pacijenata razvilo kalcifilaksiju, što označava stopu incidencije od 9,0 na 1 000 pacijenata-godina nasuprot stopi incidencije od 3,49 na 1000 pacijenata-godina u onih na HD (4, 14). Kalcifilaksija se također pojavljuje i u pacijenata sa akutnom bubrežnom ozljedom te u primatelja bubrežnog presatka, međutim, o tim temama gotovo da i nema sustavno prikupljenih podataka, već se pretragom literature nalaze gotovo isključivo prikazi slučajeva ili prikazi manjih serija slučajeva.

5.3. Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma

Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma koji se očituju trajno povišenom vrijednosti kalcija, fosfata, kao i umnoškom kalcija i fosfata, sa ili bez povišenog PTH važan su faktor rizika za razvoj kalcifilaksije, čak i bez KBB (1, 15). Razvoju kalcifilaksije pridonose i primarna hiperparatireoza, primjena rekombinantnog PTH te prekomjerna upotreba suplemenata kalcija, vitamina D i njegovih derivata, kao i kalcimimetika sinakalceta (1, 4).

5.3.1. Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma u KBB-u

Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma u KBB-u (CKD-MBD od engl. *chronic kidney disease-metabolic bone disease*) gotovo je univerzalna pojava u uznapredovalim stadijima kronične bubrežne bolesti (16). Radi se o složenom poremećaju metabolizma PTH, kalcija, fosfata i vitamina D koji se uobičajeno javlja kada eGFR padne ispod 60 mL/ min, a očituje se promjenama u strukturi i funkciji kosti, kao i patološkim kalcifikacijama krvnih žila i mekih tkiva (15). Iako je patogeneza složena, najvažnijim događajima u pojavi bolesti smatraju se smanjena sposobnost bubrega da odstranjuje fosfate kao i smanjena sposobnost bubrežnih tubularnih stanica da konvertiraju 25-hidroksivitamin D u njegov aktivni metabolit 1,25-dihidroksivitamin D (16). Posljedica su hiperfosfatemija i hipokalcemija koje potiču izlučivanje PTH i hiperplaziju paratireoidnih žlijezdi kao i produkciju fosfaturičnog medijatora FGF-23 tj. potiču razvoj sekundarne hiperparatireoze (SHPT) (16). PTH, među ostalim, potiče i reapsorpciju kosti te smanjuje odlaganje kalcija i fosfata u kostima zbog čega s jedne strane dolazi do razvoja koštanih promjena, a sa druge do smanjene sposobnosti kosti da "puferira" povišene vrijednosti serumskog kompleksa kalcija i fosfata što, pak, pridonosi patološkom odlaganju kalcija u krvne žile i meka tkiva (16). Laboratorijski se SHPT u početku očituje povišenim PTH te kalcijem i fosfatima unutar referentnog raspona (16). Napredovanjem bolesti obično se nalazi vrlo visoki PTH, hiperfosfatemija te hipokalcemija (iako je moguća i normokalcemija) (15,16). SHPT se uobičajeno liječi medikamentozno, kombinacijom vezača fosfata, analoga vitamina D i kalcimimeticima, sve lijekova impliciranih u pojavu kalcifilaksije (1,4,15). Daljnjom hiperplazijom paratireoidnih žlijezdi smanjuje se njihova osjetljivost na kalcij i vitamin D čime slabi fiziološki mehanizam negativne povratne sprege koji regulira izlučivanja PTH te se razvija refrakterni SHPT i u konačnici tercijska hiperparatireoza (15). Tercijska hiperparatireoza karakterizirana je potpuno autonomnom hipersekrecijom PTH, što se laboratorijski očituje izrazito visokim

PTH i hiperkalcemijom. I refrakterni SHPT i tercijsna hiperparatireoza vrlo slabo ili nikako ne odgovaraju na daljnje medikamentozno liječenje (15).

5.3.2. Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma i kalcifikacija

Kao što je već ranije rečeno, poremećaji koštano-mineralnog metabolizma izrazito su važan faktor rizika za razvoj kalcifikacije. U do sada najvećoj studiji slučajeva i kontrola vezanoj uz kalcifikaciju, onoj Nigwekara i suradnika objavljenoj 2016. godine, uspoređeni su, među ostalim, parametri koštano-mineralnog metabolizma na početku hemodijalize u 1030 pacijenata na HD koji su kasnije razvili kalcifikaciju u odnosu na 2060 pacijenata na HD koji kalcifikaciju nisu razvili (4). U pacijenata koji su kasnije razvili kalcifikaciju nađene su na početku HD statistički značajno više razine serumskog kalcija korigiranog za albumine, serumskog fosfata i PTH, a također je nađena i prevalentnija upotreba vitamina D, kalcimimetika i vezača fosfora (4). S druge strane treba istaknuti da takvi rezultati nisu univerzalni. U velikoj njemačkoj studiji, objavljenoj 2016. godine, izmjereni su parametri koštano-mineralnog metabolizma u 253 pacijenta po razvoju kalcifikacije te je povišen PTH nađen u svega 6% pacijenata sa kalcifikacijom, hiperkalcemija korigirana za albumine u njih 15% dok je hiperfosfatemija nađena u 60% pacijenata sa kalcifikacijom, a zbog čega autori zaključuju da hiperparatireoza vjerojatno nije ključna determinanta kalcifikacije (2). Međutim, treba istaknuti da su navedene vrijednosti u njemačkoj studiji dobivene i mjesec dana nakon postavljanja dijagnoze kalcifikacije i otpočete terapije (2). Osim toga, Nigwekar i suradnici navode da čak 45% pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze kalcifikacije imaju vrijednost PTH ispod referentnih vrijednosti, što pak objašnjavaju pretjeranom uporabom pripravaka vitamina D i kalcija koji dovode do supresije endogene sekrecije PTH zbog čega dolazi do razvoja iatrogene dinamične kosti što pak egzacerbira ekstraskelne kalcifikacije (1).

5.4. Antagonisti vitamina K

Antagonisti vitamina K, od kojih je najpoznatiji varfarin, skupina su vrlo često propisivanih oralnih antikoagulantnih lijekova koji ostvaruju svoj učinak inhibirajući o vitaminu K ovisan proces post-translacijske karboksilacije različitih tjelesnih proteina uključujući i faktore zgrušavanja II, VII, IX i X (17). Upotreba varfarina vrlo je važan faktor rizika za razvoj kalcifilaksija čak i bez bubrežne bolesti, pa se tako pretragom literature konzistentno nalazi da je čak 50% do 60% pacijenata sa ZSKBB i kalcifilaksijom te 25% do 50% njih sa kalcifilaksijom bez ZSKBB-a prethodno uzimalo varfarin (1-3,19). Nadalje se smatra kako upotreba varfarina povisuje rizik od razvoja kalcifilaksije čak 3 do 13 puta (1). Osim toga, a ističući važnost varfarina u patogenezi kalcifilaksije, neki autori smatraju da se sa varfarinom povezana kalcifilaksija u ne-uremičnih pacijenata (engl. *warfarin-associated nonuremic calciophylaxis*) ističe kao poseban klinički entitet sa svojim posebnim karakteristikama koje uključuju izostanak KBB-a, izostanak poremećaja koštano-mineralnog metabolizma, periferna lokalizacija lezija (tj. ispod koljena, dok se u klasičnoj kalcifilaksiji lezije većinom nalaze na donjem abdomenu i bedrima) te dobra prognoza nakon ukidanja varfarina iz terapije (11).

5.5. Šećerna bolesti i pretilost

Šećerna bolest (ŠB) i njezina komplikacija dijabetička nefropatija najčešći su uzrok ZSKBB-a u odraslih u razvijenim zemljama (18). Šećerna bolest je, međutim, češća u pacijenata sa kalcifilaksijom te se smatra važnim faktorom rizika za razvoj kalcifilaksije i bez bubrežne bolesti (1,5). Tako je u ranije spomenutoj studiji slučajeva i kontrola Nigwekara i sur. nađeno kako čak 61% pacijenata sa kalcifilaksijom na HD imaju ŠB, nasuprot 44% u skupini pacijenata na HD bez kalcifilaksije (4). Osim toga, u istoj je studiji upotreba inzulina bila češća u pacijenata sa kalcifilaksijom u odnosu na one bez kalcifilaksije (32% nasuprot 27%)

što također predstavlja faktor rizika za razvoj kalcifilaksije, prije svega zbog opetovanih dnevnih trauma kože i potkožja (1,4). Pretilost se također u literaturi gotovo univerzalno navodi kao faktor rizika za razvoj kalcifilaksije, pa je tako u ranije spomenutoj studiji slučajeva i kontrola prosječni BMI u pacijenata sa kalcifilaksijom bio 37 kg/m^2 , nasuprot prosječnom BMI od 30 kg/m^2 u kontrola (1,4). Također i druge studije nalaze vrlo visoku prevalenciju pretilosti u pacijenata sa kalcifilaksijom, pa tako i velika američka studija na 101 pacijentu sa kalcifilaksijom koja je pretilost (definiranu kao $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) našla u 68% ispitanika (3).

5.6. Uloga kožne traume

Smatra se da kožna trauma može biti okidač za razvoj kalcifilaksije u za to predisponiranih pojedinaca, pa je tako prisutnost traume kože i potkožja zabilježeno u 10,6% pacijenata sa kalcifilaksijom u Njemačkoj (1,2). Međutim, uloga kožne traume nije dobro istražena, a također se i ne nalazi u velike većine pacijenata sa kalcifilaksijom (1). Najbolje proučeni oblik traume kože i potkožja za koji se smatra da može biti okidač razvoja kalcifilaksije je supkutana upotreba inzulina (1,4). Osim što je, kako je ranije rečeno, upotreba inzulina češća u pacijenata sa kalcifilaksijom u odnosu na pacijente na HD bez kalcifilaksije, postoji i pozitivna ovisnost broja apliciranih dnevnih supkutanih injekcija inzulina i rizika za razvoj kalcifilaksije (4).

5.7. Ostali mogući faktori rizika

Ostali mogući faktori rizika za razvoj kalcifilaksije nisu toliko česti u pacijenata sa kalcifilaksijom niti se toliko često spominju u literaturi. Oni uključuju hepatobilijarne bolesti, autoimune bolesti, maligne bolesti (osobito metastatske), trombofilije, hipoalbuminemiju, brz

gubitak na težini, izloženost UV zračenju, izloženost solima aluminijske soli, određene genske polimorfizme itd. (1).

5.8. Kalcifikacija u pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom

Kalcifikacija je u pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom vrlo rijetka iako dobro dokumentirana pojava (10). Karakteristike pacijenata kao i faktori rizika za razvoj kalcifikacije u pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom su uglavnom slični kao i u pacijenata sa ZSKBB-om. Pacijenti sa kalcifikacijom i normalnom bubrežnom funkcijom uglavnom su ženskoga spola i starije životne dobi (10, 19), a od faktora rizika najprevalentniji su uporaba antagonista vitamina K (u 47% slučajeva), pretilost (33% slučajeva) te ŠB (32% slučajeva) (19). Ostala češća stanja zabilježena u ovih bolesnika jesu dugotrajna kortikosteroidna terapija, hiperparatireoza, alkoholna bolest jetara te autoimune bolesti vezivnog tkiva (10,19). Treba istaknuti da su parametri koštano-mineralnog metabolizma u ovih pacijenata uglavnom normalni ili tek blaže odstupaju od normale (10,19). Kao što je već ranije rečeno, postoje autori koji smatraju da posebno treba izdvojiti sa varfarinom povezanu kalcifikaciju u ne-uremičnih pacijenata (engl. *warfarin-associated nonuremic calciphylaxis*) kao poseban klinički entitet sa svojim posebnim karakteristikama (11).

6. PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija kalcifikacije nije do kraja razjašnjena (1). KBB je stanje, među ostalim, karakterizirano i vrlo čestom povezanošću sa poremećajima koštano-mineralnoga metabolizma i posljedičnim ekstraskeltnim kalcifikacijama (1,20). Međutim, te ekstraskeltno kalcifikacije se prije svega odnose na velike ili srednje velike krvne žile, uključujući aortu, koronarne arterije, karotidne arterije, femoralne arterije te srčane žile, dok je, s druge strane, kalcifikacija malih krvnih žila kože i potkožnoga masnoga tkiva vrlo

rijetka, čak i u ZSKBB, što pak sugerira, uz opće, postojanje i određenih specifičnih više ili manje lokalnih etiopatogenetskih faktora koji pridonose razvoju kalcifikacije (1). Povijesno gledajući, kalcifikacija krvnih žila se smatrala pasivnim degenerativnim procesom u kojemu se serumski kalcij i fosfati pasivno talože u oštećenom tkivu krvnih žila stvarajući kristale kalcijevog hidroksiapatita (21). Danas se, međutim, smatra da je kalcifikacija krvnih žila općenito rezultat aktivnog stanično-posredovanog procesa koji nalikuje embrionalnoj osteohondrogenezi, a rezultat je disbalansa između onih faktora koji kalcifikaciju potiču te onih koji ju inhibiraju (1,20,21).

6.1. Transdiferencijacija glatkomišićnih stanica i nukleacija kristala kalcijevog apatita

Ključnim događajem u razvoju kalcifikacije stijenke krvne žile smatra se transdiferencijacija vaskularne glatko-mišićne stanice iz uobičajenog kontraktilnog fenotipa u osteohondrotski fenotip (1,20). Ta transdiferencijacija se vjerojatno događa posljedično visokim koncentracijama kalcija, fosfata, zatim BMP-2 i BMP-4 te zbog šećerne i kronične bubrežne bolesti (1). Od svih navedenih najbolje je proučena (i vjerojatno najvažnija) uloga trajno povišene koncentracije fosfata, kao i prolazne epizode hiperkalcemije (1,20). *In vitro* istraživanja su pokazala da se vaskularne glatkomišićne stanice kultivirane u mediju sa visokim koncentracijama kalcija i fosfata transdiferenciraju iz kontraktilnog u osteohondrotski fenotip utišavajući transkripciju normalno izraženih kontraktilnih gene, dok sa druge strane potiču transkripciju i ekspresiju gena tipičnih za hrskavične i koštane stanice kao što su Runx2, ALP, osteopontin, osterix itd (20). Runx2 je transkripcijski čimbenik koji se čini ključnim u osteohondrotskoj transdiferencijaciji, naime, stanice u kojima je taj gen eksperimentalno utišan ne prolaze proces transdiferencijacije (20). Osim toga, u tako transdiferenciranim stanicama stvaraju se vezikule sa mikrokristalima hidroksiapatita, čiju sekreciju vjerojatno potiču epizode hiperkalcemije (1,20). Takvi mikrokristali hidroksiapatita

u ekstracelularnom matriksu vjerojatno igraju ulogu jezgre oko kojih se nadalje odlažu kalcij i fosfat čime kristali rastu a kalcifikacija napreduje, a što potvrđuje i nalaz kalcificiranih kolagenih vlakana na površini tako transdiferenciranih vaskularnih glatko-mišićnih stanica (20). Osim toga, važnu ulogu u osteohondrotskoj transdiferencijaciji igraju i koštani morfogogenetski proteini 2 i 4 (BMP 2 i 4 od engl. *bone morphogenetic protein*) (1). Visoke koncentracije BMP-2 se nalaze u serumu uremičnih pacijenata, a in vitro kultivacija govedih vaskularnih glatko-mišićnih stanica sa takvim serumom dovodi do pojačane ekspresije Runx2 i posljedične kalcifikacije (20,22). Slični rezultati su dobiveni i u kulturama ljudskih stanica (20). U oba slučaja dodatak proteina noggina, inhibitora učinka BMP-2, doveo je do izostanka transdiferencijacije i kalcifikacije koja se može pripisati hiperfosfatemiji i učinku BMP-2 (20, 22). Osim toga, metodom imunohistokemije su nađene efektorske komponente signalnog puta koštanih morfogogenetskih proteina u kutanim krvnim žilama pacijenata oboljelih od kalcifilaksije, što dodatno potvrđuje važnu ulogu istih u patogenezi kalcifilaksije (23).

6.2. Deficijencija fiziološkog mehanizma inhibicije kalcifikacije

Osim faktora koji potiču transdiferencijaciju stanica u osteohondrotski fenotip, kao i posljedičnu kalcifikaciju ekstracelularnog matriksa, važnu ulogu u patogenezi vaskularnih kalcifikacija općenito, odnosno kalcifilaksije specifično, ima i deficit fizioloških mehanizama koji inhibiraju kalcifikaciju (1). Tome u prilog govori i činjenica da serum pacijenata sa kalcifilaksijom pokazuje smanjenu sposobnost inhibicije precipitacije kristala kalcijevog hidroksiapatita (1). Ključnu ulogu u inhibiciji kalcifikacije imaju c-MGP, fetuin-A, kao i serumski anorganski pirofosfat (1).

6.2.1. Uloga c-MGP

C-MGP, odnosno karboksilirani matriksni Gla protein, maleni je, o vitaminu K ovisan protein, koji se smatra najjačim endogenim inhibitorom kalcifikacije, te ujedno i jedinom tvari koja potencijalno može preokrenuti proces kalcifikacije. C-MGP izražen je u mnogim tkivima i organima, uključujući kost, hrskavicu, srce, krve žile i bubreg. Svoj učinak ostvaruje na nekoliko načina. Prvo, c-MGP stvara topljivi kompleks sa novoformiranim kristalima kalcijevog apatita, čime sprečava njegovo taloženje u stijenci krvne žile, nadalje inducira fagocitozu navedenog kompleksa, a također veže i BMP-2 čime onemogućuje njegov učinak. Aktivnost c-MGP-a ovisi o njegovoj karboksilaciji, što je pak enzimatski proces koji ovisi o vitaminu K. Na taj način deficijencija vitamina K, odnosno uporaba antagonista vitamina K kao što je varfarin, igra ulogu u patofiziologiji kalcifikacije. Deficit vitamina K dovodi do izostanka enzimatske karboksilacije te posljedične inaktivacije MGP-a, zbog čega ovaj nije sposoban vezati kalcijev apatit, kao niti BMP-2 što pak dovodi do ubrzane kalcifikacije krvnih žila. Ovaj učinak deficijencije vitamina K, odnosno uporabe varfarina, moguće je nadvladati visokim unosom vitamina K.

6.2.2. Uloga fetuina-A

Fetuin-A multifunkcionalni je protein sa važnom ulogom u koštanom metabolizmu te razvoju i remodeliranju kosti. Radi se o proteinu koji se u odraslih ljudi primarno sintetizira u jetri (iako određenu količinu sintetiziraju i osteoblasti) te cirkulacijom dolazi u kost gdje se sekvestrira u mineraliziranom koštanom matriksu (24). Fetuin-A inhibira ektopičnu kalcifikaciju vežući na sebe kalcijev apatit čime stvara u serumu topljivi kompleks nazvan kalciproteinskim česticama (od engl. CPP, *calciprotein particles*) (24). Osim toga fetuin-A veže i koštane morfogenetske proteine, čime onemogućava njihovu funkciju (1,24). Sinteza fetuina-A je smanjena u različitim upalnim stanjima, vjerojatno putem učinka proinflamatornih citokina TNF- α , IL-1 β i IL-6, kao i u kroničnim bolestima jetrenoga

parenhima, što potencijalno objašnjava ulogu različitih upalnih stanja, kao i kronične jetrene bolesti u patofiziologiji kalcifikacije (1,24).

6.2.3. Uloga serumskog anorganskog pirofosfata

Anorganski pirofosfat (od engl. PPI, *pyrophosphate-inorganic*) je spoj koji se sastoji od dva fosfata ($[\text{PO}_4]^{3-}$) međusobno povezanih esterskom vezom te igra važnu ulogu u inhibiciji ektopične kalcifikacije (25, 26). Mehanizmi pomoću kojih anorganski pirofosfat ostvaruje svoju funkciju nisu do kraja poznati, ali se pretpostavlja da sa jedne strane svojim biofizikalnim svojstvima blokira apoziciju kalcija i fosfata u kristale kalcijevog apatita, dok s druge strane možda djeluje kao sekretagog tvari kao što su ranije spomenuti c-MGP i fetuin-A (26). Glavnina anorganskog pirofosfata se sintetizira ekstracelularno pomoću enzima NPP1 (od engl. *nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1*) iz ekstracelularnog ATP-a, a razgrađuje pomoću tkivno nespecifične alkalne fosfataze (ALP) (25). U bolesnika sa ZSKBB zabilježene su snižene razine anorganskog pirofosfata, osobito nakon hemodijalize kao i povećana aktivnost ALP, enzima koji razgrađuje anorganski pirofosfat, što sve može igrati važnu ulogu u patofiziologiji vaskularnih kalcifikacija (25,26).

6.3. Uloga adipocita patogenezi u kalcifikaciji

Na kraju, relativna rijetkost kalcifikacije, kao i atipična lokalizacija kalcifikativnih lezija na područjima bogatima masnim tkivom, tj. pretežito na donjem dijelu abdomena i gornjem dijelu bedara, sugerira dodatnu ulogu adipocita u patofiziologiji kalcifikacije (1). *In vitro* studije pokazuju kako se zreli adipociti kultivirani u mediju sa visokom koncentracijom fosfata transdiferenciraju u osteohondrotski fenotip te induciraju osteohondrotsku transdiferencijaciju ko-kultiviranih vaskularnih glatkomišićnih stanica (1,27). Taj učinak

postizu izlučivanjem adipokina kao što su VEGF i leptin, pri čemu VEGF vjerojatno djeluje putem BPM-4.

7. PATOLOGIJA

Patohistološke promijene u kalcifilaksiji se nalaze u dermisu i subkutanom masnom tkivu te uključuju kalcifikaciju medije, fibrointimalnu hiperplaziju i trombozu malenih krvnih žila, prosječnog promjera od 100 μm (1,27). Uz promjene na krvnim žilama nalaze se i epidermalna nekroza, dermalna nekroza, kao i nekroza masnoga tkiva te epidermalno-dermalna separacija (1, 27). Također nalaze se i panikulitis te ekstravaskularne i periekrine kalcifikacije (1,27). Ektopične kalcifikacije moguće je vizualizirati posebnim bojenjima, kao što su von Kossa i Alizarin red bojanja (27). Kalcificirane lezije sastoje se od kalcija i fosfata u obliku kalcijevog hidroksiapatita (1).

8. KLINIČKA KLASIFIKACIJA

Kalcifilaksiju je moguće klasificirati na više načina. S obzirom na bubrežnu funkciju možemo ju klasificirati kao kalcifilaksiju u ZSKBB odnosno kao kalcifilaksiju u pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Zatim, prema prevladavajućoj lokalizaciji lezija na centralnu ili perifernu, pri čemu se perifernom smatra ona distalno od koljena odnosno laktova te na kraju s obzirom na integritet kože na ulcerativnu odnosno ne-ulcerativnu kalcifilaksiju (1). U početku bolesti kalcifilaksija je uglavnom ne-ulcerativna te vremenom progredira u ulcerativni oblik (1). Kalcifilaksija u ZSKBB češće je centralna, ulcerativna i nosi lošiju prognozu (1).

8.1. Centralna kalcifilaksija

U centralnoj kalcifilaksiji se glavnina lezija nalazi na trupu, ingvinalnom i genitalnom području te na udovima proksimalno od koljena odnosno laktova. Većina pacijenata, njih 81%

u velikoj američkoj studiji, ima centralni oblik kalcifilaksije (4). Centralna kalcifilaksija češće se javlja u pacijenata sa ZSKBB pa tako 70% do 80% pacijenata sa ZSKBB ima centralno smještene lezije, nasuprot 50% lezija u pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom (1). Nadalje, pacijenti sa centralnom lokalizacijom su češće mlađi, ženskoga spola, imaju viši BMI te su češće koristili varfarin (4). Osim toga, ŠB te aplikacija supkutanih injekcija inzulina u donji abdomen i bedra predstavlja faktor rizika za razvoj centralnog tipa kalcifilaksije (4). Centralna kalcifilaksija ima lošiju prognozu od periferne (1).

8.2. Periferna kalcifilaksija

Lezije u perifernoj kalcifilaksiji su lokalizirane distalno od koljena na nogama odnosno distalno od laktova na rukama (4). Distalna lokalizacija kalcifilaksije češća je u pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom (oko 50% ima normalnu bubrežnu funkciju), osobito u onih sa ne-uremičnom kalcifilaksijom povezanom sa varfarinom (4,11). Periferna kalcifilaksija ima bolju prognozu od centralne (1).

9. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

9.1. Klinička slika

Kalcifilaksija se najčešće pojavljuje u bolesnika za ZSKBB-om, obično na dijelovima tijela bogatima potkožnim masnim tkivom, kao što su to donji dio abdomena i gornji dio bedara, ali se također pojavljuje i na distalnim dijelovima udova, kao i genitalno (1). U određenom broju slučajeva opisuje se lokalna trauma koja djeluje kao okidač za razvoj kalcifilaksije. Najčešće su opisane traume od supkutanih injekcija, ozljede integriteta kože, kirurške rane, kompresijske ozljede i hematomi (2). Kožne lezije koje se razvijaju su obično multiple, obostrane i bolne, pri čemu je upravo bol prvi simptom u velikom dijelu slučajeva (1). Bol se može pojaviti i prije drugih lokalnih manifestacija kada se obično previdi njezin značaj. Bol u

početku obično fluktuiraju u intenzitetu, dok je kasnije obično konstantna i praćena taktilnom hiperestezijom (1). U početku lokalne promjene mogu djelovati beznačajno, u obliku malih eritematoznih papula ili plitkih erozija. Zatim se razvijaju eritem, eritematozni plakovi, noduli, livedo i purpura (1). U početku su lezije obično ne-ulcerativne, a u vremenskom periodu od nekoliko dana progrediraju u ulcerirane, nekrotične rane neugodna mirisa prekrivene crnim krustama. Koža u neposrednoj blizini lezija je također često promijenjena, tamno diskolorirana i indurirana, bolna i hiperestetična. Rane su podložne infekciji i posljedičnom razvoju sepse, što je ujedno i najčešći uzrok smrti u kalkifilaksiji. Osim toga, kvaliteta života oboljelih je teško poremećena depresijom, insomnijom anoreksijom, nepokretnošću itd.

9.1.1. Diferencijalna dijagnoza kožnih promjena

Diferencijalna dijagnoza kožnih lezija u kalkifilaksiji vrlo je široka, pogotovo s obzirom da se uglavnom radi o bolesnicima sa kroničnom bubrežnom bolešću, šećernom bolešću, kao i perifernom arterijskom bolešću, bolesnicima dakle, u kojih se ionako često javljaju vaskulogene, infektivne i ostale ulcero-nekrotične kožne lezije, osobito na donjim udovima. Diferencijalna dijagnoza uključuje arterijske ulkuse, venske ulkuse, periferne tromboemboluse, nekrotizirajuće vaskulitise, purpuru fulminans, dijabetičko stopalo, erizipel, celulitis, piodermu gangrenosum, distrofičnu kalcinozu kože, sustavnu nefrogenu fibrozu, varfarinom induciranu kožnu nekrozu itd. (1). Većinu ovih stanja moguće je isključiti temeljem pažljivo uzete anamneze i kliničkog statusa, odnosno na temelju laboratorijskih nalaza, nalaza slikovne dijagnostike te biopsije kožne promijene (1). U diferencijalno-dijagnostičkom smislu važna je očuvanost perifernih arterijskih pulzacija, relativno specifična lokalizacija, pojava kožnih lezija na gornjim udovima, kao i odsustvo sustavnih znakova vaskulitisa (15).

9.2. Dijagnostička obrada pri sumnji na kalcifilaksiju

Laboratorijski dijagnostički test za kalcifilaksiju ne postoji. Dijagnoza se uglavnom temelji na kliničkoj slici kožnih promjena uz anamnestičke podatke, laboratorijske i radiološke nalaze konzistentne sa pojavom kalcifilaksije. U nejasnim slučajevima dijagnoza se postavlja nakon biopsije na temelju patohistološkog nalaza. S obzirom na rijetkost, često nespecifičnu inicijalnu prezentaciju, brzu progresiju i loše ishode, najvažnije je rano posumnjati na kalcifilaksiju, osobito u bolesnika sa ZSKBB-om (1, 15).

9.2.1. Laboratorijski nalazi

Ne postoji specifičan laboratorijski dijagnostički test za kalcifilaksiju, niti su laboratorijski parametri u kalcifilaksiji specifično promijenjeni. Laboratorijska evaluacija se provodi kako bi se evaluiralo opće stanje pacijenta, identificiralo potencijalne faktore rizika, odnosno kako bi se isključilo određena stanja koja mogu nalikovati kalcifilaksiji. U tom smislu se preporučuje rutinsko određivanje kompletne krvne slike sa diferencijalnom krvnom slikom, koagulogram, CRP, testove bubrežne funkcije, testove jetrene funkcije, parametre koštano-mineralnog metabolizma, GUK, određivanje serumskih antitijela koja ukazuju na pojavu vaskulitisa, uzimanje hemokultura u slučaju febriliteta i/ili leukocitoze te druge pretrage prema potrebi (29,30). U literaturi se najčešće spominju laboratorijski znakovi karakteristični za hiperparatireozu kao tipična pojava u kalcifilaksiji, međutim, treba istaknuti, da prema velikoj njemačkoj studiji na temelju nacionalnog registra oboljelih od kalcifilaksije prilikom prezentacije svega 6% oboljelih ima PTH povišen iznad referentnog intervala (47% unutar referentnog intervala i 47% ispod), 64% pacijenata ima vrijednosti serumskog kalcija ispod referentnog intervala (31% ima normalne vrijednosti kalcija i 4% iznad) te hiperfosfatemiju ima 60% pacijenata (34% ima normalne vrijednosti serumskog fosfata i 6% ima hipofosfatemiju), što sve ukazuje na nedovoljnu specifičnost tako promijenjenoga nalaza (2).

Upalni parametri također mogu biti nespecifično povišeni, pa je tako u navedenoj studiji CRP u pacijenata na HD bio u prosjeku 43,9 mg/L odnosno 84,4 mg/L u pacijenata na PD (2). Na kraju, određene studije sugeriraju korisnost određivanja fetuina-A u serumu (koji je snižen), što međutim nije zaživjelo u rutinskoj kliničkoj praksi (29,30).

9.2.2. Metode slikovne dijagnostike

Ne postoji slikovna dijagnostička metoda pomoću koje je moguće postaviti dijagnozu kalcifikacije, međutim, pomoću slikovnih dijagnostičkih metoda moguće je detektirati stanja koja se često pojavljuju u kalcifikaciji, kao što je hiperparatireoza, odnosno moguće je isključiti stanovita stanja koja mogu nalikovati kalcifikaciji, kao što je to periferna arterijska bolest ili arterijska tromboembolija. Osim toga, postoje radiografski i scintigrafski znakovi koji imaju određenu specifičnost za kalcifikaciju te mogu biti od pomoći u postavljanju dijagnoze, osobito u nejasnim slučajevima, kao i u slučajevima kada je biopsija kontraindicirana (1,29,30). Što se tiče radiografije, nativne RTG snimke mekih tkiva u pacijenata sa kalcifikacijom pokazuju, a u usporedbi sa kontrolnim slučajevima (pacijentima sa ZSKBB-om bez kalcifikacije), više vaskularnih kalcifikacija, više kalcifikacija malih krvnih žila i mrežoliki uzorak kalcifikacija (31). Mrežoliki uzorak kalcifikacija je osobito koristan kao mogući dijagnostički znak, s obzirom da ima vrlo visoku razinu asocijacije sa kalcifikacijom (omjer izgleda 9,4) i vrlo visoku specifičnost od 90% (31). Znakovi relativno karakteristični za kalcifikaciju mogu se naći na scintigrafiji kosti ^{99m}Tc -MDP-om, pri čemu se nalazi pojačano heterogeno nakupljanje radiofarmaka u mekom tkivu, posebno na mjestu na kojima se nalaze kalcifikativne lezije (32). Ovakav nalaz ima osjetljivost od 89% i specifičnost od 97% za kalcifikaciju (32). Nadalje treba istaknuti da je pojačano nakupljanje radiofarmaka u kalcifikaciji karakteristično za područja sa plakovima i nodulima, ali ne i za ulcero-nekrotična područja, što ukazuje potencijalnu korisnost ove metode u ranoj

dijagnostici kalcifilaksije, dok su lezije pretežno ne-ulcerirane. Ta pojava se tumači prekidom cirkulacije u nekrotičnom tkivu, što pak onemogućuje nakupljanje radiofarmaka (31). Osim toga, blaže pojačano nakupljanje radiofarmaka se nalazi u mekim tkivima čitavog tijela, što diferencira kalcifilaksiju, kao sustavni poremećaj, od lokalnih poremećaja kao što je celulitis i sl (31)..

9.2.3. Biopsija

Biopsija i patohistološki pregled smatra se zlatnim standardom u potvrdi kliničke suspekcije na kalcifilaksiju, međutim pojedini autori imaju određene rezerve prema ulozi biopsije u rutinskom radu s obzirom da biopsija može izazvati nove kalcifilaktične lezije, kao i dovesti do infekcije rane (1). Drži se kako biopsija nije nužna u pacijenata sa ZSKBB-om i tipičnom prezentacijom kalcifilaksije, odnosno dubokom ulceriranom lezijom prekrivenom crnom krastom, s druge strane, biopsija je indicirana u nejasnim i atipičnim slučajevima, ranoj kalcifilaksiji, kao i u pri sumnji na kalcifilaksiju u ne-uremičnih pacijenata (1). Biopsija je kontraindicirana kod akralnih, penilnih i inficiranih lezija (1). "Punch" biopsija je sigurnija, u smislu pojave infekcije odnosno novih kalcifilaktičnih lezija, od ekscizijske biopsije, ali je također i češće neadekvatna za postavljanje dijagnoze (1). Uzorke za analizu treba uzeti sa rubova aktivnih lezija (1).

10. TERAPIJA

Terapija kalcifilaksije je kompleksna i sa varijabilnim ishodima. Ona je nužno multidisciplinarna i uključuje nefrologe, endokrinologe, druge internističke specijalnosti, dermatologe, plastične i/ili vaskularne kirurge, anesteziologe itd.. Terapija se sastoji od zbrinjavanja rane i boli, zatim korekcije poremećaja koštano-mineralnog metabolizma i

ostalnih faktora rizika, intenzifikacije dijalize, odnosno konverzije peritonealne u hemodijalizu, primjene natrijevog sulfata i bisfosfonata, kao i druge metode.

10.1. Zbrinjavanje rane

Ciljevi zbrinjavanja rane prije svega podrazumijevaju uklanjanje devitaliziranog, nekrotičnog tkiva, kao i kontrolu infekcije, ali također znače i facilitaciju cijeljenja rane. U navedene svrhe se najčešće izvodi kirurški debridman rane, zatim kemijski debridman, a također se može provesti i terapija u barokomori. Postoje i opisi slučajeva u kojima su rane uspješno zbrinute sterilnim larvama muhe zlatare (*Lucilia sericata*). Preventivna primjena antibiotika nije indicirana, iako se preporučuje nizak prag za njihovo uvođenje u terapiju. Drugim riječima, antibiotike bi trebalo primijeniti pri najmanjoj sumnji na infekciju lezije, a temeljem lokalnog nalaza, sustavnih simptoma i znakova infekcije, kao i rezultata relevantnih laboratorijskih nalaza (30).

10.1.1. Kirurško zbrinjavanje rane

Rani kirurški debridman rane je vjerojatno najznačajniji faktor koji doprinosi poboljšanom kratkoročnom i dugoročnom preživljenju pacijenata sa kalcifilaksijom, pa je tako u velikoj studiji McCarthyja i sur. na 101 pacijentu sa kalcifilaksijom šestomjesečno preživljenje iznosilo 71% u pacijenata u kojih je učinjen kirurški debridman, nasuprot šestomjesečnom preživljenju od 50,3% u onih pacijenata u kojih kirurški debridman nije učinjen (3). Kirurški debridman ima pozitivan utjecaj i na dugoročno preživljenje, pa je u istoj studiji petogodišnje preživljenje u onih u kojih je izvršen kirurški debridman iznosilo 37,4%, nasuprot 17% u onih u kojih kirurški zahvat nije učinjen (3). Tako značajno bolji ishodi u pacijenata u kojih je učinjen kirurški debridman mogu djelomično biti objašnjeni, međutim, i boljim općim stanjem pacijenata koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu (1,3,30). S obzirom na moguće

komplikacije kirurškog zahvata neki autori ne preporučuju kirurški debridman u svih pacijenata, već preporučuju kemijski debridman proteolitičkim enzimima u pacijenata sa neinficiranim, suhim, neprogredijentnim lezijama koje zahvaćaju ograničeno područje (30). Nakon debridmana se preporuča terapija rane negativnim tlakom do formacije granulacija, nakon čega se rana može prekriti slobodnim transplantatom djelomične debljine kože odnosno mrežastim slobodnim transplantatom djelomične debljine kože (engl. *mesh graft*) (30).

10.1.2. Terapija barokomorom

Barokomora omogućava udisanje kisika pri povećanom atmosferskom tlaku (obično 2-3 atm) što pak prema Henryjevom zakonu dovodi do bitno većeg parcijalnog tlaka kisika otopljenog u krvi što pak ima pozitivan učinak na cijeljenje mnogih rana koje na cijele, osobito onih povezanih sa ishemijom i tkivnom hipoksijom, što je, inače, posebno dobro dokumentirano u terapiji dijabetičkog stopala (32). Jedan od načina na koji je moguće procijeniti tkivnu hipoksiju, kao i, posljedično, (ne)sposobnost zacjeljivanja rane jest određivanjem transkutanog parcijalnog tlaka kisika ($TcPO_2$) u regiji rane, pri čemu se smatra da je $TcPO_2 \leq 30$ mmHg značajan prognostički znak kompliciranog cijeljenja ili pak izostanka cijeljenja rane. U pacijenata sa kalcifilaksijom nađene su niske razine $TcPO_2$ (≤ 30 mmHg) u odnosu na zdrave kontrole, u regijama tijela zahvaćenima kalcifilaksijom, ali i u regijama u kojima kalcifilaktičnih lezija nije bilo, što ukazuje na činjenicu da u pacijenata sa kalcifilaksijom postoji difuzna kožna hipoksija, čak i u nezahvaćenim regijama, što sugerira da kalcifilaksiju treba shvatiti kao sustavni poremećaj (33). Upravo iz tog razloga tkivne hipoksije, hiperbarična terapija kisikom nalazi svoje mjesto u okviru multimodalnog plana liječenja kalcifilaksije. Hiperbarična terapija kisikom u barokomori se preporuča kao adjuvantna metoda u terapiji kalcifilaksije, a zajedno sa drugim načinima liječenja (1,3,30).

Serijski slučajevi koji analiziraju učinak hiperbarične terapije kisikom u 46 pacijenata oboljelih od kalcifikacije je tako pokazala poboljšanje u 58% pacijenata, odnosno potpunu regresiju i cijeljenje u polovici od tih pacijenata, pri čemu treba istaknuti da je 2/3 pacijenata uključenih u studiju imalo periferne lezije, kao i da je u svih prethodno učinjen kirurški debridman (34). Autori studije također navode da je jedini faktor koji je bio značajno povezan sa pozitivnim ishodom hiperbarične terapije kisikom bila šećerna bolest, što sugerira posebno važnu ulogu ove terapijske opcije u tih bolesnika (34).

10.2. Kontrola boli

Terapija boli u kalcifikaciji je složena, a mnogi pacijenti javljaju jaku bol unatoč uporabi snažnih opioidnih analgetika (30). Sama etiologija boli je vjerojatno ishemijska uz određenu neuropatsku komponentu posljedično upali perifernih živaca (30). Kako je bol u kalcifikaciji vrlo jaka i izražena, nužna je terapija opioidnim analgeticima pri čemu u pacijenata sa ZSKBB-om treba izbjegavati morfin, kodein i hidrokodon zbog neurotoksičnih metabolita koji se eliminiraju bubrežnom ekskrecijom, dok hidromorfon i oksikodon treba koristiti oprezno (35). Upotreba fentanila, sufentanila kao i metadona je, čini se, sigurna u pacijenata sa ZSKBB-om (35). U liječenju boli često je potrebna multimodalna analgezija koja uključuje opioidne analgetike kao i lijekove za liječenje neuropatske boli, kao što je to gabapentin (30). Ukoliko se unatoč optimalnoj analgetskoj terapiji i dalje ne postiže kupiranje boli, može se razmisliti i o spinalnoj anesteziji (1).

10.3. Korekcija poremećaja koštano-mineralnog metabolizma

Razine kalcija i fosfata bi trebalo održavati unutar referentnih vrijednosti, dok je optimalna razina PTH u pacijenata sa kalcifikacijom nepoznata, međutim trebalo bi izbjegavati oba ekstrema, kako previsoku, tako i prenisku vrijednost (vjerojatno između 150 ng/mL i 300

ng/mL) (1,30). Vitamin D, suplemente kalcija, kao i kalcijske vezače fosfora bi trebalo izostaviti iz terapije. Uloga kalcimimetika sinakalceta je donekle kontroverzna, međutim, upravo je on, čini se, lijek izbora u terapiji SHPT-a u bolesnika sa kalcifilaksijom (1, 30). Sinakalcet je u randomiziranoj studiji kontroliranoj placebom u koju je bilo uključeno 3500 pacijenata na HD snizio PTH sa prosječne vrijednosti od 690 pg/mL na 300 pg/mL, a osim toga, u skupini koja je bila liječena sinaklacetom je svega 6 ispitanika kasnije oboljelo od kalcifilaksije, nasuprot njih 18 u placebo skupini, što potencijalno sugerira i protektivnu ulogu sinaklaceta u smislu kasnijeg razvoja kalcifilaksije, međutim mali broj događaja (pojava kalcifilaksije) u odnosu na broj ispitanika onemogućava statistički značajan zaključak (1,30). Uloga paratireoidetomije je kontroverzna. Totalnu paratireoidetomiju mogu pratiti uobičajene kirurške komplikacije, kao i posljedice ireverzibilnog nedostatka PTH, uključujući sindrom gladne kosti kao i adinamičnu bolest kostiju. Paratireoidetomija, i to najbolje subtotalna paratireoidetomija, je vjerojatno indicirana u bolesnika sa primarnom hiperparatireozom, kao i u bolesnika sa refrakternom sekundarnom ili tercijarnom hiperparatireozom, osobito u onih sa vrlo visokim PTH. (1,30). U takvih pacijenata je paratireoidetomija povezana sa kratkoročno i dugoročno boljim ishodima u odnosu na pacijente koji nisu podvrgnuti toj operaciji (3).

10.4. Korekcija ostalih faktora rizika

Ostali faktori rizika, na koje možemo djelovati, bi također trebali biti korigirani prema načelima najbolje kliničke prakse. Pri tome posebno važnu ulogu igraju antikoagulacija varfarinom kao i opetovana primjena subkutanih injekcija. Antikoagulaciju varfarinom bi trebalo ukinuti te ukoliko postoji indikacija za daljnju antikogulaciju zamijeniti drugim lijekom. Upotreba vitamina K, kao fiziološkog antagonista učinka varfarina, ali i općenito, opisana je u jednom od sljedećih odlomaka. Supkutane bi injekcije, ukoliko ih nije moguće u

potpunosti izostaviti (kao što je npr. slučaj sa inzulinom) trebalo primjenjivati tako da se izbjegava davanje supkutanih injekcija u regije zahvaćene kalcifikacijom, kao što bi se trebalo izbjegavati repetitivna trauma kože i potkožja davanjem supkutane injekcije iznova u isto mjesto, dakle trebalo bi rotirati mjesto u koje se daje injekcija (1).

10.5. Modalitet i doza dijalize

U bolesnika sa ZSKBB-om produženje trajanja kao i učestalosti dijalize promiče i ubrzava cijeljenje rana. U određivanju doze dijalize treba se voditi KDOQI kliničkim smjernicama adekvatnosti dijalize. Posebnu korist od intenzifikacije dijalize (iznad uobičajenog režima od 4 h tri puta tjedno) vjerojatno imaju bolesnici sa izraženim promjenama parametara koštano-mineralnog metabolizma. U pacijenta kojima se bubrežna funkcija nadomješta PD-om trebalo bi razmotriti konverziju u HD (1,30).

10.6. Natrijev tiosulfat i bisfosfonati

10.6.1. Natrijev tiosulfat

Natrijev tiosulfat lijek je koji se uobičajeno koristi u terapiji kalcifikacije. Njegov mehanizam djelovanja nije do kraja jasan, a smatra se da djeluje kao reducirajuća tvar (antioksidans), kelator kalcija, kao i da ima direktan vazodilatatorni učinak, odnosno da direktno inhibira vaskularnu kalcifikaciju (1,30). Uobičajena doza natrijevog sulfata je 25 g u 100 mL fiziološke otopine, primijenjen intravenski u posljednjih 30 minuta dijalize (1,30). Za pacijente ispod 60 kg tjelesne težine, preporuča se prilagodba doze na 12,5 g, radi smanjenja incidencije nuspojava (30). Doza za pacijente na PD-u, pacijente koji nisu na dijalizi, kao i za djecu, nije standardizirana, kao što nije poznata niti optimalna duljina trajanja terapije natrijevim tiosulfatom (1). Natrijev tiosulfat se općenito dobro podnosi, međutim njegova primjena može izazvati nuspojave koje uključuju mučninu, povraćanje, hipotenziju, volumno

preopterećenje, metaboličku acidozu, hipokalcemiju te produženje QT-intervalu (1,30). Ukoliko natrijev tiosulfat zbog nuspojava nije moguće sustavno primjenjivati, moguća je i alternativna, intralezionalna primjena (1). Iako vjerojatno koristan u terapiji kalcifilaksije u okviru multimodalnog terapijskog plana, dokazi o njegovoj učinkovitosti se temelje na retrospektivnim studijama bez kontrolne skupine. Vjerojatno najveća takva studija do sada, koja je uključivala 53 pacijenta na HD sa kalcifilaksijom, u kojih je u prosjeku primijenjeno 38 doza po 25 g natrijevog tiosulfata, pokazala je potpunu remisiju kožnih promjena u 26% slučajeva, značajno poboljšanje u 19% slučajeva, odnosno poboljšanje u 28% slučajeva (36). U 6% slučajeva nije zabilježeno poboljšanje lokalnog nalaza, a podaci nisu poznati za 20% pacijenata (36). Smrtnost nakon godine dana u ovoj je skupini pacijenata bila 35% (36).

10.6.2. Bisfosfonati

Bisfosfonati su polifosfatni spojevi, koji vjerojatno djeluju kao analozi prifosfata, a smanjuju kako reapsorpciju, tako i formaciju nove kosti, vjerojatno djelujući direktno na kompleks kalcijevog hidroksiapatita (1, 17) Osim toga imaju direktan učinak na osteoklaste, produkciju vitamina D te apsorpciju kalcija u gastrointestinalnom traktu (17). Uobičajeno se koriste u dugoročnoj terapiji osteoporoze, kao i u terapiji hiperkalcemije u određenim malignim bolestima (17). Bisfosfonati se mogu koristiti i u terapiji kalcifilaksije, kada mogu usporiti progresiju lezija, obično 2-4 tjedna od početka primjene (37). Dokazi o učinkovitosti bisfosfonata u kalcifilaksiji su, također, relativno slabi te su potrebna daljnja istraživanja.

10.7 Ostalo

Od ostalih terapijskih metoda opisanih u literaturi ovdje spominjem upotrebu vitamina K, tkivnog aktivatora plazminogena, aferezu lipoproteina niske gustoće (LDL od engl. *low density lipoprotein*) te transplantaciju bubrega. U literaturi se opisuje pozitivan učinak

vitamina K na vaskularne kalcifikacije općenito, uključujući usporavanje progresije ateroskleroze, kao i kalcifikacije aortnog zaliska u pacijenata sa aornom stenozom, međutim učinak na klinički tijek i ishod kalcifikacije manje je siguran, pri čemu je, ipak, moguće da vitamin K usporava progresiju kalcifikativnih lezija (1). Tkivni aktivator plazminogena (tPA) fibrinolitičar je koji neki autori koriste kao adjuvantnu metodu liječenja kalcifikacije. U istraživanju koje je uključivalo 15 pacijenata sa kalcifikacijom koji su primili i tPA u okviru multimodalnog liječenja preživljenje je bilo 30% dulje u odnosu na pacijente koji ga nisu primili, međutim taj rezultat, kako navode autori, nije statistički značajan iz niza razloga, a osim toga terapija tPA povezana je sa nizom komplikacije, prije svega sa krvarenjem (38). LDL afereza opisana je kao terapijska opcija samo u jednom prikazu slučaja iz Japana, međutim sa dramatičnim uspjehom u pacijenta u kojega niti jedna druga metoda nije ostvarila uspjeh (39). Transplantacijom bubrega moguće je postići potpunu remisiju kalcifikacije, međutim ne u svim slučajevima, a kalcifikacija se može pojaviti i nakon transplantacije bubrega. Zbog toga kao i zbog povećanog operacijskog rizika u takvih pacijenata sa jedne strane, odnosno zbog ograničene dostupnosti bubrežnih presađaka sa druge strane, transplantacija bubrega u pacijenata sa kalcifikacijom ostaje kontroverzna. Na kraju potrebno je i spomenuti adekvatnu nutritivnu potporu pacijentima sa kalcifikacijom, s obzirom na visoku prevalenciju malnutricije u tih bolesnika (1,30).

11. ISHODI I PROGNOZA

Kalcifikacija je teška bolest sa često lošim ishodom, iako i ti ishodi, u zadnje vrijeme, pokazuju tendenciju poboljšanja. Tako je prosječno preživljenje u SAD-u u posljednjih 10 godina poraslo sa 2,6 mjeseci na 10,8 mjeseci (3). U SAD-u je smrtnost 6 mjeseci od dijagnoze iznosila 27% odnosno 45% nakon 12 mjeseci, a sa prosječnim vremenom do smrti koje je iznosilo 151 dan (4). Prognoza je bitno bolja u pacijenata bez KBB-a, pri čemu je 5

godina od postavljanja dijagnoze kalcifilaksije u toj skupini živo 46% pacijenata, nasuprot petogodišnjem preživljenju od 18% u pacijenata sa KBB-om (1,3). Kao što je već ranije navedeno, izgleda da kirurški debridman, u odnosu na sve ostale terapijske metode, ima najveći utjecaj na pozitivan ishod bolesti, međuostalim, vjerojatno, i zbog boljeg općeg stanja pacijenata koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu (3).

12. ZAHVALE

Prije svega zahvaljujem prof. dr. sc. Nikolini Bašić Jukić koja je omogućila izradu ovoga rada, kao što mi je omogućila i da napravim prve korake u znanstvenom radu. Nadalje, zahvaljujem svojoj obitelji na podršci, a posebno svojim roditeljima Josipu i Ireni koji su me naučili vrijednosti znanja i rada. Na kraju zahvaljujem i svojim prijateljima koji su studij učinili zabavnim.

13. LITERATURA

1. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1704-14
2. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbiel J, Specht P, et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:126-32.
3. McCarthy JT, el-Azhary RA, Patzelt MT, Weaver AL, Albright RC, Bridges AD, et al. Survival, Risk Factors, and Effect of Treatment in 101 Patients With Calciphylaxis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016 Oct;91(10):1384-94.
4. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, et al. A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriopathy Risk Factors. *JASN*. 2016 Nov;27(11):3421-9.
5. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012 Apr 1;27(4):1580-4.
6. Wichienkuer P, Naugler W, Wusirika R. Calciphylaxis in a patient with acute kidney injury and alcoholic cirrhosis. *CN*. 2011 Dec 1;76(12):499-503.
7. Sato R, Akimoto T, Imai T, Nakagawa S, Okada M, Miki A, et al. Minimal Change Nephrotic Syndrome Sequentially Complicated by Acute Kidney Injury and Painful Skin Ulcers due to Calciphylaxis. *Intern Med*. 2016;55(22):3315-20.

8. Nseir V, Bradauskaite G, Pedroza M, Minimo C, Zaki R, Chewaproug D. A Rare Case of Calciphylaxis in an Orthotopic Liver Transplant Recipient with Acute Kidney Injury. *Exp Clin Transplant*. 2021 Apr;19(4):382-5.
9. Couri T, Stier M, Mikolajczyk A, Aronsohn A. Calciphylaxis in end-stage liver and renal disease patients before and after transplant. *Clin Transplant*. 2018 Jun;32(6):e13272.
10. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from Nonuremic Causes: A Systematic Review. *CJASN*. 2008 Jul;3(4):1139-43.
11. Yu WY, Bhutani T, Kornik R, Pincus LB, Mauro T, Rosenblum MD, et al. Warfarin-Associated Nonuremic Calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2017 Mar 1;153(3):309.
12. Bhambri A, Del Rosso JQ. Calciphylaxis: A review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2008 Jul;1(2): 38–41.
13. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney International*. 2002 Jun;61(6):2210-7.
14. Nigwekar S, Zhang Y, Corapi K, Luongo M, Thadhani R. Calciphylaxis in peritoneal dialysis patients: a single center cohort study. *IJNRD*. 2016 Sep;Volume 9:235-41.
15. Resić H, Bašić Jukić N. Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika na hemodijalizi. U: Bašić Jukić N, ur. *Hemodijaliza*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
16. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, ur. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23. izd. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney: Elsevier; 2018.

17. Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M, Masters SB. Katzung and Trevor's Pharmacology Examination and Board Review. 10. izd. New York, Chicago, San Francisco, Lisabon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto: McGraw-Hill Medical; 2013.
18. Bašić Jukić N, Kaštelan Ž ur. Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
19. Bajaj R, Courbebaisse M, Kroshinsky D, Thadhani RI, Nigwekar SU. Calciphylaxis in Patients With Normal Renal Function: A Case Series and Systematic Review. Mayo Clinic Proceedings. 2018 Sep;93(9):1202-12.
20. 14. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial Calcification in Chronic Kidney Disease: Key Roles for Calcium and Phosphate. Circ Res. 2011 Sep 2;109(6):697-711.
21. Roumeliotis S, Dounousi E, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Association of the Inactive Circulating Matrix Gla Protein with Vitamin K Intake, Calcification, Mortality, and Cardiovascular Disease: A Review. IJMS. 2019 Feb 1;20(3):628.
22. Chen N, Duan D, O'Neill K, Wolisi G, Koczman J, LaClair R, et al. The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells. Kidney International. 2006 Sep;70(6):1046-53.
23. Nigwekar SU, Jiramongkolchai P, Wunderer F, Bloch E, Ichinose R, Nazarian RM, et al. Increased Bone Morphogenetic Protein Signaling in the Cutaneous Vasculature of Patients with Calciphylaxis. Am J Nephrol. 2017;46(5):429-38.

24. 16. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: A Multifunctional Protein. EMI. 2011 May 1;5(2):124-46.
25. Azpiazu D, Gonzalo S, González-Parra E, Egido J, Villa-Bellosta R. Role of pyrophosphate in vascular calcification in chronic kidney disease. *Nefrología*. 2018 May;38(3):250-7.
26. Towler DA. Inorganic Pyrophosphate: a Paracrine Regulator of Vascular Calcification and Smooth Muscle Phenotype. *ATVB*. 2005 Apr;25(4):651-4.
27. Chen NX, O'Neill K, Akl NK, Moe SM. Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 449: 151-6.
28. Mochel MC, Arakaki RY, Wang G, Kroshinsky D, Hoang MP. Cutaneous calciphylaxis: a retrospective histopathologic evaluation. *Am J Dermatopathol* 2013;35:582-6
29. Gupta S, Baby D, Upadhyay M, Joseph M, Asopa S, Choudhury B, et al. Calciphylaxis and its diagnosis: A review. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(9):2763.
30. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 Jul;66(1):133-46.
31. Schmidt E, Murthy NS, Knudsen JM, Weenig RH, Jacobs MA, Starnes AM, et al. Net-like pattern of calcification on plain soft-tissue radiographs in patients with calciphylaxis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012 Dec;67(6):1296-1301.e2.
32. Kirby JP, Snyder J, Schuerer DJE, Peters JS, Bochicchio GV. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019. Review. *Mo Med*. 2019 May-Jun; 116(3): 176-179

33. Wilmer WA, Voroshilova O, Singh I, Middendorf DF, Cosio FG. Transcutaneous oxygen tension in patients with calciphylaxis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001 Apr;37(4):797-806.
34. An J, Devaney B, Ooi KY, Ford S, Frawley G, Menahem S. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: A case series and literature review. *Nephrology*. 2015 Jul;20(7):444-50.
35. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2004 Nov;28(5):497-504.
36. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E. Sodium Thiosulfate Therapy for Calcific Uremic Arteriopathy. *CJASN*. 2013 Jul 3;8(7):1162-70.
37. Torregrosa J, Sánchez-Escuredo A, Barros X, Blasco M, Campistol JM. Clinical management of calcific uremic arteriopathy before and after therapeutic inclusion of bisphosphonates. *Clin Nephrol*. 2015 Apr;83(4):231-4.
38. el-Azhary RA, Arthur AK, Davis MDP, McEvoy MT, Gibson LE, Weaver AL, et al. Retrospective Analysis of Tissue Plasminogen Activator as an Adjuvant Treatment for Calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan 1;149(1):63.
39. Iwagami M, Mochida Y, Ishioka K, Oka M, Moriya H, Ohtake T, et al. LDL-apheresis dramatically improves generalized calciphylaxis in a patient undergoing hemodialysis. *CN*. 2014 Mar 1;81(03):198-202.

14. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 17.4.1994. godine u Zgrebu gdje završavam osnovnu školu i I. gimnaziju. Studij medicine upisujem akademske godine 2013/14. godine. Tijekom studija 2018. godine sudjelujem kao pasivan sudionika na 2. kongresu Hrvatskog društva za transplantacijsku medicinu, odnosno 2020. godine na 9. Hrvatskom Kongresu Nefrologije, Dijalize i Transplantacije gdje, u okviru Nefrološkog učilišta - simpozija studenata, prezentiram dva slučaja kalcifilaksije u pacijenata sa transplantiranim bubregom, a pod mentorstvom prof. Bašić Jukić. 2021. godine, također pod mentorstvom prof. Bašić Jukić, prihvaćen mi je za objavu rad u časopisu Acta clinica Croatica, a pod naslovom "Calciophylaxis in renal transplant recipients". Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.