

Natriumtiosulfaatti – toivoa kalsifylaksian hoitoon

Kalsifylaksia on harvinainen, yleensä dialyysipotilailla tavattava sairaus, jossa pienten verisuonten mediakerroksen kalkkiutuminen johtaa ihon ja ihonalaiskudoksen kuolioon. Ihomuutokset ovat kivuliaita, ja tauti aiheuttaa huomattavaa kuolleisuutta. Syynä kuolemaan ovat yleensä sekundaariset infektiot ja sepsis. Kalsifylaksiaa vaaraa lisäävät erityisesti plasman suuret kalsium- ja fosforipitoisuudet sekä kalsiumsuolojen ja D-vitamiinin käyttö. Kalsifylaksian hoidossa on keskeistä kalsium-fosforitasapainon palauttaminen, haavanhoito ja kivun lievitys. Hoitotulokset jäävät usein huonoiksi. Natriumtiosulfaatti (NTS) muuttaa kalsiumin liukoiseen muotoon, jolloin syntyneet kalkkiutumiset verisuonista ja pehmytosista liukenevat ja poistuvat dialyysissä. Suoneen annettavalla NTS:llä on saatu lupaavia tuloksia kalsifylaksipotilailla, jotka eivät ole vastanneet tavanomaiseen hoitoon.

Kalsifylaksia on yleensä pienten verisuonten (pienet arteriat, arteriolit, venulit) sairaus, jolle on tyypillistä suonien mediakerroksen kalkkiutuminen, intimakerroksen proliferaatio ja fibroosi sekä suonensisäinen tromboosi (Essary ja Wick 2000). Seurauksena on ihon ja ihonalaiskudoksen hapenpuute ja kuolio. Kalsifylaksiaa esiintyy yleisimmin dialyysipotilailla, jopa 4 %:lla heistä. Kalsifylaksian tapaisia taudinkuvia on kuvattu kuitenkin myös potilailla, joiden munuaistoiminta on vain vähän heikentynyt tai jopa normaali, kuten primaarista hyperparatyreoosia, tulehduksellista suolistosairautta, maksakirroosia tai syöpää sairastavilla tai äskettäin munuaissirteeseen saaneilla (Angelis ym. 1997, Nigwekar ym. 2008). Kalsifylak-

sia pelätään sen erittäin huonon ennusteen vuoksi. Potilaista jopa 60–80 % menehtyy puolessa vuodessa diagnoosin jälkeen. Syynä on yleensä infektio (Mazhar ym. 2001, Fine ja Zacharias 2002). Tauti voi johtaa raaja-amputaatioihin myös lapsipotilailla.

Taudinkuva

Kalsifylaksiaissa ihossa on sinipunertavia läiskiä tai kyhmymäisiä muutoksia, jotka usein laajenevat, haavautuvat ja nekrotisoituvat nopeasti. Alkuvaiheessa tilanne voi muistuttaa livedo reticularista. Muutoksia ilmaantuu usein alueille, joissa on paljon ihonalaista rasvaa, kuten vatsaan, rintoihin ja reisiin. Niitä tavataan myös säärtien iholla. Distaalisia tautimuotoja sekä lihas- ja sisäelinihmentymiä on niin ikään kuvattu (Wilmer ja Magro 2002). Ihomuutoksille on tyypillistä kova särky ja syntyneiden haavojen huono paranemistaipumus. Rasvakudos on verrattain huonosti verisuonittunut, ja hemodialyysin aikainen verenpaineen lasku pahentaa kudoshypoksiaa ja altistaa siten kalsifylaksialle. Useilla potilailla kipu paheneekin dialyysin aikana.

Patogeneesi

Kalsifylaksiaissa verisuonen sileälihassolussa mineralisaatiota estävien tekijöiden (esim. fetuiini A, matrix Gla -proteiini, osteoprotegeeriini) määrä on vähentynyt ja samanaikaisesti mineralisaatiota lisäävien luuproteiinien (mm. luun morfogeneettinen proteiini 4, osteopontiini) määrä on suurentunut (Ahmed ym. 2001). Tilanne johtaa kalsiumfosfaatin kertymiseen ja verisuonen sileälihassolun muuttamiseen osteoblastia muistuttavaksi soluksi.

Lisääntyneellä solukuolemalla ja endoteelidysfunktioilla on myös osuutta tapahtumiin (Hayden ym. 2005).

Riskitekijät

Kalsifylaksian riskitekijöitä ovat hyperfosfatemia, hyperkalsemia, suuri kalsium-fosforisumma, hyperparatyreoosi, hypoalbuminemia sekä kalsiumia sisältävien fosforinsitojen, D-vitamiinivalmisteiden ja raudan käyttö. Myös tulehdukselliset tilat, immunosuppressiivinen lääkitys ja tromboositaipumus, mutta toisaalta myös varfariinilääkitys, lisäävät kalsifylaksian vaaraa (Weenig ym. 2007, Giachelli 2009). Varfariini voi altistaa kalsifylaksialle häiritsemällä kalsifikaatiota estävän matrix Gla -proteiinin gammakarboksylaatiota. Se myös vähentää hyytymisjärjestelmän proteiinien C ja S määrää (Price ym. 1998). Ylipainoiset, metabolista oireyhtymää tai tyypin 2 diabetesta sairastavat sekä naiset ovat riskiryhmässä (Hayden ym. 2006).

Diagnoosi

Kalsifylaksian diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan, histologiaan ja radiologisiin löydöksiin. Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja ovat vaskuliitit, kollagenoosit, kolesteroliembolia, valtimonkovettumistauti, kryoglobulinemia, pyoderma gangraenosum, nekrotisoiva faskiitti ja nefrogeeninen systeeminen fibroosi. Joissakin kasvaintaudeissa ja infektiivisessä endokardiitissa tavattavat ihomuutokset voivat olla samantapaisia kuin kalsifylaksiasa (Pettersson ja Konttinen 2005). Histologisessa näytteessä dermiksen ja ihonalaiskudoksen pienten verisuonten mediakerroksen kalsifikaatio ja endo-

vaskulaarinen fibroosi varmistavat kalsifylaksiadiagnoosin (Kuypers 2009). Kalsifylaksia-potilaalla plasman kalsiumin, fosforin ja lisäksi kilpirauhashormonin (PTH) pitoisuudet ovat usein suurentuneet, mutta eivät aina (Wilmer ja Magro 2002). Natiiviröntgenkuvassa, etenkin mammografiatekniikkaa käytettäessä, voidaan havaita kalkkiutumia ihoerisuonissa. Myös luustokartoituksesta voi olla apua kalsifylaksian diagnostiikassa ja hoidon seurannassa (Norris ym. 2005, Bleibel ym. 2006).

Hoito

Perinteinen hoito. Jos epäily kalsifylaksiasta syntyy, kalsium- ja D-vitamiinivalmisteiden käyttö on syytä lopettaa. Dialyysihoitoa tehostamalla ja käyttämällä vähäkalkkista ulkonestettä pyritään runsaampaan fosforin ja kalsiumin poistumaan. Kalsiumia sisältävien fosforinsitojen sijasta suositetaan sevelameeri- tai lantaanikarbonaattia. Varfariinilääkitys lopetetaan, jos se vain on mahdollista (Rogers ym. 2007, Schlieper ym. 2009). Kalsifylaksiasa kortikosteroidilääkitys voi olla hyödyllinen, mikäli ihomuutokset eivät vielä ole haavautuneet (Fine ja Zacharias 2002). Munuaisten vajaatoiminnan aiheuttamaa sekundaarista hyperparatyreoosia voidaan hillitä sinakalseettilääkityksellä, joka lisää lisäkilpirauhasen kalsiumreseptorin herkkyyttä ja pienentää plasman kalsium-, fosfori- ja PTH-pitoisuuksia. Sinakalseetin käytön on muutamassa julkaisussa kuvattu johtaneen kalsifylaksiahaavojen paranemiseen (Mohammed ym. 2008). Bisfosfonaatit vähentävät luun resorptiota, niillä on anti-inflammatorisia vaikutuksia, ja niiden käytöstä on kuvattu olleen hyötyä joissakin kalsifylaksiatapauksissa (Monney ym. 2004).

YDINASIAI

- ▶ Kalsifylaksia on useimmiten dialyysipotilailla tavattava ihon ja ihonalaiskudoksen kuolioon johtava huonoennusteinen sairaus.
- ▶ Kalsifylaksiavaaraa lisäävät plasman suuret kalsium- ja fosforipitoisuudet sekä kalsiumsuolojen ja D-vitamiinin käyttö.
- ▶ Kalsifylaksian hoidossa on keskeistä kalsium-fosforitasapainon palauttaminen, haavanhoito ja kivun lievitys.
- ▶ Natriumtiosulfaattilla on saatu lupaavia tuloksia kalsifylaksiapotilailla, jotka eivät ole vastanneet tavanomaiseen hoitoon.

Paratyreoidektomiaa voidaan harkita, jos plasman PTH-taso on huomattavan suuri (Arch-Ferrer ym. 2003). Toisaalta hypoparatyreoosi voi johtaa luuston ulkopuolisiin kalkkiutumisiin ja kalsifylaksiaan, kun inaktiiviseksi muuttuva luu ei pysty sitomaan kalsiumia ja fosforia (Mawad ym. 1999). Mikään tässä kuvatuista hoidoista ei kuitenkaan ole osoittautunut kiistattoman tehokkaaksi.

Koska sepsis on kalsifylaksiapotilaiden yleisin kuolinsyy, infektioiden suhteen on oltava valppaana ja mikrobilääkitys on aloitettava herkästi. Haavanhoidon pitää olla kudoksia säästävää. Huonosti paranevien nekroottisten haavautumien hoidossa ylipainehappihoidosta on kuvattu olevan apua (Podymow ym. 2001). Kirurgiseen hoitoon ja amputaatioihin joudutaan turvautumaan sellaisissa vaikeissa tapauksissa, joihin konservatiivinen hoito ei tehoa.

Natriumtiosulfaatti ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NTS) on väritön epäorgaaninen suola. Sen tiedetään kela-toivan kationeja, ja sitä on käytetty antidoottina syanidi-, halogenidi- ja raskasmetallimyrkytyksissä ja sisplatiinin yliannostapauksissa. NTS imeytyy suun kautta epätäydellisesti. Suoneen annettuna se jakautuu koko solunulkoiseen nestetilään ja erittyy muuttumattomana virtsaan. Sen puoliintumisaika on 15

minuuttia, jos munuaistoiminta on normaali, mutta aika pitenee anurisilla dialyysipotilailla lähes 500 minuuttiin (Bruccleri ym. 2005). Heillä se poistuu maksan kautta. NTS muuttaa kalsiumin 250–100 000 kertaa muita kalsiumsuoloja liukoisemmaksi kalsiumtiosulfaattiksi (CaS_2O_3), jolloin kalsiumsaostumat verisuonissa ja pehmytosissa liukenevat. Muodostunut kalsiumtiosulfaatti voidaan poistaa dialyysillä. NTS:llä on myös antioksidatiivisia ominaisuuksia, mikä voi johtaa endoteelin toiminnan paranemiseen ja vasodilataatioon (Hayden ym. 2005).

Cicone työtovereineen julkaisi ensimmäisen artikkelin suoneen annettavan NTS:n käytöstä kalsifylaksiassa vuonna 2004. Dialyysipotilailla tavattavien, usein nivelten seutuun paikantuvien tuumorimaisten pehmytkudoskalkkiutumien hoidossa sitä on käytetty jo paljon aiemmin, samoin nefrokalsinoosissa ja kalsiumpitoisten virtsatiekivien hoidossa (Yatzidis 1985, Kyriakopoulos ja Kontogianni 1990, Agroyanis ym. 1994). Sillä on saatu myönteisiä tuloksia myös gadolinium-varjoaineen aiheuttaman nefrogeenisen systeemisen fibroosin hoidossa (Yerram ym. 2007). Suomalaisessa lääketieteellisessä kirjallisuudessa ei NTS:n käytöstä kalsifylaksiassa ole mainintoja. Kuvaamme tavanomaiseen hoitoon reagoimattoman kalsifylaksiatapauksen, jossa NTS:llä saavutettiin erinomainen hoitotulos.

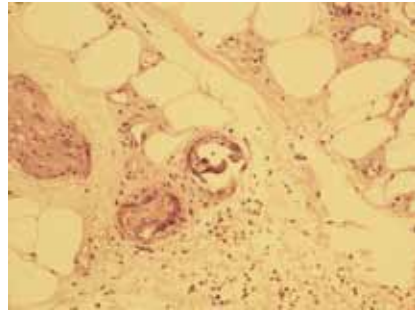
Potilastapaus

Potilaamme on 50-vuotias mies, jolla on von Hippel-Lindaun tauti. Kyseessä on autosomissa vallitsevasti periytyvä sairaus, johon liittyy huomattava kasvainriski. Potilaaltamme oli poistettu molemmat lisämunuaiset feokromosytoomien takia ja vasen munuaisten karsinooman vuoksi. Pikkuaivojen hemangioblastoomia oli leikattu kolmasti, ja aivo-selkäydin-nestekierron häiriön vuoksi potilaalle oli asetettu suntti. Karsinooman vuoksi oikeaa munuaista oli resekoitu kahdesti ja hoidettu radiotaajuusablaatiohoidolla. Tämän jälkeen potilaalle kehittyi keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilas sairastaa lisäksi astmaa, tyypin 2 diabetesta ja verenpainetauti.

Kaksi vuotta sitten oikea munuaisten jouduttiin karsinooman uusiutumisen vuoksi poistamaan kokonaan ja aloittamaan hemodialyysihoito. Kasvaimen ei havaittu levinneen munuaisen ulkopuolelle eikä lähettäneen etäpesäkkeitä. Munuaisenpoiston komplikaationa seurasi sapenjohtimen ja haimatiehyen



KUVA 1. Kalsifylaksiamuutoksia potilaan sääriässä.



KUVA 3. Ihonalaista verisuonta ahtauttava kalkkiutuma ja suonensisäinen tromboosi.



KUVA 2. Kalsifylaksiaan sopivia verisuonikalkkiutumia ihonalaisissa suonissa natiiviröntgenkuvassa.



KUVA 4. Kalsifylaksiamuutosten paraneminen natriumtiosulfaattihoidon aikana.

ahtaus, haimafisteli ja haiman pseudokysta. Ahtaumia laajennettiin ja hoidettiin stentein useita kertoja. Haiman kookas pseudokysta aiheutti vatsakipuja, infektoitui toistuvasti ja sai painevaikutuksellaan aikaan molemminpuolisen lonkka- ja reisilaskimon tukoksen. Ne hoidettiin ihonalaisin enoksapariinipistoksillä. Pseudokystaa tyhjennettiin vatsanpeitteiden läpi lukuisia kertoja, tiheimmillään kahden viikon välein. Potilas tarvitsi lähes yhtäjaksoista mikrobilääkehoitoa, usein suoneen annettuna. Sairaalassa hän oli munuaisen poiston jälkeen puolen vuoden ajan ja sen jälkeenkin kuukausittain pseudokystainfektioiden vuoksi.

Puoli vuotta dialyysihoidon aloittamisesta oikean säären sisäisivulle ilmaantui sinipunertava, ensin viat-

tomalta verenpurkaumalta näyttänyt ihomuutos. Muutoksia tuli nopeasti lisää molempiin sääriin. Ne laajentuivat muutaman senttimetrin läpimittaisiksi, ja iho niiden pinnalla meni nekroosiin (KUVA 1). Jalakaterät olivat lämpimät, ja perifeeriset pulssit tuntuivat vahvoina. Nilkka-olkavarsipainesuhdetta ei saatu mitatuksi, koska jäykistyneet valtimot eivät nilkka-olka-alueella sulkeutuneet. Pienikin kosketus aiheutti ihomuutoksissa voimakkaan pistävän kivun, ja seistessä särky kävi niin kovaksi, että potilas tarvitsi säännöllisesti oksikodonilääkitystä.

Dialyysihoidon aloituksen jälkeen plasman fosforiarvot olivat vaihdelleet pienistä suuriin sen mukaan, kuinka paljon potilas pystyi vatsaoireiltaan syömään. Seerumin ionisoitu kalsium oli lievästi pienentynyt tai

normaali ja plasman PTH-pitoisuudet dialyysipotilaalle pieniä, 38–68 ng/l. Plasman albumiinipitoisuus oli jatkuvasti vähemmän kuin 25 g/l (viitealue 36–45 g/l). Diabetestasapaino oli hyvä. Potilaan lääkityksenä oli hydrokortisoni lisämunaisten poiston vuoksi, darbepoietiini, esomepratsoli, allopurinoli, haimaentsyymivalmiste, beklometasonidipropionaatti- ja salbutamolisuihkeet, glargiini- ja aspartinsuliini sekä dialyysihoidossa poistuvia vesiliukoisia vitamiineja sisältävä valmiste. Dialyysien yhteydessä potilaalle annettiin enoksapariinia. Fosforin sitomiseen käytettiin pientä annosta kalsiumkarbonaattia aterioiden yhteydessä. Päivä ennen iho-oireiden alkua oli aloitettu seerumin pienen D-25-arvon vuoksi D3-vitamiini. Aktiivista D-vitamiinia potilas ei saanut eikä infektiokierteen vuoksi myöskään rautaa todetusta raudanpuutteesta huolimatta. Mikrobilääkkeenä oli oireiden ilmaantuessa moksifloksasiini. Plasman CRP-pitoisuus oli 30 mg/l.

Kalsifylaksiaepäilyn vuoksi nefrologi lopetti potilaan kalsiumkarbonaatti- ja D3-vitamiinilääkityksen. Näiden sijaan potilaalle annettiin fosforinsitojaksi sevelameeria. Nefrologi muistutti potilasta fosfor rajoituksen noudattamisesta ja kaksinkertaisti hydrokortisoniannoksen. Valitettavasti sekä sevelameeri- että lantaanikarbonaatti aiheuttivat potilaalle niin paljon maha-suolikanavan oireita, että niitä ei voitu käyttää. Hyperfosfatemian hallitsemiseksi jouduttiin turvautumaan alumiinihydrokloridiin. Munuaiskorvaushoitoa tehostettiin lisäämällä dialyysihoidoa ja siirtymällä hemodiafiltratioon.

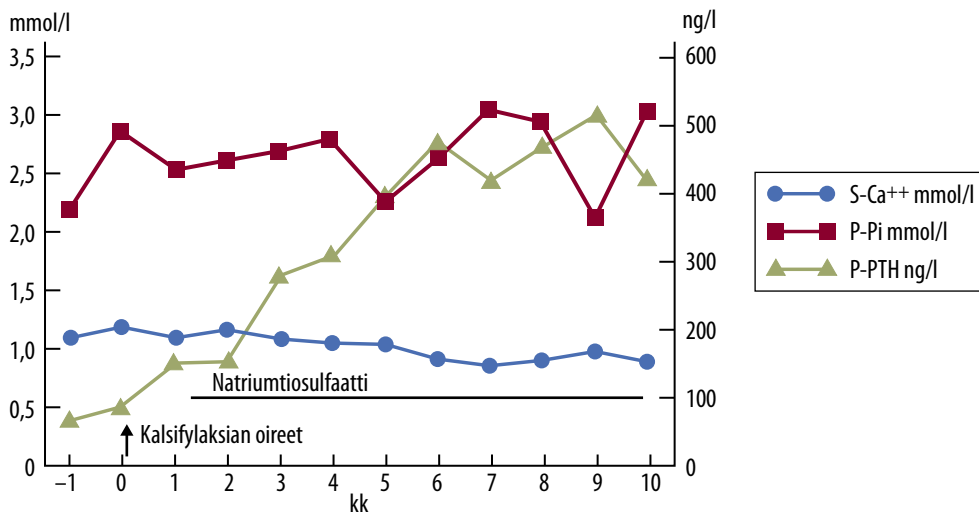
Myös ihotautilääkäri arvioi ihomuutosten sopivan kalsifylaksiaan. Säärten natiiviröntgenkuivissa nähtiin kalsifylaksiaan viittaavaa ihonalaisen verisuonten seinämäkalkkiutumaa, joka oli huomattavan runsas-

ta suurempien alaraajavaltimoiden kalkkiutumiseen nähden (KUVA 2). Histologisessa näytteessä ihonalaiskudoksessa oli verisuonia voimakkaasti ahtauttavia kalkkiutumia ja suonensisäisiä trombooseja. Nämä löydökset sopivat hyvin diagnoosiin (KUVA 3). Patologi havaitsi myös leukosytoklastiseen vaskuliittiin sopivia muutoksia, jotka arvioitiin kalsifylaksian seurauksena syntyneiksi pseudovaskuliittimuutoksiksi. Verisuonten seinämissä ei ollut immunoglobuliiniker-tymiä. Epidermis oli pääosin nekroosissa.

Kalsifylaksiadiagnoosin varmistumiseen mennessä ihomuutokset olivat kasvaneet voimakkaasti. Suurin niistä oli jo kämmenen kokoinen, ja useimmat muutoksista olivat menneet pinnaltaan kuolioon. Haavojen nekroottista kudosta poistettiin varovaisesti entsyymaattisella valmisteella ja mikrobituloheuksien estämiseksi aloitettiin klindamysiinilääkitys.

Diagnoosin varmistuttua käynnistettiin suonensisäinen NTS-hoito. Natriumtiosulfaattia annettiin 25 g liuotettuna 100 ml:aan fysiologista keittosuolaliuosta dialyysiletuston laskimopuolelle dialyysin viimeisen tunnin aikana kolmasti viikossa. Asidoosin vuoksi ulkonesteen bikarbonaattipitoisuutta lisättiin ja potilas sai natriumbikarbonaattia myös suun kautta. Jo kolmannen NTS-hoidon jälkeen haavojen särky oli lievittänyt niin, että oksikodonilääkityksen saattoi lopettaa. Uusia haavoja ei enää ilmaantunut. Haavoja ympäröinyt iho alkoi vaaleta ja kuolioon menneet alueet parantua. Haavaumat olivat täysin umpeutuneet kolmen kuukauden kuluessa (KUVA 4).

Pseudokystan infektiot ja punktioiden tarve jatkuivat. Hyperfosfatemiaa ei missään vaiheessa saatu hallintaan (KUVA 5). Alumiinin antaminen lopetettiin kuukauden käytön jälkeen kalsifylaksiamuutosten paranemisvaiheessa. Sen jälkeen fosforinsito-



KUVA 5. Seerumin kalsiumpitoisuus sekä plasman fosfori- ja parathormonipitoisuudet ennen kalsifylaksia- oireiden alkua ja natriumtiosulfaattihoidon aikana.

jaksi määrättiin pieni annos kalsiumkarbonaattia ja lantaanikarbonaatti. Tätä lääkitystä potilas sietikin. Kalsiumkarbonaattia tarvittiin paitsi hyperfosfatemian myös hypokalsemian vuoksi. Plasman PTH-arvot pysyivät dialyysipotilaan tavoitealueella (2–9 x viitealueen yläraja).

Pohdinta

Potilaallamme oli monta kalsifylaksialle altistavaa tekijää: dialyysihoitoa edellyttävä munuaisvaurio, hyperfosfatemia, hypoalbuminemia, jatkuva infektio, diabetes ja kalsiumia sisältävä fosforinsitoja. Taudin puhjetessa plasman fosforipitoisuus oli kasvanut aiempaa suuremmaksi (2,87 mmol/l, viitealue 1,16–1,30 mmol/l) ehkä siksi, että tilanne pseudokystainfektio suhteen oli tuolloin rauhallinen, potilas oli kotona ja hänen ruokahalunsa oli hyvä. D3-vitamiinia potilas ehti saada vain vuorokauden, ja siksi sillä tuskin oli kalsifylaksiaan muu kuin ajallinen yhteys. Plasman PTH-arvo oli sairastuessa pieni, mikä voisi viitata adynaamiseen luustotautiin.

NTS:n käytöstä kalsifylaksiassa on julkaistu noin 30 potilastapausta, joista osa vain kokousabstrakteina. Hoito on tehonnut 85 %:ssa tapauksista. Kipu on hävinnyt parissa viikossa ja suuretkin haavat parantuneet muutamassa kuukaudessa (Schlieper ym. 2009). Nopea kivunlievitys perustuu todennäköisesti vasodilataation aiheuttamaan hermojen verenkierroon palautumiseen (Hayden ym. 2005). NTS on ollut hyvin siedetty ja hoitoajat ovat vaihdelleet kuudesta viikosta 34 kuukauteen. Hoidon haittavaikutuksina on kuvattu lähinnä lievää pahoinvointia ja metabolista asidoosia, joka oli ainoa ja helposti hoidettava haitta omalla potilaallamme. Sekä NTS että natriumbikarbonaatti lisäävät suolakuormaa ja voivat johtaa nesteeseen kertymiseen. Potilaallamme se ei muodostunut ongelmaksi anuriasta huolimatta. NTS:ää on annettu ongelmitta myös lapsipotilaille (25 g / 1,73 m²) ja peritoneaali-dialyysinesteeseen (25 g / 2 l glukoosiliuosta kerran vuorokaudessa) (Araya ym. 2006, Matiaic ja Bastani 2006).

Potilaallamme sinakalseetin ja bisfosfonaatin käyttö ei olisi ollut mahdollista adynaamisen luustotaudin ja hypokalsemian vuoksi.

Siten NTS oli ainoa vaihtoehto tavanomaiseen hoitoon reagoimattomassa tapauksessa. NTS tehosi, vaikka plasman fosforipitoisuus oli kaiken aikaa suuri ja pseudokysta jatkuvasti infektoitunut. NTS-hoitoa jatkettiin kymmenen kuukauden ajan. Jää nähtäväksi, uusiutuuko kalsifylaksia; taudin riskitekijöihin ei ole pystytty paljontaan vaikuttamaan. Kirjallisuudessa on kuvattu vain yksi uusiutunut tapaus NTS-hoidon jälkeen (Subramaniam ym. 2008). Se tapahtui kuukausi 12 viikon pituisen hoidon jälkeen. Kalsifylaksia ei enää palannut kahdeksan kuukautta kestäneen uusia hoidon päätyttyä.

Lopuksi

Kalsifylaksia on yleisimmin dialyysipotilailla tavattava vaikea sairaus, jonka on arveltu olevan yleistymässä. Taudin varhainen toteaminen, sitä pahentavien tekijöiden karsiminen ja hoidon kiireellinen aloitus parantavat ennustetta. NTS on osoittautunut lupaavaksi hoidoksi tässä henkeä uhkaavassa sairaudessa. ■

MAIJA HEIRO, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
TYKS:n sisätautien klinikka
PL 52, 20521 Turku

LEENI MÄKELÄ, LL, ihotautilien ja allergologian erikoislääkäri
TYKS:n ihotautilien klinikka

ILKKA MANNER, LL, radiologian erikoislääkäri
Varsinais-Suomen kuvantamiskeskus

NIINA KOIVUVIITA, LL, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri

RISTO TERTTI, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri

**ULLA HOHENTHAL, LT, sisätautien ja infektio-
tautien erikoislääkäri**

KAJ METSÄRINNE, dosentti, yllälehti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
TYKS:n sisätautien klinikka

SIDONNAISUUDET

Maija Heiro: Ei sidonnaisuuksia

Leeni Mäkelä: Ei sidonnaisuuksia

Niina Koivuviita: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

Ilkka Manner: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

Risto Tertti: Ei sidonnaisuuksia

Ulla Hohenthal: Ei sidonnaisuuksia

Kaj Metsärinne: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Agroyannis BJ, Koutsikos DK, Tzanatos HA, Konstadinidou IK. Sodium thiosulfate in the treatment of renal tubular acidosis I with nephrocalcinosis. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28:107–8.
- Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1267–76.
- Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997;122:1083–9.
- Araya C.E, Fennell RS, Neiberger RE, Dharnidharka VR. Sodium thiosulfate treatment for calcific uremic arteriopathy in children and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1161–6.
- Arch-Ferrer JE, Beenken SW, Rue LW, Bland KI, Diethelm AG. Therapy for calciphylaxis: an outcome analysis. *Surgery* 2003;134:941–4.
- Bleibel W, Hazar B, Herman R. A case report comparing various radiological tests in the diagnosis of calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 2006;48:659–61.
- Brucculeri M, Cheigh J, Bauer G, Serur D. Long-term intravenous sodium thiosulfate in the treatment of a patient with calciphylaxis. *Semin Dial* 2005;18:431–4.
- Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Specator DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1104–8.
- Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciphylaxis. An underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol* 2000;113:280–7.
- Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002;61:2210–7.
- Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009;75:890–7.
- Hayden MR, Kolb LG, Khanna R. Calciphylaxis and the cardiometabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2006;1:76–9.
- Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L, Sowers JR, Khanna R. Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriopathy: the emerging role of sodium thiosulfate. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:4.
- Kuypers DR. Skin problems in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5:157–70.
- Kyriakopoulos G, Kontogianni K. Sodium thiosulfate treatment of tumoral calcinosis in patients with end-stage renal disease. *Ren Fail* 1990;12:213–9.
- Mataic D, Bastani B. Intraperitoneal sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *Ren Fail* 2006;28:361–3.
- Mawad HW, Sawaya BP, Sarin R, Maluche HH. Calcific uremic arteriopathy in association with low turnover uremic bone disease. *Clin Nephrol* 1999;52:160–6.
- Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, ym. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:324–32.
- Mohammed IA, Sekar V, Buktana AJ, Mitra S, Hutchison AJ. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic 'Cinacalcet'. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:387–9.
- Monney P, Nguyen QV, Perroud H, Descombes E. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2130–2.
- Nigwekar SV, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1139–43.
- Norris B, Vaysman V, Line BR. Bone scintigraphy of calciphylaxis: a syndrome of vascular calcification and skin necrosis. *Clin Nucl Med* 2005;30:725–7.
- Pettersson T, Kontinen Y. Tiekartta vasculiitteihin. *Suom Lääkäril* 2005;60:1847–960.
- Podymow T, Wherrett C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2176–80.
- Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1400–7.
- Rogers NM, Teubner DJ, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial* 2007;20:150–7.
- Schlieper G, Brandenburg V, Ketteler M, Floege J. Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriopathy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:539–43.
- Subramaniam K, Wallace H, Sinniah R, Saker B. Complete resolution of recurrent calciphylaxis with long-term intravenous sodium thiosulfate. *Australas J Dermatol* 2008;49:30–4.
- Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:569–79.
- Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002;15:172–86.
- Yatzidis H. Successful sodium thiosulfate treatment for recurrent calcium urolithiasis. *Clin Nephrol* 1985;23:63–7.
- Yerram P, Saab G, Karuparthi PR, Hayden MR, Khanna R. Nephrogenic systemic fibrosis: a mysterious disease in patients with renal failure – role of gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:258–63.

Summary

Sodium thiosulfate – new hope for the treatment of calciphylaxis

Calciphylaxis is a rare disease primarily affecting patients dependent on dialysis. It is characterised by small vessel media calcification leading to cutaneous ischemia and necrosis. The mortality rate is high with infection and sepsis being the most common causes of death. Calcium salts, vitamin D and high levels of serum calcium and phosphorus increase the risk of calciphylaxis. Current therapies including restoration of mineral homeostasis, wound care and pain control, are not entirely effective. Sodium thiosulfate, by dissolving calcium deposits, is a novel therapeutic choice for calciphylaxis. It has proved successful also in cases refractory to conventional treatment.