

CALCIFILASSI: UN ENIGMA PER IL NEFROLOGO



Vincenzo Barbera, Luca Di Lullo, Giovanni Otranto, Giovanni Barbera, Alberto Santoboni

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. Colferro, Roma

Calciphylaxis: an enigma to the nephrologist

Calcific uremic arteriopathy (CUA), also known as calciphylaxis, is a rare condition occurring in patients with moderate to severe chronic kidney disease. It is a serious, debilitating and potentially fatal clinical disorder affecting 1-4% of the dialysis population and is associated with a high mortality rate (60-80%). The clinical picture is characterized by painful skin lesions tending to necrotic or gangrenous ulceration ultimately necessitating amputation. Severe infectious complications leading to sepsis and death are frequent. The pathogenesis of CUA is still unknown and several pathogenetic hypotheses have been put forward; this makes its treatment difficult and often empirical. The current paper presents a systematic review of recent findings on the pathogenesis, diagnosis and treatment of CUA.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Calcific uremic arteriopathy, Calciphylaxis, Chronic kidney disease

PAROLE CHIAVE:

Arteriopatia uremica calcifica, Calcifilassi, Malattia renale cronica

Indirizzo degli Autori:

Dr. Vincenzo Barbera
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
Ospedale "L. Parodi Delfino"
Piazza Aldo Moro 1
00034 Colferro (RM)
e-mail: v.barbera@tin.it

INTRODUZIONE

L'arteriopatia uremica calcifica (CUA) più comunemente, anche se in modo improprio, nota con il termine di calcifilassi è una rara condizione morbosa che si manifesta prevalentemente, ma non esclusivamente, nei pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) in stadio avanzato. Si tratta di un disordine grave e potenzialmente fatale, assai invalidante, che colpisce l'1-4% della popolazione con CKD (1, 2) e presenta una mortalità assai elevata (60-80%) (3). Il quadro clinico è caratterizzato da lesioni dolorose della cute che tendono a divenire necrotiche con trasformazione ulcerativa o gangrenosa, che talora richiedono l'amputazione. È frequente il sopravvenire di infezioni che esitano in sepsi e morte.

L'eziopatogenesi della CUA è, purtroppo, a tutt'oggi, scarsamente nota e le numerose ipotesi patogenetiche rendono il trattamento non solo difficoltoso ma anche empirico.

Nel presente lavoro vengono rivisitate le più recenti acquisizioni in tema di patogenesi, diagnosi e terapia di questa rara e grave complicanza della CKD.

EZIOPATOGENESI

Fu Virchow per primo, nel 1855, a rilevare la singolare associazione fra insufficienza renale cronica e calcificazione dei tessuti molli. Tuttavia, dobbiamo attendere fino al 1962, anno in cui Hans Selye (4), utilizzando un modello sperimentale (ratti nefrectomizzati), dimostrò la successione di eventi necessari a produrre il fenomeno che egli definì calcifilassi e che descrisse come: «...un meccanismo biologico attraverso il quale la mineralizzazione può essere elettivamente sollecitata in limitate aree dell'organismo mediante la somministrazione di stimolanti durante un periodo critico dopo la sensibilizzazione». Pur osservandosi quasi esclusivamente nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, la CUA può manifestarsi anche in altre condizioni cliniche quali neoplasie, LES (5), artrite reumatoide (3) e cirrosi epatica post-alcolica (3).

Come già accennato, la mortalità per calcifilassi è assai elevata (60-80%) ed è circa doppia nei soggetti in cui sono presenti lesioni ulcerative cutanee. La causa principale di *exitus* è rappresentata dallo stato settico conseguente all'infezione delle lesioni necrotiche cuta-

nee. È stato segnalato anche un coinvolgimento viscerale. La sopravvivenza complessiva stimata a 1 e a 5 anni risulta del 45% e, rispettivamente, del 35%.

La calcifilassi rappresenta un disordine complesso riconducibile a un'eziologia multifattoriale. L'esatto meccanismo patogenetico non è completamente noto e, pertanto, numerosi fattori sono stati chiamati in causa (Tab. I).

Selye definì la calcifilassi come un disordine da ipersensibilità (6, 7). Nei modelli sperimentali egli stabilì che la somministrazione di ambedue gli agenti, sensibilizzante e stimolante, era indispensabile allo sviluppo di calcificazioni vascolari in vari organi. Fissò, altresì, in 24-48 ore l'intervallo di tempo tra sensibilizzazione e stimolazione utile affinché tale processo potesse manifestarsi. Tra gli agenti sensibilizzanti individuò numerose sostanze quali il diidrotachisterolo, composti della vitamina D e ormone paratiroideo e, tra quelle stimolanti, sali di alluminio, piombo, ferro, titanio e cromo; ischemia, traumi o composti organici, quali il tuorlo e l'albumine dell'uovo.

Nell'Uomo la maggioranza dei casi di CUA è confinata ai pazienti con CKD-MBD. Questi soggetti presentano un iperparatiroidismo secondario (SHPT) che si manifesta clinicamente con aumentati livelli di paratormone circolante, di attività della fosfatasi alcalina, ipercalcemia e iperfosforemia: tali alterazioni potrebbero rappresentare gli agenti sensibilizzanti. Potrebbero essere individuati come agenti stimolanti le terapie

TABELLA I - FATTORI EZIOLOGICI PROPOSTI NELLA FISIOPATOLOGIA DELLA CUA (4)

AGENTI SENSIBILIZZANTI

1. IPERFOSFOREMIA
2. IPERCALCEMIA
3. AUMENTATO PRODOTTO CALCIO-FOSFORO
4. ELEVATI LIVELLI DI PTH
5. RIDOTTA SINTESI E BIODISPONIBILITÀ DI VITAMINA D

AGENTI STIMOLANTI

1. PROTEINE PLASMATICHE (*deficit* di proteina C e S, *deficit* anti-trombina III, *deficit* di inibitori della calcificazione vascolare: fetuina, *matrix GLA protein*)
2. DEFICIT DI VITAMINA K (\downarrow γ -carbossilazione delle proteine vit. K-dipendenti, soprattutto *matrix GLA protein* e *Gas-6-protein* (8))
3. SOMMINISTRAZIONE DI VITAMINA D E ANALOGHI
4. SALI DI METALLI (Fe, Pb, Al, ecc.)
5. STEROIDI
6. CITOSTATICI/AGENTI IMMUNOSOPPRESSORI
7. ISCHEMIA E TRAUMI LOCALI (per es., terapie sc con eparina e/o insulina)

Modificata da Selye (4).

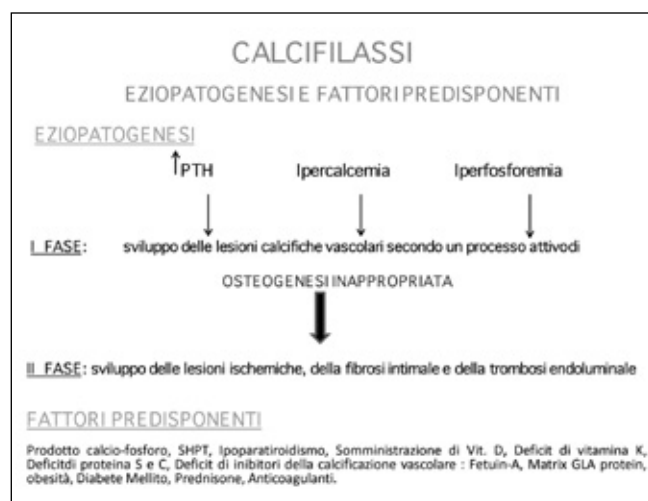


Fig. 1 - Ipotesi patogenetiche della CUA.

steroidi, i sali del ferro e i farmaci immunosoppressori (methotrexate, ciclofosfamida, ecc.). Solo pochi pazienti affetti da CKD sviluppano calcifilassi né, d'altra parte, la maggioranza di essi presenta iperparatiroidismo non controllato, iperfosforemia e/o un'evidente ipercalcemia al momento della diagnosi di CUA. Per tali ragioni, altre condizioni devono essere chiamate in causa per spiegare l'insorgenza di tale patologia (9, 10) (Fig. 1).

Seguendo la teoria dei due agenti di Selye, Brandeburg et al. (11) hanno recentemente ipotizzato un modello fisiopatologico per spiegare il corso di eventi che conduce alla calcifilassi. Dallo studio di reperti autopsici di individui affetti da CUA hanno osservato un singolare fenomeno di *upregulation* delle proteine componenti la matrice extracellulare (ECM), espressione di un suo rimodellamento.

Tale alterazione è localizzata in corrispondenza di aree non ancora calcifiche che circondano il centro di ulcerazione cutanea. La fibronectina e il collagene tipo I erano tra le proteine con la più significativa *upregulation* (R. Kramann, dati non pubblicati). Ciò ha portato gli Autori a concludere che il rimodellamento dell'ECM rappresenti una precoce alterazione nel decorso della malattia e costituisca il substrato che conduce alla successiva calcificazione e al *deficit* di perfusione.

Una notevole varietà di altri fattori è stata invocata nella patogenesi di questa severa microangiopatia occlusiva tra i quali: un sottostante stato procoagulante (responsabile della formazione di trombi e della conseguente ischemia trombotica) e una neo osteogenesi ectopica della microvascolatura mediata da svariati meccanismi (aumentata produzione di osteopontina da parte della muscolatura liscia vascolare, ridotta sintesi di importanti proteine inibitrici della neo osteogenesi ectopica: fetuina e *matrix GLA protein*).

Anche lo stato uremico sembrerebbe rappresentare un importante fattore predisponente allo sviluppo di calcifilassi (9, 12-14).

È stata osservata una prevalenza di CUA nel sesso femminile (9, 12-14), il che ha portato a ipotizzare l'eventuale influenza patogenetica/predisponente di fattori ormonali (9, 12-14). Altri potenziali fattori di rischio/fattori associati comprendono il diabete (12, 14), l'obesità (13), le epatopatie (13), le supplementazioni di sali di calcio (12), i trattamenti a base di vitamina D (12), le terapie steroidee (12), l'ipalbuminemia (9) e l'aumento della fosfatasi alcalina (9).

ISTOPATOLOGIA

L'alterazione istologica più caratteristica della CUA è rappresentata dalla deposizione intravascolare di sali di calcio nella tonaca media delle arteriole sottocutanee e del derma (15). La necrosi cutanea può essere presente in diverse zone. La maggioranza dei pazienti mostra, inoltre, una trombosi vascolare nelle stesse arteriole (3, 15); talora possono osservarsi calcificazioni intraadipocitarie (15). Per una corretta diagnosi istologica è necessario che il campione bioptico includa il tessuto sottocutaneo. All'immunoistochimica le deposizioni di sali di calcio possono essere evidenziate con la colorazione di Von Kossa. Tuttavia, il ruolo della biopsia cutanea nella diagnostica della CUA rimane assai controverso per il conseguente potenziale sviluppo di necrosi circostante la sede del prelievo bioptico (16) (Fig. 2).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le alterazioni istologiche descritte si estrinsecano clinicamente con la comparsa di noduli sottocutanei assai dolorosi e di placche compatte, circondate da aree cutanee di color rosso vinoso o violaceo, che tendono a progredire verso lesioni ulcerative e necrotizzanti, le quali mostrano una scarsa tendenza alla guarigione. Vi è, tuttavia, una notevole graduazione di tali lesioni che possono essere limitate, per esempio, alla sola *livedo reticularis* o alla formazione di singole placche (17). Non è ben chiaro se questi differenti gradi di coinvolgimento cutaneo e sottocutaneo rappresentino stati differenti di un'unica entità patologica, o se, pur essendo intimamente correlate, siano alterazioni ben distinte tra loro. L'ulteriore evoluzione delle lesioni descritte comporta lo sviluppo di escare e, successivamente, di ulcere, gangrene o sepsi (18) (Fig. 3).

I pazienti affetti da CUA possono presentare un diverso *pattern* di coinvolgimento dei segmenti corporei interessati, prossimale e/o distale. Il *pattern* distale

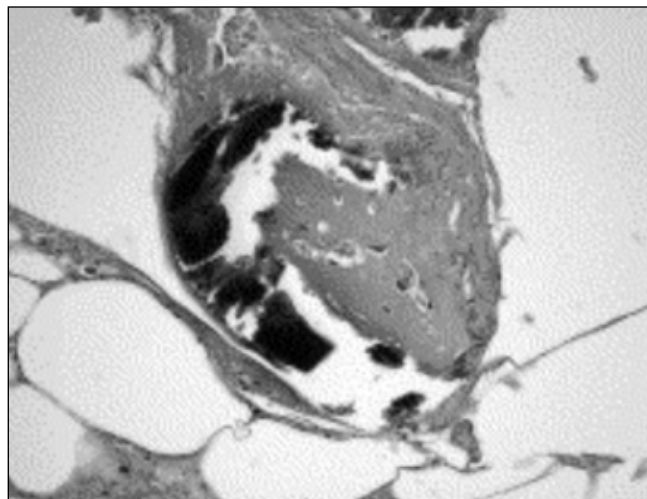


Fig. 2 - Biopsia cutanea di soggetto con calcifilassi. Calcificazione della media e adiacente formazione di osteoide in arteriola pannicolare (ematossilina-eosina).



Fig. 3 - Manifestazioni cliniche di calcifilassi: presenza di aree multiple di porpora ischemica e ulcerazione delle cosce, dell'anca e dell'addome.

mostra la localizzazione delle lesioni a livello delle estremità inferiori, mentre quello prossimale è generalmente a carico dell'addome, delle cosce e della regione glutea. Le forme periferiche di CUA possono creare problemi di diagnosi differenziale con le necrosi cutanee o gangrene che accompagnano l'arteriopatia cronica ocliterante su base aterosclerotica. Queste ultime possono essere riconosciute per la localizzazione prevalentemente distale; viceversa la persistenza dei polsi arteriosi orienta verso una forma di CUA. In taluni casi le due tipologie di *pattern* possono coesistere. Solitamente l'interessamento prossimale presenta una prognosi peggiore; i pazienti con localizzazione distale presentano una migliore sopravvivenza (75.5% vs 26.2%) (13). Il volto e gli arti superiori sono raramente coinvolti; talora sono presenti deposizioni di sali di

calcio palpabili (19). La caratteristica principale della calcificassi è tuttavia la presenza di dolore che tende a esacerbarsi soprattutto con la palpazione della cute circostante le lesioni ulcerose. Nella review di Weening (13) sono stati esaminati 64 pazienti con diagnosi di CUA. Di questi, il 92% presentava lesioni cutanee a carico degli arti inferiori, seguiti da tronco (30%), glutei, estremità superiori e genitali; 49/64 pazienti erano sottoposti a terapia dialitica. Del totale, il 61% aveva solo lesioni prossimali, il 27% solo distali e il 12% entrambe. La sopravvivenza media risultò di circa 2.64 mesi dalla diagnosi.

L'interessamento viscerale, pur essendo più raro, è talora segnalato. Nel 1995 alcuni Autori (20) giapponesi riportarono il caso di un paziente diabetico in trattamento emodialitico che, oltre alle lesioni acrali, sviluppò contemporaneamente localizzazioni calcifilatiche a livello cerebrale, cardiaco, splenico, gastrico e intestinale con rapido decorso fatale. Assai rare, se non eccezionali, risultano le calcificazioni a livello degli organi solidi.

DIAGNOSI

Le lesioni cutanee della calcifilassi esordiscono in maniera caratteristica e presentano una singolare evolutività. Nella maggioranza dei casi le aree interessate sono quelle in cui è più abbondante lo spessore del tessuto adiposo sottocutaneo, come la parete addominale e la regione glutea. Tale coinvolgimento, definito «prossimale o centrale», è più frequente rispetto a quello «distale o acrale», in cui le lesioni sono periferiche, spesso mediali, e sembrano avere una prognosi peggiore. Negli stadi iniziali, l'interessamento cutaneo si manifesta tipicamente con aree maculari intensamente dolorose, a cui si associano una colorazione violacea e la comparsa di noduli o placche rilevate del sottocute. Tali lesioni sono seguite da disestesia, «*livedo reticularis*» e dallo sviluppo di escare. I noduli calcifici sottocutanei e/o le placche sono spesso palpabili e intensamente dolorabili; la cute circostante può essere pruriginosa. L'ulteriore progredire delle lesioni conduce allo sviluppo di aree di aspetto pallido e/o di necrosi ischemica. L'eventuale coesistenza di alterazioni bollose rappresenta un carattere predittivo di necrosi imminente. Negli stadi più avanzati si assiste a un'estensione sempre maggiore delle aree interessate e alla trasformazione in escare dure, nerastre e che tendono a ulcerarsi in profondità, talora raggiungendo la fascia, con la tendenza a infettarsi. Può comparire gangrena (raramente autoamputazione) a carico delle dita delle mani e dei piedi e talora del pene. Numerose condizioni dermatologiche devono essere considerate nella diagnosi differenziale di calcifilassi, soprattutto

negli stadi iniziali (Tab. II). La maggioranza di esse può essere distinta dalla CUA con un'attenta anamnesi del paziente e dagli aspetti istologici tipici dell'eventuale biopsia delle lesioni cutanee. Tale procedura diagnostica solleva un'importante questione. Alcuni Autori (11) sconsigliano di ricorrervi routinariamente, in quanto sono stati segnalati casi di peggioramento delle lesioni biopsiate. D'altra parte, l'aumentata conoscenza clinica di tale complicanza è destinata a rendere la diagnosi più agevole. Pertanto, mentre rimane opportuno evitare qualsiasi tipo di trauma a carico della cute, nei casi dubbi la biopsia rappresenta un valido ausilio diagnostico.

La diagnostica per immagini riveste un ruolo secondario nella diagnosi di CUA. Lo studio radiologico diretto dei tessuti molli consente di valutarne la densità evidenziando, nel contempo, l'eventuale presenza di calcificazioni vascolari. Una risoluzione più accurata può essere ottenuta con l'utilizzo della pellicola mammografica, che impressiona le aree calcifiche sotto forma di immagine reticolare.

In alternativa, la scintigrafia ossea con ^{99}Tc MDP (^{99}Tc MetilDiFosfonato o ^{99}Tc medronato) può rappresentare una metodica non invasiva utile per la diagnosi e il monitoraggio della terapia. Il radionuclide utilizzato sembra localizzarsi nelle lesioni dove è presente l'osteopontina (22, 23) ma possono verificarsi numerosi falsi positivi in presenza di grave iperparatiroidismo.

PRINCIPI DI TERAPIA

In considerazione dell'elevata mortalità, che tende a raddoppiare nei soggetti con ulcere cutanee, è fondamentale tentare di prevenire lo sviluppo di calcifilassi nei pazienti con evidenti fattori di rischio (24). Diviene, pertanto, imperativo un controllo rigoroso del bilancio calcio-fosforico, minimizzando o evitando la coesistenza degli altri (p. es., stretto controllo glicemico nei pazienti diabetici). Al momento non sono disponibili trial randomizzati che possano orientare il trattamento degli individui affetti. Le opzioni terapeutiche di cui attualmente disponiamo provengono da singoli case report o da serie di casi segnalati in letteratura, ovvero da considerazioni di ordine fisiopatologico o, ancora, da esperienze personali.

È auspicabile un approccio multidisciplinare per quei casi di indubitabile CUA, incentrandosi sulla terapia locale delle lesioni cutanee, al fine di prevenire l'insorgenza di infezioni locali e/o sistemiche, nonché sul rigoroso controllo metabolico (25). In quest'ultimo caso è necessario tendere a un livello sierico di calcio e fosforo tale da mantenere il prodotto calcio-fosforico al di sotto del valore soglia di 55, con una fosforemia compresa tra 2.7 e 4.6 mg/dL. La dieta dovrebbe essere

TABELLA II - DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI CALCIFILASSI CUTANEA

DIAGNOSI	CARATTERI DIFFERENZIALI
SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI	Presenza nel siero di anticorpi antifosfolipidi
ARTERITE RADIANTE	Anamnesi di esposizione a radiazioni ionizzanti
VASCULITE	Presenza di infiltrato infiammatorio (caratteristicamente assente nelle lesioni da calcifilassi)
CALCIFICAZIONE DISTROFICA	Lesione tissutale localizzata, secondaria alla deposizione di calcio e fosforo; calcemia e fosforemia normali
EMBOLIA COLESTERINICA	Esordio acuto; lesioni cutanee localizzate alle estremità; alla biopsia cutanea: presenza di cristalli di colesterolo nei trombi intramurali
PANNICULITE	Biopsia cutanea: infiltrato infiammatorio nel tessuto adiposo; assenza di calcificazioni vascolari
PORPORA FULMINANTE	Spesso presenti: sepsi, CID, aumento di PT, PTT, fibrinogeno, D-Dimero
NECROSI DA WARFARIN	Anamnesi di assunzione prolungata di warfarin
NECROSI DA EPARINA	Anamnesi di utilizzazione prolungata di eparina. Compare esclusivamente nelle sedi di inoculazione dell'eparina
ANTRACE CUTANEO	Anamnesi di esposizione al <i>Bacillus anthracis</i> (p. es., lavoratori della lana, allevatori di bestiame)
PIODERMA GANGRENOSO	Ulcere contornate da bordi rialzati. Associazione con malattie autoimmunitarie (p. es., artrite reumatoide)
ARTERIOPATIA OBLITERANTE	Interessa la tonaca media dell'aorta addominale e delle arterie di piccolo e medio calibro delle estremità inferiori. Assenza dei polsi popliteo, tibiale posteriore e pedidio

Modificata da Angie T. NG et al. (21).

a ridotto contenuto di Ca e P. È opportuno utilizzare chelanti del fosfato a base di sevelamer e carbonato di lantanio, evitando quelli contenenti sali di calcio. I livelli di PTH possono essere controllati somministrando cinacalcet piuttosto che gli analoghi della vitamina D i quali hanno la ben nota tendenza a incrementare i livelli calcemici. Il cinacalcet può servire come alternativa alla paratiroidectomia per la correzione dell'iperparatiroidismo secondario (26) che, invece, dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti non responsivi al cinacalcet. È stato segnalato che la paratiroidectomia migliora la sintomatologia dolorosa e che ha effetti sulla guarigione delle lesioni cutanee nonché sulla mortalità a lungo termine (27-29).

Potrebbe essere opportuno realizzare con i mezzi terapeutici disponibili un bilancio negativo del calcio o comunque uno *shift* verso compartimenti corporei diversi da quello cutaneo. I numerosi studi sulle alterazioni del metabolismo minerale condotti nei pazienti sottoposti a emodialisi non hanno fornito una chiara evidenza riguardo alla prescrizione integrata dell'*intake* dieteti-

co di calcio e fosforo, chelanti del fosforo, concentrazione di calcio nel dialisato, vitamina D e analoghi e calciomimetici. Le raccomandazione delle più recenti K-DIGO (25), pur tenendo in debita considerazione tali aspetti, dedicano scarsa attenzione alla scelta della concentrazione di calcio nel dialisato $[Ca^{2+}]_d$ nella pratica clinica corrente. In conseguenza di ciò, vi sono in letteratura due forti correnti di pensiero: la prima (30-33) a favore di una bassa (1.25 mmol/L) $[Ca^{2+}]_d$ fornisce le prove di una riduzione del rischio a lungo termine sulla progressione delle calcificazioni vascolari, mentre la seconda (34-38) contro una bassa $[Ca^{2+}]_d$ afferma che l'utilizzo di tale concentrazione si associa a una maggiore incidenza di aritmie e di episodi ipotensivi intradialitici, nonché a un aumentato rischio di peggioramento del SHPT e della riduzione della massa ossea. Tuttavia, una tale strategia si accompagna inevitabilmente a un peggioramento del SHPT e alla progressione delle calcificazioni vascolari: tali effetti potrebbero venire minimizzati dalla somministrazione di analoghi non ipercalcemizzanti della vitamina D.

L'obiettivo indispensabile di un bilancio negativo del fosforo potrebbe essere perseguito aumentando la frequenza (anche quotidiana) delle sedute dialitiche, così da ottenere una maggiore rimozione del fosfato. Se necessario, al fine di ottimizzare il controllo della fosforemia, possono essere aggiunti chelanti quali il sevelamer e il lantanio carbonato.

Dato che l'attività della *matrix GLA protein* è strettamente dipendente dalla carbossilazione della vitamina K, si dovrebbe considerare la sospensione della terapia con anticoagulanti orali nei soggetti che li assumono.

Il **sodio tiosolfato (STS)** ha un utilizzo più che secolare in svariate condizioni, tra le quali l'intossicazione da cianati e cisplatino, la nefrocalcinosi e la calcinosi neoplastica. Il meccanismo d'azione proposto per il STS non è ben noto; sembra, tuttavia, che esso sia in grado di dissolvere i sali di calcio insolubili che si depositano nei tessuti, trasformandoli in tiosolfato di calcio solubile. Le dosi utilizzate variano dai 5 ai 25 grammi, somministrati per via endovenosa da tre a quattro volte alla settimana, per un periodo variabile dai 6 ai 24 mesi. Araya et al. (39) hanno riportato buoni risultati utilizzando il STS in tre pazienti emodializzati, di età compresa tra i 12 e i 21 anni. Il dosaggio impiegato, per via endovenosa, era di 25 g/1.73m² superficie corporea al termine di ciascuna seduta emodialitica. Gli Autori osservarono un pronto sollievo della sintomatologia dolorosa con un contemporaneo miglioramento dell'indurimento delle lesioni cutanee e della mobilità articolare delle estremità. Tuttavia, il dosaggio ottimale del STS e la durata del trattamento rimangono ancora da determinare.

I **difosfonati** sono farmaci utilizzati prevalentemente in tutte quelle condizioni cliniche caratterizzate da eccessivo riassorbimento osseo (osteoporosi post-menopausale, m. di Paget, mieloma multiplo, metastasi ossea di tipo osteolitico, ecc.). Essendo chimicamente simili ai pirofosfati (gruppo P-C-P) essi tendono a interagire con l'idrossiapatite presente nel tessuto osseo determinando apoptosi degli osteoclasti con conseguente riduzione del riassorbimento osseo senza contrastarne la neoformazione. In modelli animali e in studi clinici (40-42) è stato osservato che la somministrazione di difosfonati riduce la progressione delle calcificazioni extrascheletriche suggerendone un potenziale ruolo nel diminuire le calcificazioni vascolari. Tali risultati sono stati successivamente confermati in numerosi lavori (43-46) che hanno testato i diversi composti appartenenti a questa classe farmacologica.

Particolare cautela deve essere posta nell'impiego dei difosfonati in corso di CKD. A tale proposito ci sembra utile richiamare le recenti Linee Guida pubblicate dall'Istituto Superiore di Sanità (47) che, pur ponendo l'accento sul loro utilizzo nella terapia dell'osteoporosi, forniscono utili informazioni su tale classe farmacologica.

Tra i 5 punti che compongono le raccomandazioni ricordiamo che «... l'eliminazione dei difosfonati è prevalentemente renale, che sono citati casi di nefrotossicità e che espongono al rischio di osso adinamico» (Raccomandazione 5).

Nel caso specifico, l'etidronato presenta, tra i difosfonati, le maggiori evidenze scientifiche nel trattamento della calcifilassi. Nei ratti, la somministrazione di etidronato si associa a una rapida comparsa e all'accumulo nel plasma di un complesso fetuina-*matrix Gla protein* (48). Tale complesso si forma come conseguenza dell'inibizione da parte del farmaco della mineralizzazione ossea piuttosto che del suo riassorbimento. I difosfonati sembrano inoltre contrastare l'espressione di TNF- α che promuoverebbe, nel coniglio, la differenziazione osteoblastica come pure la deposizione di sali di calcio nelle lesioni aterosclerotiche dell'aorta (49). Shirashi et al. (50) nel 2006 riportarono il caso di una donna di 59 anni, in emodialisi da circa 10, con una forma grave di CUA trattata con etidronato disodico per os al dosaggio di 200 mg/die per 2 settimane. Entro 10 giorni dall'inizio della terapia essi osservarono un drammatico miglioramento delle lesioni ulcerose con completa eliminazione del tessuto necrotico ascrivibile all'etidronato. Non furono evidenziati apparenti effetti collaterali. Altre segnalazioni (51, 52) con l'etidronato riguardarono la riduzione di calcificazioni coronariche e aortiche. Risultati simili sono stati riportati da Monney et al. (53), ma questa volta con l'impiego di pamidronato ev.

La **terapia con ossigeno iperbarico (HBO)** consiste nel far respirare al paziente, in camera iperbarica, O₂ a una pressione più elevata di quella ambiente (circa 1 atmosfera). L'HBO aumenta la quantità di O₂ che giunge ai tessuti favorendo, in tal modo, la guarigione delle lesioni cutanee.

Le larve di un elminto, della specie *Lucilia Sericata*, sono state utilmente impiegate nella rimozione dei detriti necrotici e nella disinfezione delle lesioni cutanee in corso di calcifilassi. Tali larve possiedono enzimi che liquefanno il tessuto necrotico e contemporaneamente secernono acido fenilacetico e aldeide fenilacetica, potenti agenti antibatterici che aiutano a prevenire l'insorgenza di infezione (54). Questo trattamento è praticamente indolore e apparentemente privo di complicanze; i risultati ottenuti sembrano assai promettenti anche se necessitano di un'ulteriore valutazione a lungo termine.

CONCLUSIONI

La calcifilassi rappresenta una condizione di calcificazione metastatica che si riscontra principalmente nei pazienti affetti da CKD in trattamento dialitico. Essa è

gravata da una mortalità assai elevata e si manifesta con vari gradi di lesioni cutanee estremamente dolorose e invalidanti. La prevenzione dei fattori di rischio associati, la terapia delle lesioni cutanee, ma, soprattutto, il loro precoce riconoscimento, sono la chiave di volta della terapia. Studi ulteriori sono necessari per una corretta definizione dei risultati a lungo termine delle terapie farmacologiche attualmente utilizzate.

TEST DI VERIFICA

1) La prevalenza di calcifilassi nella popolazione dializzata è:

- a. 1-2%
- b. 1-3%
- c. 1-4%
- d. 1-5%.

2) La calcifilassi si associa a tutte le seguenti condizioni cliniche a eccezione di una. Quale?

- a. LES
- b. Cirrosi epatica post-alcoolica
- c. Artrite reumatoide
- d. Malattia di De Quervain.

3) Secondo la teoria proposta da Selye, quale dei seguenti è un agente stimolante nella patogenesi della CUA?

- a. Steroidi
- b. Elevati livelli di PTH
- c. Ipercalcemia
- d. Prodotto calcio fosforo >55.

4) Le lesioni istologiche della calcifilassi interessano prevalentemente:

- a. La tonaca media delle arteriole di piccolo e medio calibro
- b. L'intima delle arteriole di piccolo e medio calibro
- c. L'avventizia delle arteriole di piccolo e medio calibro
- d. Tutte le tonache vascolari delle arteriole di piccolo e medio calibro.

5) La causa più frequente di mortalità nei pazienti affetti da CUA è:

- a. IMA
- b. Sepsi
- c. CID
- d. Edema Polmonare Acuto.

6) Ai fini della prevenzione della CUA, quali chelanti del fosforo è più opportuno utilizzare?

- a. Calcio Carbonato
- b. Calcio Acetato
- c. Idrossido di Magnesio
- d. Carbonato di Lantanio e Sevelamer.

7) Rispetto ai soggetti che non presentano ulcere cutanee, i pazienti affetti da CUA che le manifestano hanno una mortalità:

- a. Doppia
- b. Tripla
- c. Quadrupla
- d. Simile a quella dei soggetti che non presentano ulcere cutanee.

8) Qual è il meccanismo d'azione postulato per il sodio tiosolfato nella terapia della CUA?

- a. Riduce l'assorbimento di fosfato di calcio a livello intestinale
- b. Solubilizza i depositi di calcio tissutali convertendoli in tiosolfato di calcio solubile
- c. Aumenta l'eliminazione intestinale di calcio
- d. Riduce il fabbisogno di vitamina D.

9) Il tasso di mortalità per calcifilassi oscilla generalmente tra:

- a. 40-60%
- b. 50-70%
- c. 60-80%
- d. 70-90%.

RIASSUNTO

L'arteriopatologia uremica calcifica (calcifilassi) è una condizione morbosa caratterizzata, istopatologicamente, da calcificazione della tunica media delle arteriole di piccolo e medio calibro e, clinicamente, da ischemia trombotica della cute e ulcerazioni cutanee. Compare più frequentemente nei pazienti affetti da CKD in trattamento sostitutivo della funzione renale (1-4%) e la sua patogenesi non è ancora completamente nota. A tale proposito sono stati chiamati in causa due ordini di fattori di rischio: la deposizione passiva di fosfato di calcio e la trasformazione attiva delle cellule muscolari lisce della tonaca media vascolare in cellule simil-osteoblastiche.

Le alterazioni del metabolismo degli ioni bivalenti, presenti in tutti gli stadi della malattia renale cronica, sembrano rivestire un ruolo determinante nello sviluppo di tale condizione morbosa. Assai più recente è, invece, la scoperta di alcuni fattori tissutali e bioumorali (fetulina, matrix GLA protein, osteoprotegerina) implicati nell'inibizione della calcificazione, ancora, peraltro, in fase di studio.

Il sintomo clinico dominante è rappresentato dal dolore e dal rischio di infezioni locali che, frequentemente, esitano in sepsi che richiedono prolungate ospedalizzazioni.

La diagnosi si fonda sull'attenta storia clinica ed eventualmente sull'esecuzione di una biopsia cutanea, il cui ruolo è, tuttavia, ancora controverso a causa delle sequenze post-biottiche.

Il riconoscimento precoce della condizione e l'approccio multidisciplinare rappresentano la chiave di volta della terapia. Risultati assai promettenti sembrano provenire dall'impiego di terapie a base di sodio tiosolfato e difosfonati.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

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

BIBLIOGRAFIA

1. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997; 122 (6): 1083-9.
2. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis and treatment». *Semin Dial* 2002; 15 (3): 172-86.
3. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (4): 569-79.
4. Selye H. Calciphylaxis. Chicago, Ill: University of Chicago Press; 1962.
5. Santos PW, Hartle JE, Quarle L. Calciphylaxis. Available from: <http://www.uptodate.com>
6. Selye H, Gabbiani G, Strelbel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* 1962; 71: 554-8.
7. Selye H. The dermatologic implications of stress and calciphylaxis. *J Invest Dermatol* 1962; 39: 259-75.
8. Danzinger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1504-10.
9. Mazhar Ar, Johnson RJ, Gillen D, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 324-32.
10. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 978-82.
11. Brandenburg VM, Kramann R, Specht P, Ketteler M. Calciphylaxis in CKD and beyond. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (4): 1314-8.
12. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61: 2210-7.
13. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 569-79.
14. Brandenburg VM, Floege J, Ketteler M. Kalzifizierende urämische Arteriopathie. *Nephrologie* 2009; 32: 67-74.
15. Au S, Crawford RI. Three-dimensional analysis of a calciphylaxis plaque: clues to pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 47 (1): 53-7.
16. Latus J, Kimmel M, Ott G, et al. Early stages of calciphylaxis: Are skin biopsies the answer? *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 201-5.
17. Frank AG Jr. Skin manifestation of internal disease. *Med Clin North Am* 2009; 93: 1265-82.
18. Dosanjh A, Kebebew E. Calciphylaxis: rare but fatal. *Curr Surg* 2005; 62 (5): 455-8.
19. Rogers NM, Teubner DJ, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial* 2007; 20 (2): 150-70.
20. Tamura M, Hiroshige K, Osajima A, Soejima M, Takasugi M, Kuroiwa A. A Dialysis patient with Systemic Calciphylaxis Exhibiting Rapidly Progressive Visceral Ischemia and Acral Gangrene. *Intern Med* 1995; 34 (9): 908-17.
21. Ng AT, Peng DH. Calciphylaxis. *Dermatol Ther* 2011; 24 (2): 256-62.
22. Norris B, Vaysman V, Line BR. Bone scintigraphy of calciphylaxis: a syndrome of vascular calcification and skin necrosis. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 725-7.
23. Soni S, Leslie WD. Bone scan findings in metastatic calcification from calciphylaxis. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 502-4.
24. Guldbakke KK, Khachemoune A. Calciphylaxis. *Int J Dermatol* 2007; 46 (3): 231-8.
25. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-130.
26. Velasco N, MacGregor MS, Innes A, Mackay IG. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet – An alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (7): 1999-2004.
27. Hafner J, Kensch G, Wahl C, Burg G. Calciphylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa* 1998; 27 (3): 137-43.
28. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA. Calciphylaxis in man. A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1976; 136 (11): 1273-80.
29. Kang AS, Mc Carthy JT, Rowland C, et al. Is calciphylaxis best treated surgically or medically? *Surgery* 2000; 128 (6): 967-72.
30. Hsu HC. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 641-9.
31. Gotch F, Kotanko P, Handelman G, et al. A kinetic model of calcium mass balance during dialysis therapy. *Blood Purif* 2007; 25: 139-49.
32. Gotch FA. Pro/Con Debate: the calculation on calcium balance in dialysis lowers the dialysate calcium concentration (pro part). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2994-6.
33. Gotch FA, Levin N, Kotanko P. Calcium balance in dialysis is best managed by adjusting dialysate calcium guided by kinetic modeling of the relationship between calcium intake, dose of vitamin D analogues and the dialysate calcium concentration. *Blood Purif* 2010; 29: 163-76.
34. Drüeke T, Touam M. Calcium balance in haemodialysis – do not lower the dialysate calcium concentration too much (con part). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2990-3.
35. Malberti F, Ravani P. The choice of the dialysate calcium concentration in the management of patients in hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 7): 37-40.
36. Genovesi S, Dossi C, Viganò M, et al. Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uremic patients. *Europace* 2008; 10: 771-6.

37. Argilés A, Mion CM. Low calcium dialysate worsen secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 635-6.
38. Moe SM. Confusion on the complexity of calcium balance. *Semin Dial* 2010; 23: 492-7.
39. Araya CE, Fennel RS, Neiberger RE, et al. Sodium thiosulfate treatment for calcific uremic arteriopathy in children and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (6): 1161-6.
40. Negri AL. Vascular calcifications in chronic kidney disease: Are there new treatments? *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3: 181-4.
41. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology* 2007; 12 (5): 500-9.
42. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at dose comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 817-24.
43. Tamura K, Suzuki Y, Hashiba H, et al. Effect of etidronate on aortic calcification and bone metabolism in calcitriol-treated rats with subtotal nephrectomy. *J Pharmacol Sci* 2005; 99: 89-94.
44. Price PA, Roublick AM, Williamson MK. Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. *Kidney Int* 2006; 70: 1577-83.
45. Tamura K, Suzuki Y, Matsushita M, et al. Prevention of aortic calcification by etidronate in the renal failure rat model. *Eur J Pharmacol* 2007; 558: 159-66.
46. Saito E, Wachi H, Sato F, et al. Treatment with vitamin K(2) combined with bisphosphonates synergistically inhibits calcification in cultured smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 317-24.
47. Istituto Superiore di Sanità. Identificazione, Prevenzione e Gestione della Malattia Renale cronica. Sistema Nazionale per le linee guida Linea Guida 23 2012: 93-6.
48. Price PA, Caputo JM, Williamson MK. Bone origin of the serum complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix Gla protein: Biochemical evidence for the cancellous bone-remodeling compartment. *J Bone Mineral Res* 2002; 17: 1171-9.
49. Ylitalo R, Oksala O, Yla-Herttuala S, Ylitalo P. Effects of clodronate (dichloromethylene bisphosphonate) on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 769-76.
50. Shirashi N, Kitamura K, Miyoshi T, et al. Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriopathy (Calciphylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 151-4.
51. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronaric artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 680-8.
52. Hashiba H, Aizawa S, Tamura K, et al. Inhibitory effects of etidronate on the progression of vascular calcification in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 241-7.
53. 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.
54. Tittelbach J, Graefe T, Wollina U. Painful ulcers in calciphylaxis-combined treatment with maggot therapy and oral pentoxifyllin. *J Dermatolog Treat* 2001; 12 (4): 211-4.