

La collagenosi perforante reattiva nel paziente emodializzato

Nefrologo in corsia

Francesco Iacono¹, Angelo Ferrantelli¹, Onofrio Schillaci¹, Francesca Spica¹, Carmela Zagarrigo¹, Giuseppe Gigliotti²

1 ARNAS Civico Palermo, U.O.C. di Nefrologia e Dialisi abilitata ai trapianti
2 Presidio Ospedaliero Maria SS Addolorata Eboli, U.O.C. di Nefrologia e Dialisi



Francesco Iacono

Corrispondenza a:

Francesco Iacono
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi abilitata ai trapianti
Ospedale ARNAS Civico
Piazza Nicola Leotta n°4
90127 Palermo, Italia
Tel/Fax: 0916663540
E-mail: francesco.iacono@arnascivico.it

ABSTRACT

Il prurito associato alla malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease-associated Pruritus, CKD-aP) nell'emodialisi affligge circa il 38% dei nostri pazienti. Esso non è associato ad alcuna lesione dermatologica se non le comuni lesioni da grattamento, conseguenza dello stesso sintomo. Le cause associate al prurito sono state studiate in diverse trattazioni. Tuttavia, esiste una condizione relativamente rara che coinvolge il 10% dei pazienti emodializzati ovvero la collagenosi perforante reattiva. Questa è una condizione patologica secondaria alla terapia emodialitica cronica, dove si sviluppa un prurito diffuso associato ad una peculiare dermatosi reattiva con perforazione del derma e sviluppo di soluzioni di continuità dermo-epidermiche con estrusione di componenti della matrice dermica. In questo lavoro riporteremo una nostra esperienza con un caso diagnosticato di tale condizione.

PAROLE CHIAVE: prurito, malattia renale cronica, dermatosi perforante, collagenosi perforante reattiva, emodialisi, emodiafiltrazione con reinfusione endogena

Epidemiologia e patogenesi del CKD-aP

Il prurito associato alla malattia renale cronica (CKD-aP) è definito come una sintomatologia pruriginosa direttamente correlata alla malattia renale cronica, non causato da altre eventuali condizioni patologiche concomitanti. Il CKD-aP possiede un'elevata variabilità clinica, rendendo la sua diagnosi difficoltosa. La severità di questa condizione può essere tale da compromettere notevolmente lo stile di vita dei pazienti affetti. Il sintomo potrà essere intermittente o persistente [1]. Questa è una caratteristica dei pazienti con Malattia renale cronica end-stage (ESRD) e tende a manifestarsi nei pazienti sia in terapia conservativa, indicando la progressiva necessità di ricorrere ad un trattamento sostitutivo, sia in terapia sostitutiva, legata ad una ridotta efficienza dialitica. Tuttavia, la persistenza del sintomo, nonostante il potenziamento della capacità depurativa dei trattamenti sostitutivi in alcuni pazienti, ha dimostrato la presenza di meccanismi patogenetici peculiari, determinati dalle alterazioni fisiopatologiche della malattia renale cronica.

In considerazione della vasta eterogeneità della sintomatologia pruriginosa e del mancato riferimento del sintomo da parte dei pazienti, l'epidemiologia del CKD-aP è in corso di definizione ed in costante aggiornamento.

Nei pazienti in terapia conservativa è stata valutata la prevalenza di tale condizione tramite uno studio osservazionale internazionale, il CKDopps (Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study), con un arruolamento di circa 3780 pazienti con malattia renale cronica (G3-G4-G5), e successiva valutazione del sintomo tramite questionari multidimensionali autosomministrati per la valutazione della qualità di vita nella CKD, con riscontro di una prevalenza complessiva del 24% per pazienti affetti da prurito ad intensità moderata-severa, maggiormente presente nei pazienti con malattia renale cronica G5 [2-4].

Nel 1996 è stato iniziato un ciclo di studi di coorte longitudinali osservazionali multicentrici chiamati DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns study). Il primo studio DOPPS (1996-2001) e il secondo (2002-2004) hanno portato all'arruolamento di 17.034 pazienti emodializzati nel primo e 12.839 nel secondo da 12 paesi partecipanti, con riscontro di dati molto eterogenei tra un centro e l'altro. Gli studi sono stati condotti adoperando dei test auto-somministrati ai pazienti reclutati per valutare non solo la presenza del sintomo, ma anche la sua intensità e il suo impatto con la qualità della vita. Nella popolazione presa in esame il 26% non aveva prurito, il 29% aveva un prurito di intensità moderata, e il 42% un prurito d'intensità moderata-severa [2, 5]. Negli studi DOPPS 4, 5 e 6 (2009-2018) con le stesse modalità dei primi, prendendo in esame una coorte di 23.264 pazienti emodializzati da 21 paesi partecipanti, la prevalenza del prurito di intensità moderata-severa si è attestata intorno al 37% (prevalenza in Italia del 34%), probabilmente per un miglioramento dei presidi terapeutici implicati [6].

Nei Pazienti in Dialisi Peritoneale la prevalenza del CKD-aP si è attestata intorno al 28,6%, con manifestazioni più lievi rispetto ai pazienti sottoposti alla terapia extracorporea.

In tutti gli studi sia DOPPS che CKDOPPS è stato utilizzato il KDQoL-SF 36 (Kidney Disease Quality of Life- Short form 36) un insieme di 36 item e 42 domande specifiche per la valutazione multidimensionale della qualità di vita del paziente emodializzato, delle quali la domanda numero 20 riguarda la valutazione dell'intensità del prurito [6, 7]. Negli studi DOPPS è stato evidenziato che il prurito severo nel paziente emodializzato è associato a maggiore fabbisogno di ESA (erythropoiesis stimulating agent), notevole riduzione della qualità del sonno e della qualità di vita in generale, maggiore insorgenza di stati depressivi, maggiore frequenza di ospedalizzazioni, di infezioni, ridotta aderenza alla terapia emodialitica e maggior grado di mortalità [6]. In considerazione di tutti questi elementi il CKD-aP rappresenta un problema con elevato impatto sociale e sanitario di estrema attualità. Da sempre si è ritenuto che il CKD-aP sia legato alle alterazioni del metabolismo calcio-

fosforo. Ma in realtà questo rappresenta solo la punta dell'iceberg. Infatti, le stime DOPPS rivelano che i casi di prurito iperfosforemico rappresentano solo il 10% di tutti i casi. In realtà, il cardine patogenetico del CKD-aP è rappresentato dallo stato flogistico cronico e la disregolazione del sistema immunitario, che comporta un'alterazione fisiopatologica delle fibre nervose periferiche, aumentandone la reattività e la sensibilità agli stimoli pruritogeni.

Le dermatosi perforanti

Questi disordini dermatologici sono suddivisi in forme primitive e secondarie. Entrambi sono costituiti da tipiche lesioni caratterizzate da un rash papulo-nodulare con eliminazione trans-epidermica di componenti dermici. Tra le forme primitive saranno presenti quattro condizioni, ovvero la Malattia di Kyrle, la Collagenosi perforante reattiva, L'Elastosi Perforante Serpiginosa e la Follicolite perforante. Le forme secondarie sono identificate come dermatosi perforanti acquisite, e sono frequenti nel Diabete Mellito e nella malattia renale cronica. Le forme acquisite sono riscontrate con una prevalenza di 2,5 casi/100000 abitanti.

Il 10% dei pazienti con malattia renale cronica sottoposti a trattamento emodialitico sostitutivo può presentare le lesioni dermatologiche tipiche della collagenosi perforante reattiva [8].

La qualità di vita di questi pazienti risulta essere notevolmente compromessa dalle lesioni pruriginose originate [9-11].



Figura 1. Lesione tipica della dermatosi perforante.

Emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR)

Questa è una tecnica emodialitica avanzata. La particolarità di questa metodica è la combinazione dei tre principi fisici dell'emodialisi, ovvero diffusione, convezione e adsorbimento, utilizzando un filtro dotato di una doppia camera, una camera diffusiva e una camera convettiva, e una cartuccia sorbente costituita da una resina polistirenica posizionata in serie rispetto all'emofiltro. Il principio portante dell'HFR è quello di utilizzare lo stesso ultrafiltrato del paziente come liquido di sostituzione al posto del dialisato ultra-puro. Infatti, il primo passaggio del sangue nella camera convettiva permetterà di ottenere l'ultrafiltrato che attraverso la linea dedicata sarà veicolato nella cartuccia sorbente. Lì sarà ulteriormente depurato da tossine uremiche a medio/alto peso molecolare e citochine infiammatorie per poi essere successivamente reinfuso nella porzione terminale della camera convettiva, aumentando la pressione di filtrazione e generando i moti fluidi convettivi utili ad implementare la clearance delle medie molecole [12].

L'HFR può essere impiegata per diverse patologie, come le malattie da catene leggere nelle discrasie plasmacellulari, le iperbilirubinemie, rabdomiolisi, etc.

Di recente è stato pensato il suo possibile impiego nel CKD-aP. Ad oggi c'è pochissima letteratura, però le esperienze nel real life sono risultate promettenti [13].

Di seguito riporteremo un caso clinico dove è stato tentato con successo l'utilizzo dell'HFR-Supra (variante dell'HFR con una cartuccia sorbente con maggiore superficie) per il trattamento di un caso di prurito in emodializzato secondario a Collagenosi Perforante Reattiva.

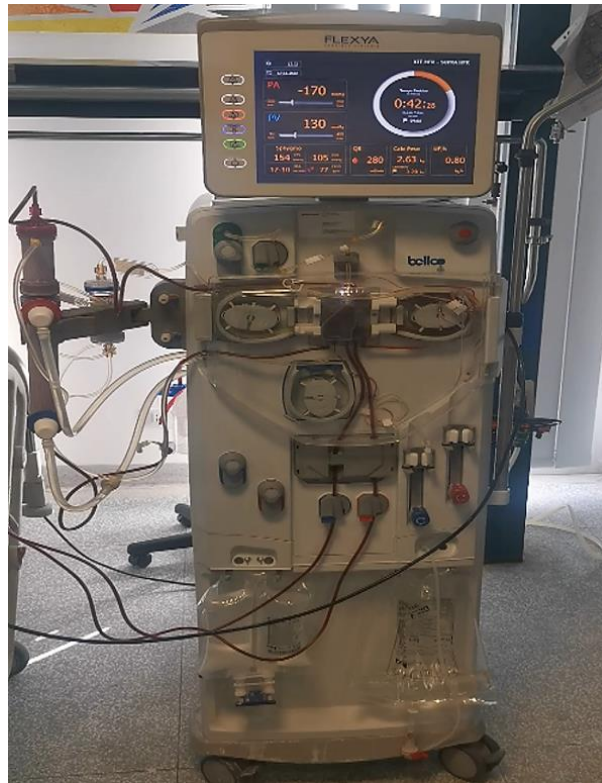


Figura 2. Dializzatore HFR.

Caso clinico

Paziente con storia di ADPKD, in follow-up nefrologico presso i nostri ambulatori per diversi anni. In seguito, sviluppo di ESRD con segni di uremia terminale (grave astenia, disturbi digestivi, restless-legs syndrome, prurito incoercibile). Avviata nel 2020 alla dialisi peritoneale con posizionamento di catetere peritoneale e successivo miglioramento del quadro clinico.

Nell'aprile 2022 comparsa di sintomatologia pruriginosa intensa associata a comparsa di lesioni cutanee rilevate presenti su dorso, fronte e arti inferiori bilateralmente, e iniziali segni di scarsa efficienza dialitica (sovraccarico idrico, squilibrio del metabolismo calcio-fosforo-PTH, iperkaliemia). La paziente è stata ricoverata presso la nostra U.O. con potenziamento della DP.

In considerazione della scarsa efficienza dialitica peritoneale, per riscontro di PET (Peritoneal equilibration Test): 0,3, Kt/V:0,2 e volume dell'ultrafiltration Test: 200 cc (valutati tramite utilizzo di sacca di destrosio con concentrazione al 4,25%) eseguito drop-out dalla metodica previo confezionamento di fistola artero-venosa radio-cefalica sinistra e passaggio all'emodialisi (HD). Su indicazione dermatologica, eseguita inoltre biopsia cutanea di lesioni pruriginose caratteristiche miste a lesioni da grattamento.

All'istologico: "All'indagine microscopica si osserva invaginazione epidermica con iperplasia epidermica nel cui contesto è compreso un accumulo basofilo di Cheratina, Fibre collagene degenerate e detriti infiammatori, sormontato da uno strato ipercheratosico. Quadro compatibile con Collagenosi Perforante Reattiva".

Alla paziente è stato sottoposto il WI-NRS (Worst Itch Numerical Rating Scale) con punteggi di 10/10 e il SADS (Self Assessed Disease Severity) con riscontro di fenotipo C. In considerazione di ciò la paziente è stata inserita nel programma di trattamento, iniziando con un ciclo di terapia trimestrale con HFR-Supra, con sedute di quattro ore, Qb: 300 ml/min e ritmo emodialitico trisettimanale. La paziente all'inizio della terapia era sottoposta ad una terapia farmacologica con Sevelamer 800 mg due compresse dopo i pasti principali, Amlodipina 5 mg una compressa la sera, Bisoprololo 2,5 mg una compressa la mattina, Epoietina Alfa 10000 U.I. una fiala nei giorni di HD, Paracalcitolo 5 mcg una fiala nei giorni di HD. Paziente in stato di anuria. Durante il primo mese di trattamento (T0: quattro settimane) era quindi presente un WI-NRS di 10/10, un SADS con fenotipo C. Tra gli esami di laboratorio gli aspetti più salienti riguardavano il riscontro a T0 di un IL-6= 23 pg/ml. Dopo 12 settimane di trattamento (secondo mese T1, terzo mese T2) è stato osservato un miglioramento delle condizioni cliniche (regressione delle lesioni cutanee, WI-NRS < 4/10, SADS fenotipo A, IL-6= 12), con notevole miglioramento della sintomatologia pruriginosa. La paziente successivamente è stata sottoposta ad un mese di trattamento con emodiafiltrazione standard. Tuttavia, a quattro settimane dall'interruzione dell'HFR-Supra si è osservata la ricomparsa delle lesioni collagenosiche, con necessità di reintroduzione della suddetta terapia.

PARAMETRI EMATOCHIMICI	HFR T0	HFR T1	HFR T2	HDF
Emoglobina (g/dl)	8.1	9.6	10.4	10.2
Sideremia ug/dl	37	42	32	32
Transferrina mg/dl	216	234	252	205
Ferritina ug/l	62.7	20.1	32.9	32
Urea mg/dl	157	127	130	132
Creatinina mg/dl	12.25	11.41	9.95	11.61
Sodio mmol/l	135	140	137	140
Potassio mmol/l	4.52	6.19	6.06	6.14
Calcio	8,3	9	8,5	8,7
Fosforo	5	4,4	4,6	4,4
PTH	250	230	240	220
Beta2-Microglobulina mg/l	24.4	26.7	24.3	29.9
Kt/V	1.42	1.3	1.45	1.3
Proteina C reattiva mg/dl	0.08	0.06	0.11	0.19
Interleuchina 6 pg/ml	25	8	12	9

Figura 3. Parametri valutati durante il periodo di trattamento.



Figura 4. Lesioni cutanee della collagenosi reattiva perforante della paziente.



Figura 5. Lesioni cutanee della collagenosi reattiva perforante dopo tre mesi di HFR.

Conclusioni

Il prurito associato alla malattia renale cronica è una condizione invalidante che compromette notevolmente la qualità di vita dei pazienti affetti da malattia renale cronica e in particolare dei pazienti emodializzati. Nella sua gestione, infatti, sono stati tentati diversi approcci, sia farmacologici (Antistaminici, Gabapentinoidi, etc.) che non farmacologici (fototerapia, pomate emollienti, etc.) [14]. Tuttavia, rimane ancora una problematica difficilmente trattabile per i nostri pazienti sebbene recentemente siano stati identificati nuovi presidi per riuscire a fronteggiare la CKD-aP. Uno di questi è il nuovo oppioide sintetico agonista dei recettori K periferici degli Oppioidi endogeni (KoR, K opioid Receptor). Questo ha dimostrato una notevole efficacia negli studi KALM 1 e KALM 2, in pazienti già trattati con farmaci anti-pruritogeni. Tra i principali vantaggi del trattamento vi sono la somministrazione del farmaco dopo ogni seduta emodialitica (farmaco totalmente dializzabile) e la bassa frequenza di effetti collaterali, a differenza dei Gabapentinoidi [15].

L'HFR è una tecnica dialitica molto versatile utilizzabile in diverse patologie (malattia da catene leggere, Ittero Ostruttivo, Rabdomiolisi). L'impiego nel prurito associato a malattia renale cronica è limitato, caratterizzato da poche esperienze in letteratura. In questo caso di prurito complesso, complicato da malattia dermatologica, l'HFR ha dimostrato di avere importanti risultati che lasciano sperare un maggiore impiego della metodica soprattutto in questi casi particolari. Inoltre, nel caso specifico, ha dimostrato l'efficacia della suddetta nel contrastare lo stato flogistico cronico della paziente, con abbattimento dei valori di IL-6. In conclusione, l'HFR potrebbe essere utilizzato come un nuovo presidio nella gestione del CKD-aP, associandosi anche ai nuovi farmaci come il Difelikefalin. Tuttavia, non tutti i centri dispongono di tale tecnica dialitica.

La sensibilità crescente verso questa condizione, tuttavia, porterà inevitabilmente i centri ospedalieri ad attuare una più attenta sorveglianza verso il CKD-aP, imponendo l'adozione dei nuovi presidi per la sua gestione.

BIBLIOGRAFIA

1. Combs, S. A., Teixeira, J. P. & Germain, M. J. (2015) Pruritus in Kidney Disease, *Semin Nephrol.* 35, 383-91. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.06.009>.
2. Kim, D. & Pollock, C. (2021) Epidemiology and burden of chronic kidney disease-associated pruritus, *Clin Kidney J.* 14, i1-i7. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab142>.
3. Rayner, H. C., Larkina, M., Wang, M., Graham-Brown, M., et al. (2017) International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis, *Clin J Am Soc Nephrol.* 12, 2000-2007. <https://doi.org/10.2215/CJN.03280317>.
4. Mistik, S., Utas, S., Ferahbas, A., Tokgoz, B., Unsal, G., Sahan, H., Ozturk, A. & Utas, C. (2006) An epidemiology study of patients with uremic pruritus, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 20, 672-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01570.x>.
5. Pisoni, R. L., Wikström, B., Elder, S. J., Akizawa, T., et al. (2006) Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), *Nephrol Dial Transplant.* 21, 3495-505. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl461>.
6. Sukul, N., Karaboyas, A., Csomor, P. A., Schauler, T., et al (2021). Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients, *Kidney Med.* 3, 42-53.e1. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.08.011>.
7. Verduzco, H. A. & Shirazian, S. (2020) CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Kidney Int Rep.* 5, 1387-1402. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.027>.
8. Mullins; M. Sickinger; P. Zito, (2024). Reactive Perforating Collagenosis. StatPearls Publishing.
9. Saray, Y., Seçkin, D. & Bilezikçi, B. (2006) Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 20, 679-88. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01571.x>.
10. José M. Graña, Llanos Lorente (2014). Acquired perforating dermatosis in patients with chronic renal failure. A report of two cases and a review of the literature. Vol. 34. Issue. 1. pages 0-138. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12270>.
11. Iris Viejo-Boyano, Luis Carlos López-Romero. Acquired perforating dermatosis in patients on peritoneal dialysis: a report of 3 cases. *AME Case Reports*, 2023. <https://doi.org/10.21037/acr-23-9>.
12. Aucella, F. (2012). Emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR) in S72-S82, *Giornale Italiano di Nefrologia*.
13. Zha, F., Li, W., Shi, C., Deng, Y. & Shen, J. (2023) Early clinical observation of supra-hemodiafiltration with endogenous reinfusion in the treatment of uremic pruritus, *Artif Organs.* <https://doi.org/10.1111/aor.14552>.
14. Lipman, Z. M., Paramasivam, V., Yosipovitch, G. & Germain, M. J. (2021) Clinical management of chronic kidney disease-associated pruritus: current treatment options and future approaches, *Clin Kidney J.* 14, i16-i22. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab167>
15. Joel Topf, Thomas Wooldridge. Efficacy of Difelikefalin for the Treatment of Moderate to Severe Pruritus in Hemodialysis Patients: Pooled Analysis of KALM-1 and KALM-2 Phase 3 Studies. *Kidney Med* Vol 4, Issue 8, August 2022. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100512>