

Dystrophic calcinosis cutis: una rara temibile complicanza della nefropatia cronica

cap.6

Luigi Cirillo¹, Pamela Gallo², Carmela Errichiello¹, Annasara Sorrentino¹, Alma Mehmetaj², Marco Gregori¹, Rossella Cannavò², Giuseppe Cestone¹, Roberta Cutruzzulà¹, Pietro Claudio Dattolo²

¹ Università degli Studi di Firenze, scuola di specializzazione in Nefrologia

² SOC Nefrologia e Dialisi Firenze II



Pietro Claudio Dattolo

ABSTRACT

L'alterazione dell'equilibrio calcio-fosforo-paratormone è uno dei più importanti problemi nei pazienti affetti da insufficienza renale terminale, che può portare a complicanze gravi. Fra queste la calcinosi cutanea distrofica, una rara condizione, caratterizzata dalla deposizione di sali di calcio a livello cutaneo e di vari organi e tessuti.

Descriviamo il caso di una paziente di 47 anni, affetta da insufficienza renale terminale causata da glomerulonefrite membranosa, sottoposta a dialisi peritoneale automatizzata, che dopo 7 mesi dall'inizio del trattamento dialitico ha presentato due voluminose tumefazioni dolorose a livello dell'indice e del quinto metacarpo della mano destra.

Gli esami ematici e strumentali eseguiti hanno mostrato un quadro di iperparatiroidismo, dimostrando una lesione paratiroidea sospetta per adenoma.

L'incremento della terapia con chelanti del fosforo e cinacalcet non è stata sufficiente a risolvere le lesioni cutanee, per la definizione istologica delle quali è stato eseguito l'esame bioptico, che ha mostrato la deposizione di materiale amorfo con componente calcifica, deponente per un quadro di calcinosi cutanea.

L'incremento della terapia dialitica associato all'ulteriore incremento della terapia medica ha permesso la completa regressione delle lesioni cutanee in due mesi.

PAROLE CHIAVE: calcinosis cutis distrofica, insufficienza renale, metabolismo calcio-fosforo-paratormone, dialisi

ABSTRACT

Disorders of calcium-phosphate-parathormone balance, are very important issues in ESRD patients, that may lead to severe complications, as dystrophic calcinosis cutis, a rare disease, caused by calcium salt deposits in cutaneous or subcutaneous tissues and many organs.

We present the case of a 47 years old woman, in ESRD due to membranous glomerulopathy, treated by peritoneal dialysis, who, after 7 months of dialysis, developed painful masses on second finger and fifth metacarpus of the right hand.

Laboratory and instrumental data showed hyperparathyroidism with a parathyroid mass consistent with adenoma.

Increasing of therapy with phosphate binders and cinacalcet only, was not effective to solve cutaneous masses, that were biopsied. Histological exam revealed deposition of amorphous material with calcific component, consistent with cutaneous dystrophic calcinosis.

We further increased dialysis and therapy and we observed complete regression of masses in 2 months.

KEYWORDS: dystrophic calcinosis cutis, end stage renal disease, calcium-phosphate metabolism, dialysis

INTRODUZIONE

CASE REPORT

Una donna di 47 anni, affetta da insufficienza renale terminale a causa di una glomerulonefrite membranosa, viene sottoposta, a dialisi peritoneale a Marzo 2015.

Il programma dialitico prevedeva 6 sedute a settimana con sessioni da 9 ore per notte, di dialisi peritoneale automatizzata.

Gli esami ematici all'inizio del trattamento dialitico mostravano iperfosfatemia (8.7 mg/dL) iperparatiroidismo secondario (PTH 473 pg/ml) e normali livelli di calcio (8.8 mg/dl).

Alla paziente è stata consigliata una dieta a basso contenuto di fosforo ed è stata prescritta terapia con vitamina D, cinacalcet e chelanti del fosforo.

A Settembre 2015, dopo 7 mesi dall'inizio del trattamento dialitico, la paziente ha sviluppato due masse cutanee dolorose, localizzate a livello della I e della III falange dell'indice e del V metacarpo della mano destra (Figura 1 a e b).

Figura 1



Figura 1a



Figura 1b

E' stata eseguita una radiografia di entrambe le mani, che ha mostrato calcificazioni dei tessuti molli della mano destra e calcificazioni vascolari bilaterali (Figura 2)

Figura 2



Inoltre è stata eseguita una scintigrafia delle paratiroidi che ha mostrato una lesione paratiroidea

sinistra, sospetta per iperplasia o adenoma.

Nonostante l'incremento della terapia con chelanti del fosforo e cinacalcet e la contemporanea riduzione della vitamina D, le lesioni cutanee sono peggiorate.

Si è deciso, a questo punto, di eseguire una biopsia cutanea, che ha rivelato la deposizione di materiale amorfo con componente calcifica, associato ad una contestuale reazione flogistica con aspetto di cellule a corpi giganti.

Tale reperto è risultato compatibile con la diagnosi di calcinosi cutanea distrofica, complicanza dell'uremia terminale.

Abbiamo quindi intensificato il programma dialitico, aggiungendo due scambi peritoneali diurni alle sedute notturne. Inoltre la terapia con cinacalcet e chelanti del fosforo è stata ulteriormente incrementata.

Nei mesi seguenti gli esami ematici sono notevolmente migliorati (fosforo 5 mg/dL, calcio 9.6 mg/dl) e a Settembre 2016 le lesioni sono completamente regredite (Figura 3 a e b)

Figura 3



Figura 3a

Figura 3b

DISCUSSIONE

La calcinosi cutanea è una patologia caratterizzata dalla deposizione di sali di calcio insolubili, nei tessuti cutanei e sottocutanei. In base al tipo di deposito di calcio, esistono 5 sottotipi di calcinosi cutanea: distrofica, metastatica, idiopatica, iatrogena e la calcifilassi (1, 2).

L'insufficienza renale cronica è la più comune causa di calcinosi cutanea metastatica, a causa dell'alterazione dell'equilibrio calcio-fosforo che si verifica in questa condizione clinica (3).

Secondo l'ipotesi patogenetica proposta, nelle aree sottoposte a traumatismi ripetuti, come le superfici articolari e sovraossee, si formano piccole emorragie ed inizia una risposta infiammatoria locale, che nei pazienti con alterato metabolismo calcio-fosforo può portare alla deposizione di sali di calcio nei tessuti (4).

Spesso, nella calcinosi cutanea distrofica secondaria all'insufficienza renale cronica, i livelli sierici di calcio sono normali, mentre i livelli di fosfato sono aumentati e correlano con la gravità del quadro clinico.

In questa forma della patologia, i depositi di calcio possono essere presenti anche a livello della parete dei vasi ematici, nei reni, nei polmoni e nella mucosa gastrica (3).

Le lesioni caratteristiche sono multipli noduli, placche o papule cutanei e sottocutanei di

consistenza dura, con o senza estrusione di materiale biancastro, che più spesso coinvolgono la superficie superiore o laterale delle spalle, i gomiti, le anche e la regione dei glutei. E' inoltre descritto il coinvolgimento periarticolare a livello delle ginocchia, dell'articolazione temporomandibolare, della colonna vertebrale, delle mani e dei piedi (5).

Le lesioni sono tipicamente asintomatiche, ma i pazienti possono presentare talvolta dolore, impotenza funzionale articolare, compressione nervosa, infiammazione, formazione di fistole cutanee, infezioni e meno frequentemente sintomi sistemici come la febbre (5).

La diagnosi si basa sull'esecuzione di esami radiologici (radiografia (6) e TC) ed ematici (calcemia, fosfatemia, PTH, 25OH-vitamina D), ma in casi dubbi la biopsia cutanea è dirimente (7).

Determinare l'esatto tipo di calcinosi è molto importante per scegliere l'adeguata terapia e per la diagnosi differenziale con altre forme di calcinosi cutanea, come quelle secondarie a ipervitaminosi D, milk-alkali syndrome, osteodistrofia ereditaria di Albright (tipo 1a), neoplasie, sarcoidosi (3). La diagnosi di calcinosi cutanea idiopatica è posta per esclusione di patologie organiche o metaboliche.

La terapia della calcinosi cutanea secondaria prevede la gestione medica delle cause sottostanti;

nel caso della forma secondaria a malattia renale cronica la terapia si basa sulla riduzione dei livelli ematici di fosforo mediante l'assunzione di agenti chelanti e adeguati regimi alimentari a basso contenuto di fosfati, oltre che su una dialisi efficace (8, 9).

Altre terapie mediche quali vinpocetina, sodio tiosolfato e pamidronato ev sono state utilizzate con risultati variabili (10, 11).

In caso di fallimento della terapia medica è indicata la paratiroidectomia subtotale.

Il trapianto di rene è una ulteriore opzione nell'iperparatiroidismo secondario, per risolvere la causa sottostante (12).

La rimozione chirurgica delle lesioni è indicata in caso di infezioni ricorrenti, ulcerazioni e dolore e impedimento funzionale (5).

CONCLUSIONI

La calcinosis cutis distrofica è una rara e temibile complicanza della malattia renale cronica, che può portare a conseguenze severe per i pazienti. La prevenzione di tale condizione attraverso l'adeguato controllo del metabolismo calcio-fosforo-paratormone è un obiettivo prioritario nella gestione del paziente affetto da insufficienza renale cronica e sottoposto a dialisi. Uno degli aspetti fondamentali cui il nefrologo deve porre attenzione è l'aderenza del paziente alle terapie farmacologiche e alle prescrizioni dietetiche, oltre che al trattamento dialitico, soprattutto quando questo è effettuato in ambito domiciliare.

La diagnosi precoce di questa condizione clinica permette la regressione delle lesioni cutanee attraverso l'implementazione delle terapie mediche e della dialisi, scongiurando l'evoluzione verso complicanze maggiori e non reversibili.

BIBLIOGRAFIA

1. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:527.
2. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:693.
3. Fernandez KH, Ward DS. Calcinosis cutis: etiology and patient evaluation. In Post TW, ed *UpToDate* Waltham MA: UpToDate 2017 .
4. Stock H. Tumoral calcinosis and its mimics. *Conn Med* 2014 Sep;78(8):497-9.
5. Fathi I, Sakr M. Review of tumoral calcinosis: a rare clinico-pathological entity. *World J Clin Cases*. 2014;2(9):409–414.
6. Shmidt E, Murthy NS, Knudsen JM, et al. Net-like pattern of calcification on plain soft-tissue radiographs in patients with calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:1296.
7. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, et al. Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:1.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International supplements* VOLUME 7 | ISSUE 1 | JULY 2017.
9. Xie T, Zhang Y, Tang X, Chen M, Zhang W. Amelioration of uremic tumoral calcinosis with high-flux hemodialysis treatment. *Int Urol Nephrol* 2014;46(7):1467–1468.
10. Malbos S, Urena-Torres P, Cohen-Solal M, Trout H, Liote F, Bardin T, Ea HK. Sodium thiosulphate treatment of uraemic tumoral calcinosis. *Rheumatology* 2014;53(3):547–551.
11. Jost J, Bahans C, Courbebaisse M, Tran TA, Linglart A, Benistan K, Lienhardt A, Mutar H, Pfender E, Ratsimbazafy V, Guignonis V. Topical sodium thiosulfate: a treatment for calcifications in hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis? *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2810–2815.
12. Takashima S, Sakamoto T, Ota M. Tumoral calcinosis in chronic renal failure. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(10):852.

Corrispondenza a:

Pietro Claudio Dattolo
Direttore SOC Nefrologia e Dialisi II Firenze
Ospedale Santa Maria Annunziata
Via Antella 58 50012 Bagno a Ripoli Firenze
Tel: 055 6936225
Email: pietroclaudio.dattolo@uslcentro.toscana.it