

CALCIFILASSI: APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

M. Piantanida¹, G. Plastino¹, V. Valente¹, J. Tassinari², T. Fabrizio², G. Orlandino²

¹U.O. Emodialisi IRCCS, Ospedale Oncologico Regionale, Rionero in Vulture (PZ)

²U.O. Chirurgia Plastica Ricostruttiva, IRCCS, Ospedale Oncologico Regionale, Rionero in Vulture (PZ)

Calciophylaxis: a multidisciplinary approach

Calcific uremic arteriopathy (CUA) is a rare syndrome characterized by medial calcification of the small arteries and ischemia of the subcutaneous tissue that progresses to non-healing ulcers and gangrene. It is common in patients with end-stage renal disease (ESRD), associated with high morbidity and mortality, and there is no standard treatment at the present time. We report a case of CUA developing in a 70-year-old woman on dialysis, with a normal plasma concentration of parathyroid hormone but a body mass index of 40 kg/m² and receiving oral anticoagulant therapy. She was successfully treated with a multidisciplinary approach focused on medical and surgical therapy. (G Ital Nefrol 2009; 26: 530-3)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Calcific uremic arteriopathy, Calciophylaxis, Dialysis, Obesity

PAROLE CHIAVE:

Arteriopatia calcifica uremica, Calcifilassi, Dialisi, Obesità

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Mariassunta Piantanida
U.O. Emodialisi
IRCCS, Ospedale Oncologico Regionale
85028 Rionero in Vulture (PZ)
e-mail: mari.piantanida@libero.it

INTRODUZIONE

L'arteriopatia calcifica uremica (CUA), nota anche come calcifilassi, è una sindrome rara, ma seria caratterizzata istologicamente da calcificazioni della tonaca media delle arteriole e da ischemia del tessuto sottocutaneo che conduce, spesso, alla necrosi del tessuto sottocutaneo e della cute (1). La patogenesi è scarsamente conosciuta; colpisce soprattutto pazienti di sesso femminile affette da Insufficienza Renale Cronica in trattamento dialitico da meno di un anno, diabete mellito ed obesità, altri fattori di rischio comprendono: l'elevato prodotto calcio/fosforo, l'utilizzo di elevate quantità di sali di calcio come chelanti del fosforo e di elevate concentrazioni di calcio ionizzato nel bagno dialisi. Il ruolo, invece, del paratormone (PTH) nel meccanismo patogenetico di questa sindrome non è ancora del tutto chiaro in quanto alcuni pazienti con lesioni estese da CUA presentano livelli di PTH nella norma o addirittura inferiori (2). Nella maggior parte dei casi si presenta entro il primo anno dall'inizio del trattamento dialitico e le probabilità della sua insorgenza aumentano negli stati di malnutrizione proteica e di ipercoagulabilità come anche con l'assunzione del Warfarin (3). È stato dimostrato, infatti, che quest'ultimo riduce l'attività della proteina di matrice Gla (MGP) che svolge il ruolo di potente

inibitore delle calcificazioni arteriolari (4). La prognosi è scarsa nonostante le varie strategie terapeutiche: la sopravvivenza a 1 anno è del 45% e a 5 anni è del 35% (1). Infatti a tutt'oggi il trattamento resta empirico (1), ma un ruolo cruciale è svolto dall'approccio terapeutico multidisciplinare comprendente l'ausilio dello specialista nefrologo, anatomo patologo, del nutrizionista e del chirurgo plastico.

Si descrive il caso giunto alla nostra osservazione.

CASO CLINICO

Donna di anni 70 con storia di ipertensione arteriosa, distiroidismo in trattamento ormonale, insufficienza renale cronica progressiva ed obesità (BMI 40). Al Luglio del 2005 risale il primo riscontro di IRC già in fase terminale per cui la paziente veniva ricoverata presso la Divisione di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale S. Carlo di Potenza per il confezionamento dell'accesso vascolare per emodialisi, e durante il ricovero si evidenziava una raccolta ascessuale intraperitoneale sottoposta, quindi, a drenaggio. Nell'Agosto 2005 inizia il trattamento emodialitico con tecnica bicarbonato standard con una concentrazione di calcio nel bagno di 1.5 mmol/L. Dopo circa un mese riscontro, alla TAC addome superiore, di una grossa raccolta ascessuale



Fig. 1 - Gamba dx con necrosi secca a manicotto con sindrome compartimentale.

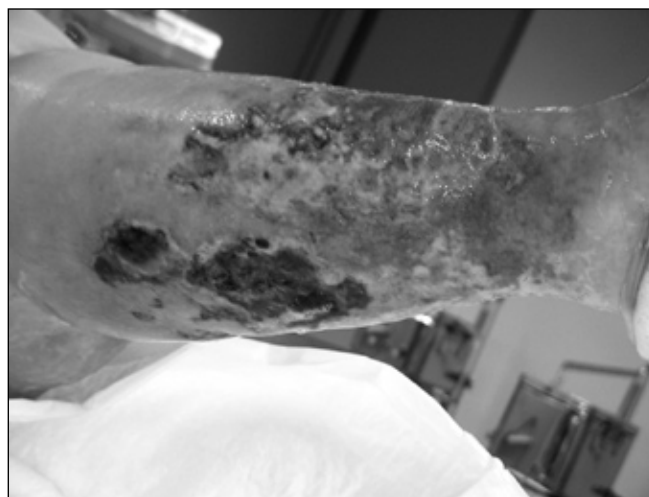


Fig. 2 - Aree di necrosi secca miste a zone con gangrena umida.

endoaddominale con livello idroaereo ed una piccola falda di pneumoperitoneo in sede sottodiaframmatica destra. La signora veniva, quindi, sottoposta ad intervento chirurgico di sbrigliamento e drenaggio della raccolta addominale, lipectomia addominale e addominoplastica. Nel Dicembre dello stesso anno, per trombizzazione della fistola ed impossibilità di allestimento di un nuovo accesso sia per la severa obesità sia per l'indisponibilità di vasi idonei, si posiziona catetere venoso centrale permanente in vena giugulare dx e si inizia terapia con Dicumarolici. A domicilio la paziente assumeva la seguente terapia: Calcitriolo 0.50 mcg/die, Sevelamer 800 mg 2 cp + 1 cp/die, Eutirox 100 mcg/die, Furosemide 500 mg/die, Esomeprazolo 40 mg/die. Al termine della seduta dialitica si somministravano cicli di terapia marziale ev e Darbepoetina 60 mcg/settimana. Nel Gennaio 2006 si presentavano agli arti inferiori lesioni dolenti da distrofia cutanea di tipo nodulare e a carattere eritemato-violaceo che si estendevano uniformemente dalle caviglie alle ginocchia e che esitavano in necrosi cutanee con infezione locale e sanguinamento. Lesioni eritematose erano presenti anche alle estremità distali degli arti superiori ed alle natiche. La paziente presentava a livello degli arti inferiori e del dorso dei piedi ampie aree di ulcerazione con conseguente abbondante essudato maleodorante. In particolare al terzo superiore della gamba vi era perdita di sostanza con esposizione ossea e, dunque, la deambulazione della signora era impossibile. (Figg. 1 e 2). All'esame obiettivo i polsi periferici erano presenti, ma iposfigmici ed assenti erano i segni di neuropatia periferica.

All'eco-color Doppler degli arti inferiori, eseguito

avendo preso in considerazione come diagnosi differenziale anche l'insufficienza venosa cronica, tutti i focolai esplorati del sistema venoso profondo erano pervi. La radiografia diretta dell'addome evidenziava calcificazioni delle pareti dell'aorta addominale e delle biforcazioni iliache. Gli esami di laboratorio evidenziavano: glicemia 90 mg/dL; calcemia 8.8 mg/dL; fosforemia 4.7 mg/dL; prodotto calcio-fosforo 41.3 mg²/dL²; azotemia 180 mg/dL; creatininemia 7.4 mg/dL; albuminemia 2.8 g/dL; PTH intatto 42 pg/mL; PCR 141 mg/dL; Hb 8.3 g/dL; globuli bianchi 13.900/mmc: neutrofili 86.4%; INR 3.25; ANA, AMA, ASMA negativi; criocrito negativo; colesterolemia 134 mg/dL; trigliceridi 102 mg/dL; ferritina 541 ng/mL. La biopsia cutanea evidenziò un quadro di panniculite necrotizzante con calcificazione della media delle arteriole, trombosi e necrosi del tessuto adiposo e connettivo. Il collega chirurgo plastico eseguiva quotidianamente toilette chirurgica e conseguente medicazione di tutte le aree necrotiche; veniva sospesa la terapia con Coumadin in quanto, essendo un antagonista della vitamina K, riduce l'attività della proteina di matrice Gla, potente inibitore delle calcificazioni arteriose. Nell'ottica dei potenziali benefici effetti della terapia iperbarica sull'arteriopatia calcifica uremica, si propose alla paziente questa strategia terapeutica e si fece un'attenta ricerca dei centri più vicini per l'impossibilità della signora a deambulare, ma senza aver ottenuto alcuna disponibilità. In Febbraio si ricoverava, quindi, nel reparto di Chirurgia Plastica Ricostruttiva del nostro Ospedale per essere sottoposta ad intervento di fasciotomia superficiale degli arti inferiori al fine di evitare una sindrome compartimentale e successivamente



Fig. 3 - Guarigione completa dopo il trattamento.

ad escarectomia delle aree necrotiche al fine di stimolare il processo di cicatrizzazione. Sulla base di seriatî esami colturali locali, risultati positivi per *Enterococco Gallinarum* e *Staphilococco Aureus*, si impostava adeguata terapia antibiotica con Teicoplanina, Linezolid, Amikacina. Inoltre, a seguito del consiglio del collega infettivologo, si modificava la terapia iniziando un'associazione con Piperacillina e Ciprofloxacina. Dopo circa due mesi la paziente, previa terapia endovenosa con prostaglandine somministrate sia in corso di dialisi che nei giorni di non dialisi al dosaggio di 20 mcg, veniva sottoposta ad intervento di "ulteriore toilette chirurgica agli arti inferiori e riparazione plastica con innesto a rete", prelevato dalle cosce, reso possibile da un accelerato processo di granulazione. A seguito di quotidiane medicazioni delle residue lesioni, a distanza di qualche mese, si è assistito alla totale cicatrizzazione delle zone necrotiche con graduale ripristino delle capacità motorie della paziente attualmente del tutto autonoma (Fig. 3).

DISCUSSIONE

L'arteriopatía calcifica uremica è una rara patologia, si presenta in circa l'1% dei pazienti in dialisi ogni anno con una mortalità che supera l'80% (5), la cui patogenesi non è ancora del tutto chiara, ma sembra risultare da una moltitudine di eventi predisponenti e sensibilizzanti comunemente presenti nell'ambiente uremico (2). Determina noduli sottocutanei tipo placche e lesioni eritematose violacee e dolenti sul tronco, sulle natiche o alle estremità prossimali, ossia nelle aree di maggiore adiposità, che evolvono in ulcere

necrotiche che il più delle volte si superinfettano (2). Si può verificare anche a livello delle mani, delle dita e delle estremità distali ponendo il quesito della diagnosi differenziale con l'aterosclerosi periferica. Purtroppo non esiste un test di laboratorio diagnostico, ma nella maggior parte dei casi si riscontrano elevati livelli di PTH plasmatico ed elevato prodotto Ca/P. Nella nostra paziente, essendo nei range di normalità il livello plasmatico del PTH ed il metabolismo calcio-fosforo, hanno probabilmente giocato un ruolo eziologico importante la storia di obesità e l'utilizzo di dicumarolici. Anche la trombosi della fistola artero-venosa riflette la tendenza alla proliferazione intimale e alla fibrosi riscontrata di solito nelle calcificazioni. La diagnosi ci è stata suggerita dalle lesioni cutanee ischemiche caratteristiche, e confermata dall'esame istologico che ha evidenziato calcificazioni della tonaca media delle arteriole con trombosi e necrosi del tessuto adiposo e connettivo in assenza di vasculite. Anche una semplice radiografia può essere di aiuto rivelando le calcificazioni vascolari (2). La prognosi sfavorevole si verifica soprattutto in presenza di lesioni cutanee prossimali (sopravvivenza del 26%), mentre una sopravvivenza del 75% è stata stimata con lesioni distali (2). Il trattamento tradizionale, consistente nel controllo del calcio e del fosforo con dieta adeguata o con chelanti non contenenti calcio e nella terapia antibiotica in presenza di lesioni infette, non è stato soddisfacente; abbiamo, inoltre, valutato altre strategie terapeutiche ossia la riduzione della concentrazione di calcio nel bagno dialisi, prontamente effettuata nella nostra paziente, la paratiroidectomia e la terapia iperbarica (2). Ma il *case report* qui pubblicato, invece, ha confermato la necessità dell'approccio multidisciplinare per una patologia così complessa sia per l'eziologia plurifattoriale sia per la rapidità dell'evoluzione che le conferisce, nella maggior parte dei casi, una prognosi severa. È stato, infatti, necessario interagire quotidianamente con il chirurgo plastico e l'infettivologo.

CONCLUSIONI

Il meccanismo patogenetico della calcifilassi resta ancora non definito del tutto e di conseguenza anche la strategia terapeutica è abbastanza empirica (2).

In accordo al caso clinico presentato risulta fondamentale l'approccio terapeutico multidisciplinare partendo dalla correzione degli squilibri del metabolismo calcio-fosforo fino all'aggiustamento della concentrazione del calcio ionizzato nel bagno dialisi, all'adeguata terapia antibiotica, se necessaria, al supporto con farmaci vasodilatatori periferici per terminare con interventi di chirurgia plastica per il trattamento locale della vaste aree di necrosi cutanee.

TEST DI VERIFICA**1) Nell'arteriopatía calcifica uremica:**

- a. Il meccanismo patogenetico è abbastanza noto
- b. L'insorgenza è direttamente proporzionale all'età dialitica
- c. Il ruolo patogenetico del PTH non è ancora ben definito
- d. La prognosi è buona nella maggior parte dei casi
- e. L'approccio terapeutico è ben standardizzato.

2) La diagnostica della calcifilassi:

- a. È soddisfatta da test di laboratorio ben definiti
- b. Necessita dell'esame istologico
- c. Può vantare un semplice iter
- d. È legata al rapporto Ca/P
- e. È correlata con livelli di PTH plasmatici nella norma.

3) La strategia terapeutica della CUA:

- a. È caratterizzata da aggiustamenti del metabolismo Ca/P
- b. È esclusivamente chirurgica
- c. Può basarsi su un'adeguata terapia antibiotica
- d. Deve avere un approccio multidisciplinare

- e. Consiste nel somministrare chelanti del fosforo non contenenti calcio e in una dieta adeguata.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

RIASSUNTO

L'arteriopatía calcifica uremica (CUA) è una sindrome rara caratterizzata dalla calcificazione della tonaca media delle arteriole e dall'ischemia del tessuto sottocutaneo che evolve in ulcere fino alla gangrena. È molto frequente nei pazienti con insufficienza renale cronica ed è associata ad una elevata morbilità e mortalità e attualmente non esiste un trattamento standard. Di seguito riportiamo un caso di arteriopatía calcifica uremica sviluppatosi in una donna di 70 anni in trattamento emodialitico con concentrazione plasmatica di paratormone nella norma, ma con BMI di 40 kg/m² ed in terapia con anticoagulanti. È stata trattata con successo seguendo un approccio multidisciplinare basato non solo sulla terapia medica, ma anche chirurgica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Monney P, Nguyen Q, 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.
2. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriopathy: a case series. *J Nephrol* 2002; 15: 676-80.
3. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002; 15 (3): 172-86.
4. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, Schiffers PM, DeMey JG, Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007; 109: 2823-31.
5. Guerra G, Ronah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid: case report. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (6): 1260-2. Epub 2005 May 3.