

NEFROLOGO IN CORSIA

## Un caso di ipercalcemia in emodialisi



**Cristiana Bagnis**<sup>1</sup>, S. Berutti<sup>1</sup>, C. Vitale<sup>1</sup>, N. Ravarino<sup>2</sup>, M. Marangella<sup>1</sup>

(1) S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Ordine Mauriziano di Torino

(2) S.S. Anatomia Patologica, A.O. Ordine Mauriziano di Torino

### Abstract

Riportiamo un caso di ipercalcemia in una paziente rientrata in emodialisi dopo trapianto di rene fatto 22 anni prima. La biopsia del rene trapiantato evidenziava nefropatia cronica da trapianto. Al rientro in dialisi, vista una funzione residua, la paziente aveva proseguito terapia con immunosoppressore e steroide. Causa un aumento del PTH (iPTH 850 pg/mL) aveva iniziato terapia con paracalcitolo orale. Intanto si era proceduto alla graduale riduzione e poi sospensione di immunosoppressori e steroide. Comparve allora sintomatologia coxalgica, poi artralgie diffuse, eritema nodoso. Sviluppava inoltre ipercalcemia e iperfosforemia, persistenti dopo sospensione del paracalcitolo. I livelli di ACE risultarono normali contro un aumento del calcitriolo ed una riduzione del PTH. Venne posto comunque il sospetto di sarcoidosi che fu rafforzato da un quadro polmonare tipico e poi confermato da biopsia cutanea che evidenziò processo infiammatorio cronico con granulomi multipli di tipo sarcoide in connettivo dermosottocutaneo. Fu allora reintrodotta terapia con prednisone 50 mg/die cui seguì una pronta remissione della sintomatologia clinica e una normalizzazione delle alterazioni biochimiche. Quello descritto rappresenta un raro caso di ipercalcemia da sarcoidosi in paziente uremica, in remissione finché la stessa ha praticato terapia per il trapianto, slatentizzatosi dopo sospensione della stessa. La diagnosi precisa è stata la premessa di un trattamento efficace della patologia.

Parole chiave: calcio e fosforo, dialisi, emodialisi, fosforo, immunosoppressione, ipercalcemia, sarcoidosi, terapia immunosoppressiva, trapianto di rene

### Abstract

We report a case of hypercalcemia in a female patient who was restarted on hemodialysis 22 years after renal transplantation. Graft biopsy showed chronic post-transplant nephropathy. Treatment with immunosuppressants and steroids was maintained owing to residual graft function. She was then given oral paracalcitol 1 µg/d for secondary hyperparathyroidism (iPTH 850 pg/mL) and her transplant medication was reduced and then discontinued. After this, the patient referred widespread joint pain, especially in the hips and subsequently presented with erythema nodosum. She also developed hypercalcemia and hyperphosphatemia which persisted after stopping paracalcitol. The clinical picture of increased serum calcitriol, with depressed PTH, suggested sarcoidosis, despite normal ACE levels, a chest X-ray and skin biopsy confirmed the diagnosis, and the patient was started on prednisone 50 mg/day, resulting in prompt normalization of both symptoms and blood chemistry. This is a rare case of hypercalcemia secondary to sarcoidosis in an uremic patient. The sarcoidosis was most likely suppressed by the transplant therapy and rapidly developed after this was suspended. Prompt diagnosis resulted in a good therapeutic response.

Key words: dialysis, haemodialysis

## Introduzione

I pazienti in emodialisi cronica possono sviluppare ipercalcemia. Varie cause determinano un aumento dei livelli di calcio sierici; le più comuni sono ascrivibili ad alterazioni della funzione paratiroidea, ad un uso inappropriato di Vitamina D e supplementi di Calcio, o infine all'uso di dialisato ad alto contenuto calcico. Le cause meno comuni sono le neoplasie, il mieloma, altre endocrinopatie [1].

Riportiamo qui un caso di ipercalcemia non riconducibile ad alcuna delle cause suddette.

## Caso clinico

Donna di 40 anni, in trattamento emodialitico da circa 9 mesi, rientrata in dialisi dopo un trapianto durato circa 20 anni.

La causa iniziale dell'insufficienza renale non è nota: in assenza di biopsia renale venne inquadrata come probabile glomerulonefrite cronica. Nel settembre del 1991, dopo 2 anni di emodialisi, fu sottoposta a trapianto di rene da cadavere ed avviata a terapia immunosoppressiva con ciclosporina, azatioprina e steroide. Dopo 9 anni dal trapianto, a causa di un aumento dei valori della creatinina, venne sottoposta a biopsia renale che evidenziò una fibrosi interstiziale ed arteriolosclerosi. Nell'ottobre 2001 venne eseguita una seconda biopsia renale per aumento ulteriore della creatinina con evidenza di tossicità cronica da ciclosporina che indusse a ridurre la posologia, mentre l'azatioprina venne sostituita dal micofenolato. Nel Gennaio 2005 venne modificata la terapia antirigetto per gravidanza: sospeso micofenolato e incrementato steroide.

La paziente ebbe in seguito due gravidanze (agosto 2005 e settembre 2009) complicate ambedue da sindrome nefrosica. Vi fu un successivo peggioramento funzionale ed una terza biopsia del rene trapiantato evidenziò una glomerulopatia cronica da trapianto in avanzata evoluzione sclerotica con fibrosi interstiziale e grave danno arteriolosclerotico. La paziente fu reimpressa in emodialisi a Marzo 2012. La terapia con ciclosporina, azatioprina e cortisone venne mantenuta per circa 5 mesi, vista una funzione renale residua. A fine Agosto 2012 si sospese dapprima l'azatioprina, poi la ciclosporina e poi si scalò il cortisone fino alla sua sospensione avvenuta a fine settembre 2012.

All'inizio di ottobre comparve coxalgia dx; la RMN evidenziò un quadro di severa entesite pertrocanterica con versamento nel contesto della capsula articolare coxo-femorale destra. Poi comparvero artralgie mattutine prevalenti alle mani, dolori muscolari e ridotta tolleranza allo sforzo, insonnia. A fine ottobre comparvero delle tumefazioni nodulari sottocutanee lievemente dolenti al tronco ed agli arti superiori ma prevalenti agli arti inferiori.

A causa di iperparatiroidismo secondario severo (PTH intatto: 850 pg/mL) la paziente iniziò terapia con paracalcitolo orale, 1 µg/die, nel maggio 2012. Il farmaco venne prima ridotto e poi sospeso, a Settembre 2012, a fronte di discesa significativa del PTH a 150 pg/mL.

La sospensione era stata anche motivata da una tendenza ad ipercalcemia durante paracalcitolo, ma con valori mai superiori a 10,5 mg/dL. Nello stesso mese era stato scalato e poi sospeso il prednisone.

Si evidenziava ora un progressivo aumento della calcemia fino a valori di 12,4 mg/dL. Vi era anche un aumento della fosforemia fino a 6,5-7 mg/dL. All'aumento del prodotto CaxP si associava il reperto clinico di "red eyes".

La paziente venne allora sottoposta ad esami di metabolismo minerale che davano i risultati esposti in tabella 1.

Le lesioni cutanee potevano essere compatibili con un eritema nodoso. Gli esami immunologici risultarono negativi, al pari del quantiferon. La scintigrafia ossea non evidenziò alterazioni patologiche.

L'ecografia delle lesioni cutanee evidenziò una panniculite dei tessuti superficiali, un netto ispessimento del sottocutaneo in corrispondenza delle lesioni nodulari. Tuttavia, il quadro di ipercalcemia non riconducibile ad alcune delle cause più comuni, fece sospettare la presenza di sarcoidosi, pur con valori di ACE nella norma. Venne eseguita TAC del torace che rinforzò il sospetto di sarcoidosi, evidenziando un diffuso ispessimento dell'interstizio interlobulare e una linfadenopatia mediastinica (figura 1 e figura 2).

Si decise quindi per una biopsia delle lesioni cutanee che evidenziò un processo infiammatorio cronico con granulomi multipli di tipo sarcoideo in connettivo dermosottocutaneo (figura 3).

La paziente iniziò trattamento orale con prednisone 50 mg/die ottenendo un rapido miglioramento della sintomatologia generale, dei dolori articolari alle mani e all'anca e la rapida scomparsa dei noduli sottocutanei. Si ebbe una normalizzazione dei livelli di calcio (8,8 mg/dL) e di fosforo (3,2 mg/dL), un lieve aumento del PTH (50 pg/mL) ed una drastica riduzione dei livelli di 1-25 (OH)<sub>2</sub> vit D<sub>3</sub> da 103 a 19,8 pg/mL.

## Discussione

La sarcoidosi è una malattia multisistemica ad eziologia sconosciuta caratterizzata dalla presenza di granulomi non caseosi in vari organi [2]. Colpisce preferibilmente i giovani adulti e si manifesta con una o più delle seguenti alterazioni patologiche: adenopatia ilare bilaterale, opacità reticolari polmonari, lesioni cutanee, articolari e/o oculari. Altre manifestazioni sono malessere, stanchezza, febbre, perdita di peso; dolori muscolari e ridotta tolleranza allo sforzo.

Il coinvolgimento polmonare è presente nel 90% dei casi [3] e la HRCT permette di evidenziare anomalie parenchimali a volte non visibili con la semplice radiografia [4].

Le manifestazioni cutanee sono varie (eruzione maculopapulare specie in sede di cicatrici o tatuaggi, lesioni nodulari rosee su volto, tronco e superficie estensoria di braccia e gambe, eritema nodoso) [5].

Il coinvolgimento oculare (iridociclite, chorioretinite, vasculite, cheratocongittivite, sindrome secca) si ha nel 20% dei pazienti [6]. Linfadenopatia periferica ed epato-splenomegalia denotano un interessamento reticoloendoteliale. Nel 10% dei pazienti è colpito il tessuto muscolo-scheletrico con poliartrite acuta (specie all'anca), artrite cronica, miosite diffusa granulomatosa, tenosinovite [7].

È da ricordare infine il possibile coinvolgimento cardiaco (aritmia, BAV, insufficienza car-

Tabella 1. Esami di metabolismo minerale.

Parametro	Valore	Valori di riferimento
Calcemia (mg/dL)	12.4	(8.2 - 10.2)
Fosforemia (mg/dL)	6.8	(2.5 - 4.5)
PTH intatto (pg/mL)	21.7	(11 - 70)
Fosfatasi alcalina (U/L)	145	(60 - 240)
Osteocalcina (ng/mL)	59.2	(3 - 15)
Crosslaps (ng/mL)	2.3	0.11 - 0.74
25(OH) Vit D <sub>3</sub> (ng/mL)	28.1	(30 - 80)
1,25(OH) <sub>2</sub> Vit D <sub>3</sub> (pg/mL)	103.5	(25 - 66)
ACE (U/L)	8.0	(8 - 52)
TSH (mU/L)	1.065	(0.35 - 3.6)

diaca, disfunzioni valvolari) e neurologico centrale o periferico [8], [9]. La manifestazione principale per la quale il nefrologo è coinvolto nella diagnosi di sarcoidosi è la nefrolitiasi/nefrocalcinosi conseguente ad ipercalcemia e ipercalciuria (50% dei casi) a volte con evoluzione in insufficienza renale. Più raramente, vi è una nefrite interstiziale granulomatosa [10].

Dal punto di vista ematochimico sono caratteristiche ipercalcemia ed ipercalciuria assorbitiva causate dal calcitriolo sierico la cui sintesi è promossa da un aumento dell'attività 1-alfa-idrossilasica da parte dei macrofagi attivati dalla malattia [11]. A volte vi è pancitopenia, ipergammaglobulinemia, aumento della fosfatasi alcalina.

L'ACE è elevato nel 75% dei pazienti, ma la presenza di falsi positivi lo rende un test inaffidabile. Controverso è anche il monitoraggio dei suoi livelli nel corso della malattia.

Nella nostra paziente l'ipercalcemia e gli elevati livelli di 1-25 (OH)<sub>2</sub> vit D, ci indussero a sospettare la sarcoidosi, nonostante i bassi livelli di ACE. La patologia interessava il tessuto sottocutaneo, il polmone e le articolazioni. Poiché aveva ricevuto un trattamento immunosoppressivo per molto tempo, non era facile stabilire l'epoca di insorgenza della sarcoidosi. In tutta evidenza la sospensione della terapia immunosoppressiva ha indotto una slatentizzazione della patologia.

Non conosciamo la causa della insufficienza renale nella paziente, perché non venne eseguita una biopsia renale, ma la sua storia clinica sembrerebbe escludere la sarcoidosi sui reni nativi come causa di uremia. Per contro il quadro istologico nella terza biopsia sul rene trapiantato, che evidenziava una fibrosi interstiziale, non ci permetteva di escludere un esordio già durante il trapianto ed un eventuale ruolo nel peggioramento funzionale. Infatti una nefrite interstiziale senza granulomi è stata descritta nella sarcoidosi, sebbene come riscontro non frequente [10]. L'assenza di alterazioni biochimiche caratteristiche può essere



**Figura 1.**  
Diffuso ispessimento dell'interstizio interlobulare subpleurico ed ispessimenti "a pseudo placca" lungo il decorso delle scissure pleuriche. Presenza di alcune nodularità mediastiniche e peribroncovasali (diam 6-8 mm) e di linfonodi mediastinici e pericarinale del diam di 1,7-2,5 cm.

ascritta alla terapia cortisonica ed immunosoppressiva in atto. E' ragionevole pensare che la sospensione della terapia post-Tx possa aver causato una rapida riaccensione della patologia sarcoidotica.

Dalla revisione della letteratura emerge che la sarcoidosi è stata descritta in 12 pazienti in emodialisi, più spesso come recidiva, più raramente come nuova patologia.

In diversi casi il sospetto diagnostico derivava dal riscontro di ipercalcemia [11], [12], [13] (full text), [14]. Nel 2007 Quack (et. al.) descrissero un caso analogo al nostro, di paziente in emodialisi che, dopo espianto di rene trapiantato e sospensione della terapia immunosoppressiva, sviluppò una ipercalcemia, confermata dalla TAC polmonare e da esami di laboratorio [15] (full text). Nel 2011 Navarro (et. al.) descrivono un altro caso di ipercalcemia in un paziente in emodialisi dapprima imputato ad eccesso di vit D. La persistenza dopo sospensione del farmaco, associata a soppressione del PTH e aumento dell'ACE orientò la diagnosi, confermata poi dalla TAC che evidenziava adenopatia mediastinica ed ilare ed epatosplenomegalia [16].

Altre segnalazioni della letteratura invece sottolineano le diverse manifestazioni di esordio della patologia: nel 1998 Herrero (et. al.) segnalano un caso di riattivazione multisistemica di sarcoidosi dopo sospensione della terapia immunosoppressiva in un paziente trapiantato rientrato in emodialisi, senza coinvolgimento polmonare. In questo paziente, la biopsia renale evidenziava una nefropatia IgA e una nefroangiosclerosi maligna, ma erano anche



**Figura 2.**  
Diffuso ispessimento dell'interstizio interlobulare subpleurico ed ispessimenti "a pseudo placca" lungo il decorso delle scissure pleuriche. Presenza di alcune nodularità mediastiniche e peribroncovasali (diam 6-8 mm) e di linfonodi mediastinici e pericarinali del diam di 1,7-2,5 cm.



presenti dei granulomi non caseosi nell'interstizio ai quali inizialmente non era stato dato un significato clinico [13] (full text).

Nel 2003 Kuwae riporta il caso di un paziente in emodialisi in cui l'ipercalcemia si associava a linfadenopatia ilare bilaterale e la biopsia linfonodale confermava la presenza di granulomi epitelioidi [17].

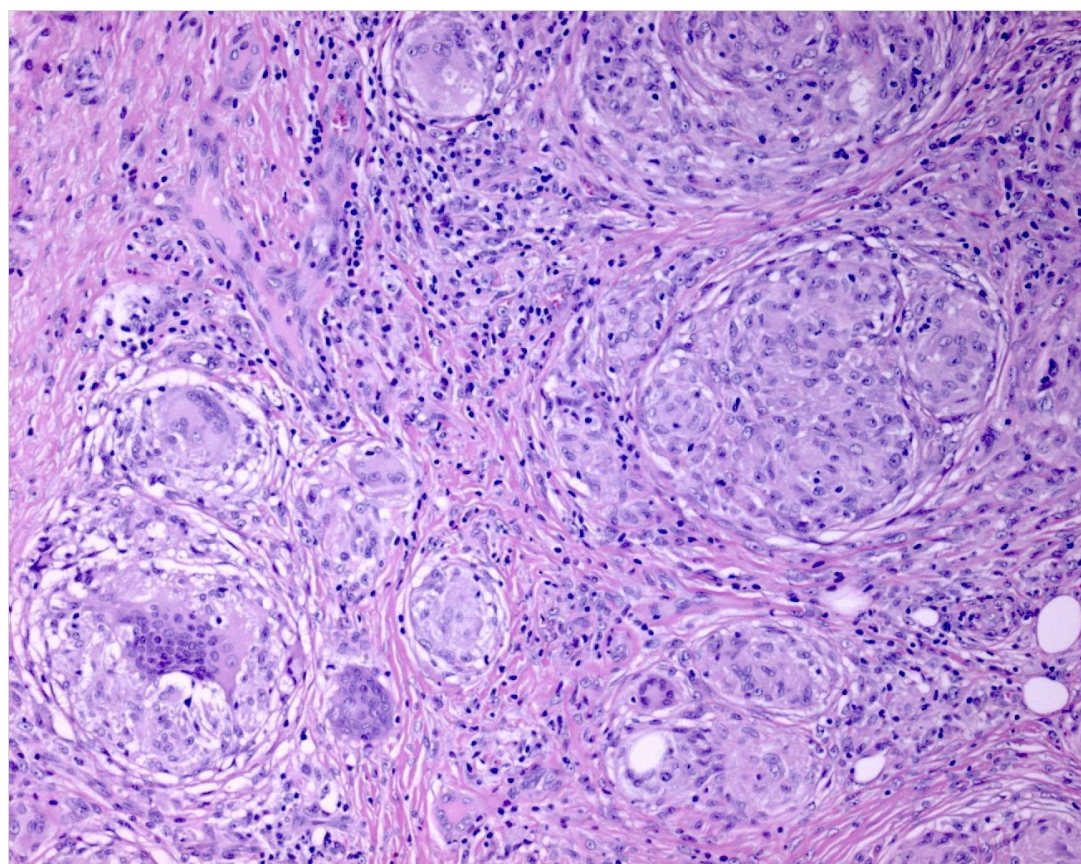
Nel 2009 Yamada et al. segnalano un caso di sarcoidosi muscoloscheletrica (muscolo psoas) con ipercalcemia in paziente emodializzato, che aveva manifestato 24 anni prima una linfadenopatia ilare bilaterale, una uveite e una tumefazione parotidea [14].

Alla luce dei dati della letteratura emerge come la difficoltà diagnostica della sarcoidosi sia legata alla variabilità delle sue manifestazioni cliniche; tuttavia nel paziente in dialisi il riscontro di un'ipercalcemia inspiegabile deve indurne il sospetto. Nel portatore di trapianto renale, la sarcoidosi può essere mascherata dalla terapia steroidea ed immunosoppressiva e slatentizzarsi alla sospensione della stessa.

La peculiarità del nostro caso è nella rapidità e gravità delle manifestazioni cliniche e biochimiche, esplose dopo sospensione di dosi relativamente basse di corticosteroidi. Tuttavia, la diagnosi corretta ed il ripristino della terapia steroidea indussero una remissione altrettanto pronta della sintomatologia.

*Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.*

*Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.*



**Figura 3.**  
*Biopsia su cicatrice ginocchio: processo infiammatorio cronico con granulomi multipli di tipo sarcoido in connettivo dermosottocutaneo.*

## Bibliografia

- [1] 1) Kanis JA, Hamdy NAT, McCloskey EV. Hypercalcemia and hypocalcemia In : Cameron s, Davison AM, Grünfeld J-P, Kern D, Ritz E, eds Oxford textbook of Clinical Nephrology Oxford University Pres, Oxford, 1992, 1753-1782
- [2] Baughman RP, Lower EE, du Bois RM et al. Sarcoidosis. Lancet 2003 Mar 29;361(9363):1111-8
- [3] Baughman RP Pulmonary sarcoidosis. Clinics in chest medicine 2004 Sep;25(3):521-30, vi
- [4] Müller NL, Mawson JB, Mathieson JR et al. Sarcoidosis: correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings. Radiology 1989 Jun;171(3):613-8
- [5] English JC 3rd, Patel PJ, Greer KE et al. Sarcoidosis. Journal of the American Academy of Dermatology 2001 May;44(5):725-43; quiz 744-6
- [6] Birnbaum AD, Oh FS, Chakrabarti A et al. Clinical features and diagnostic evaluation of biopsy-proven ocular sarcoidosis. Archives of ophthalmology 2011 Apr;129(4):409-13
- [7] Abril A, Cohen MD Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. Current opinion in rheumatology 2004 Jan;16(1):51-5
- [8] Kim JS, Judson MA, Donnino R et al. Cardiac sarcoidosis. American heart journal 2009 Jan;157(1):9-21
- [9] Burns TM Neurosarcoidosis. Archives of neurology 2003 Aug;60(8):1166-8
- [10] Berliner AR, Haas M, Choi MJ et al. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2006 Nov;48(5):856-70
- [11] Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E et al. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. The New England journal of medicine 1981 Aug 20;305(8):440-3
- [12] Burmester GR, Gramatzki M, von Gernler J et al. Pulmonary sarcoidosis associated with acquired humoral and cellular immunodeficiency. Clinical immunology and immunopathology 1985 Dec;37(3):406-12
- [13] Herrero JC, Morales E, Dominguez-Gil B et al. Reactivation of multisystemic sarcoidosis after immunosuppression withdrawal in a transplanted patient returning to chronic dialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1998 Dec;13(12):3280-1 (full text)
- [14] Yamada S, Taniguchi M, Tsuruya K et al. Recurrent sarcoidosis with psoas muscle granuloma and hypercalcaemia in a patient on chronic haemodialysis. Nephrology (Carlton, Vic.) 2009 Jun;14(4):452-3
- [15] Quack I, Woznowski M, Schieren G et al. Hypercalcemia after transplant nephrectomy in a hemodialysis patient: a case report. Journal of medical case reports 2007 Dec 3;1:164 (full text)
- [16] Martín Navarro J.A, Gutiérrez Sánchez M.J, Petkov Stoyanov V. Hipercalcemia crónica en un paciente de hemodiálisis. Nefrologia 2011;31(6); 752-754
- [17] Kuwae N, Oshiro Y, Nakazato S et al. [Sarcoidosis and hypercalcemia in a patient undergoing hemodialysis]. Nihon Jinzo Gakkai shi 2003;45(2):98-103