

บทความพิเศษ

Calciphylaxis in Chronic Kidney Disease

บัญชา สิริระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

Calciphylaxis หรือเรียกว่า calcific uremic arteriopathy เป็นภาวะที่มีการตายของเนื้อเยื่อและผิวหนังบริเวณรอยโรคที่มีการอุดตันของหลอดเลือดขนาดเล็ก พบได้น้อย แต่มีความรุนแรงของโรคสูง เพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อมีของรอยโรคสูงถึงร้อยละ 80 จาก ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย และผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต บทความนี้ขอทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับระบาดวิทยา กลไกของโรค การวินิจฉัย การป้องกัน และการรักษาภาวะ calciphylaxis ในปัจจุบัน

ระบาดวิทยาของโรค

ความชุกของภาวะ calciphylaxis เพิ่มขึ้นตามความนิยมใช้ calcium containing phosphate binders และ vitamin D3 analogs ที่เพิ่มมากขึ้น จึงเชื่อว่าการใช้ยาดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรค¹ จากข้อมูลในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 242 ราย มีรายงานการเกิด ภาวะ calciphylaxis ร้อยละ 4² โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงในสัดส่วน 3 ต่อ 1³ ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งการฟอกเลือด หรือการล้างไตทางช่องท้องที่มีภาวะ vascular calcification ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังมีรายงานในผู้ป่วยโรคต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติแบบปฐมภูมิ (primary hyperparathyroidism) โรคตับจากแอลกอฮอล์ โรคมะเร็ง และโรคภูมิคุ้มกันตนเอง โดยร้อยละ 60 ของผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาโคลอติโคสเตอรอยด์ และร้อยละ 25 ของผู้ป่วยมีประวัติได้รับยา warfarin⁴

กลไกการเกิดโรค

Calciphylaxis เกิดจากการสะสมของแคลเซียม โดยเริ่มจาก medial calcification ของผนังหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (arteriole) ตามมาด้วยการบาดเจ็บของเซลล์ endothelium และเกิด endothelial dysfunction ทำให้เกิดการตีบแคบของขนาด

หลอดเลือด และการอุดตัน⁵ สุดท้ายเกิดการขาดเลือด และเนื้อตายในบริเวณรอยโรค โดยมีปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคดังนี้

1. การเพิ่มขึ้นของระดับฟอสฟอรัสในเลือด โดยมีการศึกษาทางหลอดเลือดเลี้ยงเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (human smooth muscle cells) ในภาวะที่มีฟอสฟอรัสสูงพบว่า เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมีการแสดงออกแบบเหมือนเซลล์กระดูก หรือเรียกว่า osteoblastic like- cells โดยมีการเพิ่มขึ้นของ osteogenic markers (osteopontin, Cbfa-1/Runx2, alkaline phosphatase และ osteocalcin) และการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์คล้าย osteoblast⁶ เหมือนกับพยาธิสภาพของ calciphylaxis ก็พบว่ามีเพิ่มขึ้นของ osteogenic markers ดังกล่าว

2. การเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมในเลือด ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ type III sodium dependent phosphate cotransporter หรือ Pit-1 ซึ่งทำให้ฟอสฟอรัสผ่านเข้าเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมากขึ้น และกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดเป็นเซลล์ osteoblast⁷

3. ภาวะ uremic toxins จากโรคไตเรื้อรังทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารที่กระตุ้นการเกิด calcification เช่น osteocalcin นอกจากนี้ภาวะไตวายเรื้อรังมีการสร้าง radical oxygen species (ROS) เพิ่มขึ้นทำให้เกิด endothelial dysfunction ซึ่งเป็นปัจจัยส่งเสริมการเกิดหลอดเลือดตีบลง

4. การลดลงของสารป้องกันการเกิด calcification เช่น Matrix Gla protein (MGP) สร้างจากเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และ chondrocytes มีคุณสมบัติยับยั้งการเกิด vascular calcification⁸ และ fetuin-A เป็น glycoprotein จับกับแคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือดจึงลดการสะสมในผนังหลอดเลือด และการสะสมตามเนื้อเยื่อต่างๆ โดยในผู้ป่วยโรคไต และการอักเสบเรื้อรังในร่างกายจะมีการลดลงของ fetuin-A ทำให้เกิดภาวะ calciphylaxis เพิ่มขึ้น⁹

จากปัจจัยต่างๆ ข้างต้นกระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดเกิดเป็น osteoblastic like- cells และมีการกระตุ้นผ่าน receptor activator of NFkB ligand (RANKL) และ nuclear factor k-B (NFkB) ทำให้เกิด extraosseous mineralization เพิ่มขึ้น และ osseous mineralization ลดลง¹⁰ สุดท้ายทำให้เกิด vascular calcification โดยเฉพาะบริเวณชั้น tunica media ของหลอดเลือดเล็ก (arteriole) นำไปสู่ภาวะ calciphylaxis ในที่สุด แสดงกลไกการเกิด vascular calcification ดังรูปที่ 1

ปัจจัยเสี่ยงของโรค

- 1. การเพิ่มขึ้นของระดับฟอสฟอรัสในเลือด** เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคดังกล่าวในกลไกการเกิดโรคข้างต้น¹
- 2. โรคต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติ** โดยมีรายงานพบว่า ผู้ป่วย calciphylaxis มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เพิ่มขึ้น และมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัส โดยมีรายงานผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ออกทำให้อาการ calciphylaxis ดีขึ้น
- 3. การทุพโภชนาการ** พบว่า การลดลงของระดับอัลบูมินในเลือดทุก 1 กรัม/ดล.จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด calciphylaxis ประมาณ 17 เท่า¹¹ โดยเชื่อว่า ภาวะทุพโภชนาการสัมพันธ์กับการอักเสบภายในร่างกาย จึงเป็นปัจจัยกระตุ้นการเกิด calciphylaxis
- 4. การใช้วิตามินดี** เพื่อรักษาภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงาน

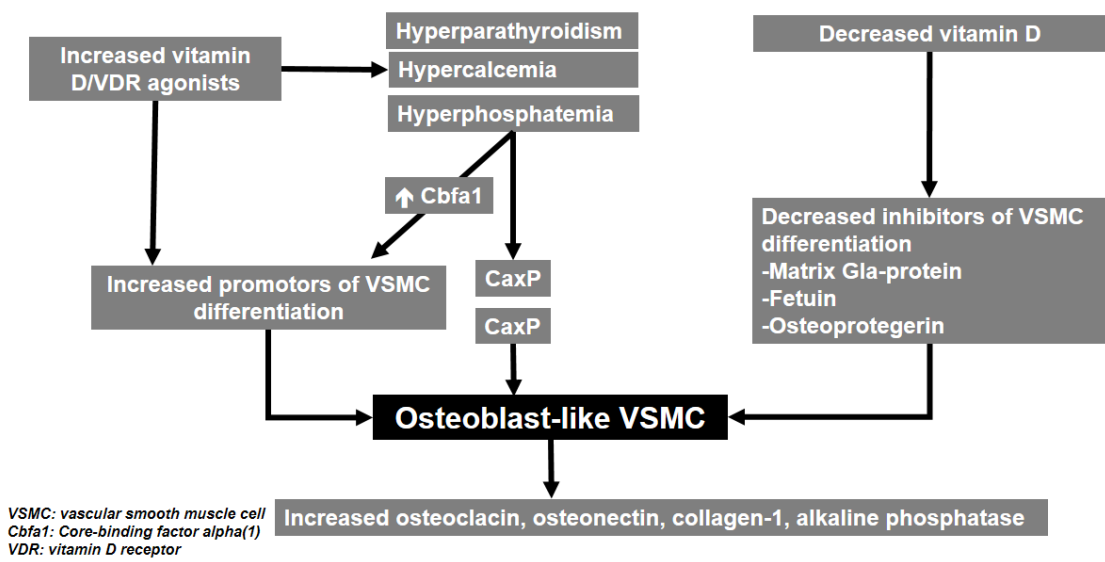
มากผิดปกติแบบ secondary hyperparathyroidism ทำให้เกิดมีภาวะแคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือดสูง ซึ่งมีผลเพิ่มการเกิด vascular calcification นอกจากนี้การใช้วิตามินดีมากเกินไปอาจทำให้เกิด low bone turnover หรือภาวะ adynamic bone disease จะทำให้มีภาวะแคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือดสูงตามมา ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด calciphylaxis

5. Warfarin ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสมดุลของตัวกระตุ้นและตัวยับยั้งการเกิด calcification โดยเชื่อว่า warfarin ทำให้กระบวนการ vitamin K- dependent gamma carboxylation ของ matrix Gla protein (MGP) ทำงานลดลง¹² ซึ่ง MGP มีหน้าที่ยับยั้งการเกิด vascular calcification ร่วมกับ warfarin ทำให้ระดับ protein c และ protein S ในร่างกายลดลง ซึ่งเป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือด สุดท้ายทำให้เกิดการแข็งตัวของลิ่มเลือดมากขึ้น

6. ภาวะการขาด Protein C หรือ Protein S (Protein C or Protein S deficiency) และ antiphospholipid syndrome โดยผู้ป่วย calciphylaxis พบร้อยละ 38 มีการลดลงของระดับ Protein C และร้อยละ 43 มีการลดลงของระดับ protein S¹³ จึงเชื่อว่าภาวะ hypercoagulable state มีบทบาทต่อการเกิด calciphylaxis

7. ภาวะอ้วน ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค โดยพบว่าการ

Vascular calcification



รูปที่ 1 กลไกการเกิด vascular calcification ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เพิ่มขึ้นของดัชนีมวลกาย ทุก 1 กก./ม² เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด calciphylaxis ประมาณ 6.29 เท่า¹¹ โดยเชื่อว่าเป็นผลจากภาวะอ้วนมีการลดลงของเลือดที่มาเลี้ยงชั้นไขมันเมื่อเปรียบเทียบกับคนทั่วไป ดังนั้นเมื่อเกิดพยาธิสภาพที่หลอดเลือดดังกล่าวจึงอาจทำให้เกิดการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงชั้นไขมันรุนแรงกว่าคนทั่วไป

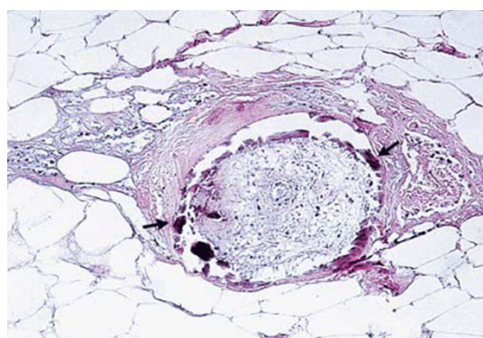
อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยจะมีรอยโรคของผิวหนังคล้าย livedo reticularis หรือเป็นผื่นนูนแข็งสีเข้ม (indurate plaque หรือ plaque-like subcutaneous nodules) และเจ็บในระยะแรกของโรค ต่อมาเกิดเป็นแผลดำจาก skin necrosis คล้าย eschar ส่วนใหญ่พบรอยโรคตามผิวหนังที่มีชั้นไขมันหนาของหน้าท้อง ก้น ต้นแขน และขา อาการทางผิวหนังมักจะเป็นอย่างรวดเร็วและปวดรุนแรงไม่ตอบสนองต่อยาระงับปวด จนเกิดการขาดเลือดรุนแรง (gangrene) และแผลติดเชื้อตามมาได้ ผู้ป่วยบางรายอาจพบมีอาการปวดกล้ามเนื้อและอ่อนแรง (ischemic myopathy) และอาจรุนแรงจนเกิดภาวะ rhabdomyolysis ได้ นอกจากรอยโรคทางผิวหนังแล้วบางรายยังพบ calciphylaxis ของอวัยวะภายในร่างกาย เช่น กล้ามเนื้อหัวใจ ข้อ ตับอ่อน ปอด และลำไส้ได้

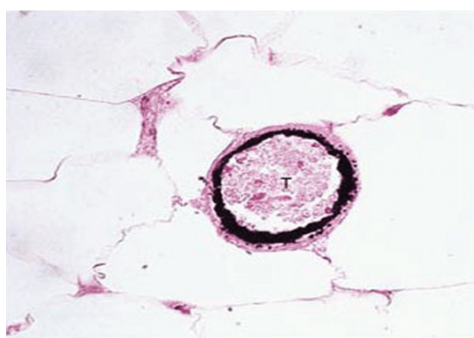
ควรทำการวินิจฉัยแยกโรคจากการแข็งตัวของหลอดเลือดแดง (atherosclerosis), cholesterol embolization, warfarin necrosis, vasculitis, cellulitis, และระยะแรกของ nephrogenic systemic fibrosis

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจเลือดพบ แคลเซียมในเลือดสูง ฟอสฟอรัสในเลือดสูง และอาจพบฮอรัโมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงได้
2. ภาพถ่ายทางรังสี บริเวณรอยโรคสามารถตรวจพบลักษณะ



Medial calcification in subcutaneous artery and occlusive hyperplasia of intima



Medial calcification of subcutaneous artery and occlusive fibrin thrombus

รูปที่ 2 พยาธิสภาพของหลอดเลือดขนาดเล็กเกิด calcification ในผู้ป่วย calciphylaxis

calcification ของหลอดเลือดขนาดเล็กได้แสดงดังรูปที่ 1

3. Transcutaneous oxygen saturation (TCPO₂) การใช้ TCPO₂ probe สามารถระบุตำแหน่งของผิวหนังที่ขาดเลือดได้และเป็นการตรวจเบื้องต้นที่ทำได้ง่าย โดยถ้าระดับ TCPO₂ ต่ำจะมีความสัมพันธ์กับการตีบตันของหลอดเลือดส่วนปลายได้ มีการนำมาใช้ในผู้ป่วย calciphylaxis จะมีระดับออกซิเจนที่ผิวหนังต่ำกว่า 30 มม.ปรอทและหลังให้ FIO₂ 100% พบว่าระดับออกซิเจนที่ผิวหนังต่ำกว่า 90 มม.ปรอท อย่างไรก็ตามการใช้ TCPO₂ ยังไม่ถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย แต่อาจได้ประโยชน์กรณีตรวจคัดกรองหาภาวะขาดเลือดของผิวหนังจากภาวะ calciphylaxis

4. Bone scan ถูกนำมาใช้ใน calciphylaxis เพื่อตรวจหา extraosseous calcification (vascular calcification และ dystrophic calcification) อย่างไรก็ตามการทำ bone scan มีข้อจำกัดเนื่องจากราคาแพง ความไวและความจำเพาะน้อย ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ตรวจเพื่อการวินิจฉัยภาวะ calciphylaxis

5. Xeroradiography สามารถตรวจหา extraosseous calcification ในภาวะ calciphylaxis ได้ดีกว่าการใช้ภาพถ่ายทางรังสีทั่วไป แต่ข้อจำกัดคือ ไม่สามารถตรวจบริเวณรอยโรคที่มีความหนาของเนื้อเยื่อมากๆ เช่น ที่ต้นขาหรือท้อง

6. การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ถือเป็น การตรวจมาตรฐานเพื่อวินิจฉัยภาวะ calciphylaxis โดยจะพบลักษณะแคลเซียมสะสมในผนังชั้นกลางของหลอดเลือดขนาดเล็กหรือเรียกว่า medial calcification ร่วมกับการเกิด subintimal fibrosis และการสะสมของแคลเซียมในหลอดเลือดเกิดเป็นลิ่มอุดตันภายในหลอดเลือด (thrombotic vaso-occlusion) เกิดการขาดเลือด และตายของผิวหนังบริเวณรอยโรค (ischemic skin necrosis) ได้^{9,14} แสดงดังรูปที่ 2

การป้องกันภาวะ calciphylaxis ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

1. หลีกเลี่ยงการใช้ยาฟอสฟอรัสที่มีปริมาณแคลเซียมสูง (high calcium dialysate)
2. ควบคุมระดับฟอสฟอรัส แคลเซียม และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด
3. การเลือกใช้ calcium containing phosphate binder และ vitamin D analog อย่างระมัดระวัง ปรับขนาดยาให้เหมาะสม เพื่อลดการเกิดภาวะฟอสฟอรัส แคลเซียมในเลือดสูง
4. ประเมินภาวะโภชนาการและแก้ไขหากมีภาวะทุโภชนาการ
5. ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงมากต่อการเกิดภาวะ calciphylaxis ควรหลีกเลี่ยงหัตถการที่ทำให้เกิดบาดแผลที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ เช่น การฉีดอินซูลิน โดยเฉพาะตำแหน่งที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดได้บ่อย
6. การป้องกันไม่ให้เกิดความดันโลหิตต่ำ

การรักษาภาวะ calciphylaxis ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะ แต่มีรายงานถึงการรักษาหลายวิธีที่น่าจะได้ประโยชน์ในการรักษาในปัจจุบัน ได้แก่

1. การดูแลและรักษาบาดแผล โดยใช้ hyperbaric oxygen therapy (HBO) เป็นการรักษาโดยการให้ผู้ป่วยหายใจในสภาวะออกซิเจน 100% ภายในห้องที่มีความดันสูงมากกว่าความกดอากาศปกติ ในปัจจุบันมีการนำ HBO มารักษาแผลต่างๆ รวมถึงแผลที่เกิดจาก calciphylaxis พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีแผลดีขึ้น อาศัยกลไกการออกฤทธิ์คือ กระตุ้นการเกิด fibroblast proliferation การเปลี่ยนเป็น myofibroblast ทำให้แผลเล็กลง กระตุ้นการเกิด neoangiogenesis และป้องกันการติดเชื้อที่บาดแผล โดย HBO มีผลโดยตรงต่อเชื้อโรค เช่น *Clostridium species*, *Escherichia species* และ *Pseudomonas species* ผลข้างเคียงของการรักษา ได้แก่ อาการชักจากออกซิเจนเป็นพิษต่อระบบประสาท โดยพบได้น้อยเพียง 1 ต่อ 5,000-10,000 ราย และหลังหยุดการรักษาส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น นอกจากนี้ยังอาจเกิด claustrophobia, myopia และการเกิด barotrauma ต่ออวัยวะต่างๆ เช่น ปอด หู โดยส่วนใหญ่เป็นแบบไม่รุนแรง และหายเป็นปกติ กรณีมีรอยโรคติดเชื้อพิจารณาการทำ surgical debridement เป็นรายๆ โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ surgical debridement มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 62 สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการทำ ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 42¹⁵

2. การให้ยาระงับอาการปวด โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีอาการปวด

แบบรุนแรง ส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองต่อยาลดอาการปวด บางรายอาจพิจารณาทำ sympathetic block เพื่อช่วยลดอาการปวดจากรอยโรค

3. **Sodium thiosulphate** มีขนาดโมเลกุล 248 ดาลตัน รูปแบบของยาเป็นรูปยาฉีด เนื่องจากยาถูกดูดซึมผ่านทางลำไส้ น้อย หลังจากบริหารยา thiosulphate ions จะกระจายตัวใน extracellular fluid (ECF) และร้อยละ 20-50 ของยาจะขับออกทางปัสสาวะ โดยไม่มีการเปลี่ยนรูป ส่วนที่เหลือจะถูกขับโดย metabolic oxidation และแปลงรูปเป็น sulphate ในที่สุด มีการนำ sodium thiosulphate เพื่อใช้เป็น antidote ของไซยาไนด์ (cyanide) รักษาอาการเป็นพิษของ cisplatin และ carboplatin ต่อมาได้ นำ sodium thiosulphate มาใช้รักษา calciphylaxis ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางหน้าท้อง¹⁶

กลไกในการออกฤทธิ์ของ sodium thiosulphate¹⁷ คือ ยาจะไปจับกับแคลเซียมเกิดเป็น calcium thiosulphate จึงลดการตกตะกอนของแคลเซียมฟอสฟอรัส และลดระดับแคลเซียมอิสระในเลือด นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติเป็น antioxidant activity ทำให้ ROS ลดลง ซึ่งอาจช่วยลดภาวะ endothelial dysfunction และยามีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวได้

ปัจจุบันมีการรายงานย้อนหลังในผู้ป่วยฟอสฟอรัสด้วยเครื่องไตเทียมที่มี calciphylaxis 53 ราย หลังรักษาด้วย sodium thiosulphate พบว่าประมาณร้อยละ 73 ของผู้ป่วยอาการดีขึ้น หลังได้รับการรักษา และหายเป็นปกติร้อยละ 26 ของผู้ป่วย และมีอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 35¹⁸ เมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาพบอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 55¹ ข้อจำกัดของการศึกษานี้ก็คือ เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง และไม่มีกลุ่มควบคุม ในปัจจุบันจะมีการใช้ยา sodium thiosulphate เพื่อรักษา calciphylaxis ที่เพิ่มมากขึ้น แต่พบว่ายังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงขนาดยาและระยะเวลาในการรักษาที่เหมาะสม จากข้อมูลส่วนใหญ่ที่ใช้ยา sodium thiosulphate ขนาด 25 กรัมต่อครั้ง และให้ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยให้ยาจนกว่าบาดแผลจะดีขึ้น ซึ่งมักใช้เวลาอย่างน้อย 2 เดือนขึ้นไป¹⁹

ผลข้างเคียงที่พบจากการบริหารยา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ และ wide gap metabolic acidosis ซึ่งโดยทั่วไปมักไม่รุนแรง อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียงระยะยาวของการใช้ยาดังกล่าว ซึ่งจากรายงานถึงประสิทธิภาพการรักษาข้างต้นร่วมกับผลข้างเคียงที่น้อยทำให้ sodium thiosulphate ถูก

นำมาใช้เพื่อรักษาภาวะ calciphylaxis มากขึ้น

4. Bisphosphonate เริ่มจากรายงานผู้ป่วยหลังได้ pamidronate พบว่าอาการปวดดีขึ้นใน 2 วัน และบาดแผลดีขึ้นใน 6 สัปดาห์²⁰ หลังจากนั้นจึงมีการใช้ bisphosphonate เพื่อรักษาภาวะ calciphylaxis มากขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ของ bisphosphonate²¹ คือ ยับยั้ง osteoclast ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของแคลเซียม ฟอสฟอรัส และเมตาบอลิซึมของกระดูก ยับยั้ง macrophage และลดการหลั่ง inflammatory cytokines ยับยั้งการ expression ของ RANKL มีผลทำให้ alkaline phosphatase activity ลดลง ส่งผลให้ลดการเกิด calcification และยับยั้ง phosphatase transport และการสร้างผลึกแคลเซียมฟอสฟอรัส

ผลข้างเคียงของยา ได้แก่ แคลเซียมในเลือดต่ำ ฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ และ osteonecrosis ของกระดูกขากรรไกร ถึงแม้จะมีรายงานถึงความปลอดภัยในการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายเพื่อรักษา calciphylaxis อย่างไรก็ตามองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาแนะนำว่า การใช้ bisphosphonate ควรระมัดระวังเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที

5. การรักษาเพื่อควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัส เลือกใช้ non calcium phosphate binders เพื่อรักษาภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูง เช่น sevelamer, lanthanum carbonate เนื่องจากการใช้ calcium phosphate binders อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแคลเซียมในเลือดสูง เพิ่มความรุนแรงของโรค²² ร่วมกับดื้อใช้ vitamin D analog กรณีมีปัญหาควบคุมฟอสฟอรัสในเลือดไม่ได้ อาจเพิ่มจำนวนการฟอกเลือดเป็น 3-4 ครั้งต่อสัปดาห์

6. Cinacalcet เป็น calcimimetic agent ขนาด 30-60 มก.ต่อวัน ซึ่งนำมาใช้รักษา secondary hyperparathyroidism ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยออกฤทธิ์เพิ่มความไวของ calcium sensing receptor ที่ต่อมพาราไทรอยด์ที่มีผลลดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ มีรายงานผู้ป่วย calciphylaxis ที่มีภาวะ secondary hyperparathyroidism หลังการใช้ cinacalcet 2 เดือน มีอาการของโรคดีขึ้นอย่างชัดเจน^{23,24} จึงถือเป็นทางเลือกกรณีผู้ป่วยมีภาวะ calciphylaxis ร่วมกับ secondary hyperparathyroidism ที่ไม่สามารถผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ได้

7. การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ เชื่อว่าการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์จะทำให้อาการของโรคดีขึ้น จากรายงานผู้ป่วยขนาด

เล็กพบว่า การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ช่วยให้รอยโรคดีขึ้น และสามารถลดอัตราเสียชีวิตได้²⁵ แต่อย่างไรก็ตามบางรายกลับพบว่า การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ไม่สามารถลดอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วย calciphylaxis ที่มีภาวะ secondary hyperparathyroidism ได้¹⁵ ดังนั้นจึงควรพิจารณาทำการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ หากผู้ป่วยมีผู้ป่วย calciphylaxis ที่มีภาวะ secondary hyperparathyroidism แบบรุนแรง

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วย calciphylaxis มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ประมาณร้อยละ 45¹⁵ และติดตามระยะยาวพบ อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย calciphylaxis พบประมาณร้อยละ 80²⁶ โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง¹⁵

สรุป

Calciphylaxis เป็นภาวะที่มีความรุนแรงของโรคสูง พบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ โดยส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อรุนแรง ปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคคือ ภาวะฟอสฟอรัสหรือแคลเซียมในเลือดสูง ภาวะทุพโภชนาการ ภาวะอ้วน โรคเบาหวาน และการอักเสบในร่างกาย ผู้ป่วยระยะแรกมีรอยโรคของผิวหนังคล้าย livedo reticularis ต่อมาเกิดเป็นแผลดำ และติดเชื้อของรอยโรคตามผิวหนังที่มีชั้นไขมันหนา อาการทางผิวหนังมักจะเป็นอย่างรวดเร็วและปวดรุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการบำบัด จนเกิดการขาดเลือดรุนแรง และแผลติดเชื้อตามมาได้ โดยปัจจุบันขาดการรักษาที่จำเพาะของโรค จึงควรเน้นการป้องกันการเกิดโรคตามปัจจัยเสี่ยงของโรคเป็นสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:324-32.
2. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997;122:1083-9; discussion 9-90.
3. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:978-82.
4. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1139-43.

5. Au S, Crawford RI. Three-dimensional analysis of a calciphylaxis plaque: clues to pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:53-7.
6. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S34-7.
7. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification *Circ Res*. 2000;87:E10-7.
8. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386:78-81.
9. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357-66.
10. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004;66:2293-9.
11. Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:376-83.
12. Wallin R, Cain D, Sane DC. Matrix Gla protein synthesis and gamma-carboxylation in the aortic vessel wall and proliferating vascular smooth muscle cells-a cell system which resembles the system in bone cells. *Thromb Haemost* 1999;82:1764-7.
13. Harris RJ, Cropley TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:405-12.
14. Kent RB, 3rd, Lyerly RT. Systemic calciphylaxis. *South Med J* 1994;87:278-81.
15. 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.
16. Ciccone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1104-8.
17. Schlieper G, Brandenburg V, Ketteler M, Floege J. Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriopathy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:539-43.
18. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E, Jr. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1162-70.
19. Singh RP, Derendorf H, Ross EA. Simulation-based sodium thiosulfate dosing strategies for the treatment of calciphylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1155-9.
20. 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.
21. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol* 2011;34:460-7.
22. Don BR, Chin AI. A strategy for the treatment of calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) employing a combination of therapies. *Clin Nephrol* 2003;59:463-70.
23. Velasco N, MacGregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet-an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1999-2004.
24. Robinson MR, Augustine JJ, Korman NJ. Cinacalcet for the treatment of calciphylaxis. *Arch Dermatol* 2007;143:152-4.
25. Girotto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001;130:645-50; discussion 50-1.
26. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002;61:2210-7.