

## Caso Clinico

# Calcifilassi peniena: una rara complicanza in corso di emodialisi

V. Barbera<sup>1</sup>, G. Barbera<sup>1</sup>, G. Otranto<sup>1</sup>, R. Faiola<sup>1</sup>, C. Feliziani<sup>1</sup>, A. Villani<sup>2</sup>,  
A. Santoboni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Nefrologia e Dialisi, PO Colferro, ASL Roma G, Roma

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

## PENILE CALCIPHILAXIS: RARE COMORBIDITY IN HEMODIALYSIS PATIENTS

**ABSTRACT.** Calciphylaxis represents a very severe and life-threatening clinical condition that occurs mostly but non exclusively in patients with chronic kidney disease (CKD) on renal replacement therapy. It affects about 1-4% of the dialytic population and has very high mortality (60-80%). It is clinically characterized by the presence of ischemic ulcers of the skin and necrosis resulting in the development of dystrophic calcification of small and medium size subcutaneous arteries. Penile involvement is rare and about 40 reports have described in literature until now.

In the present paper we describes the case of 50 years old patient followed in our hospital who developed this serious and, unfortunately, fatal clinical complication.

**KEY WORDS.** Calciphylaxis, Calcific uremic arteriopathy, Chronic kidney disease



Vincenzo Barbera

## Caso clinico

### Notizie anamnestiche

Paziente caucasico, nato nel 1953, di 50 anni al momento dello studio. Normotipo, buon bevitore, discreto fumatore (circa 10 sigarette al giorno, fino a 31 anni). In giovane età faringo-tonsilliti recidivanti (tonsillectomia all'età di 8 anni) e malattia reumatica con sviluppo di valvulopatia mitralica. All'età di:

- 20 anni (1973): intervento di commissurotomia mitralica;
- 21 anni (1974): diagnosi clinica di GNF cronica istologicamente non accertata con ipertensione arteriosa e successiva evoluzione verso CKD;
- 31 anni (1984): intervento di protesi mitralica e inizio di terapia anticoagulante orale (dicumarolici).

## Decorso clinico

Per il progressivo peggioramento della funzione renale nel giugno del 1996 veniva impiantato catetere di

Tenckhoff e iniziato trattamento sostitutivo tramite CAPD (4 scambi con 2000 mL di soluzione all'1.36%). Gli esami ematochimici all'inizio della metodica mostravano, relativamente ai parametri del metabolismo minerale, calcemia: 10.1 mg/dL; fosforemia: 3.8 mg/dL; Ca x P = 38.4; PTH < 300 pg/mL; il paziente presentava una diuresi residua di circa 1000 ml/24 ore, con UF media di 1000 ml/die. La PA era scarsamente controllata farmacologicamente. Terapia chelante a base di idrossido di magnesio e alluminio e carbonato di calcio.

A settembre 1996 peggioramento del bilancio Ca/P per scarsa aderenza alla dieta e ai chelanti (calcemia fino a 12.8 mg/dL, fosforemia: 8.6 mg/dL, Ca x P = 111.0).

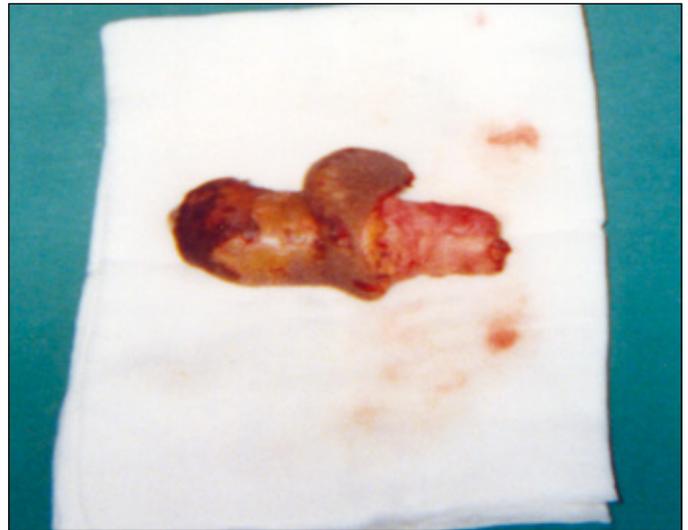
Nel maggio 1997, PTH fino a 615 pg/mL; inizia Calcitriolo 0.5 mcg/die, con normalizzazione di Ca e P e riduzione del PTH, fino a inizio 1999, quando il paratormone arriva a toccare punte di circa 1200 pg/mL. Per un migliore controllo dei parametri metabolici e dialitici, a giugno inizia trattamento con dialisi peritoneale automatizzata (APD-TIDAL).

A dicembre 2000 risalita del PTH (> 800 pg/mL); inizia Calcitriolo ev, con risposta parziale.

Nel luglio 2001, per episodi broncopneumonici ricorrenti, viene eseguita una TC toraco-addominale che mostra:



**Fig. 1 - Preparazione del campo operatorio.**



**Fig. 2 - Superficie ventrale del pene.**

«... area di consolidamento in sede polmonare basale posteriore destra, adesa alla pleura parietale, con piccoli linfonodi nella loggia del Barety e nella finestra aortopolmonare ...».

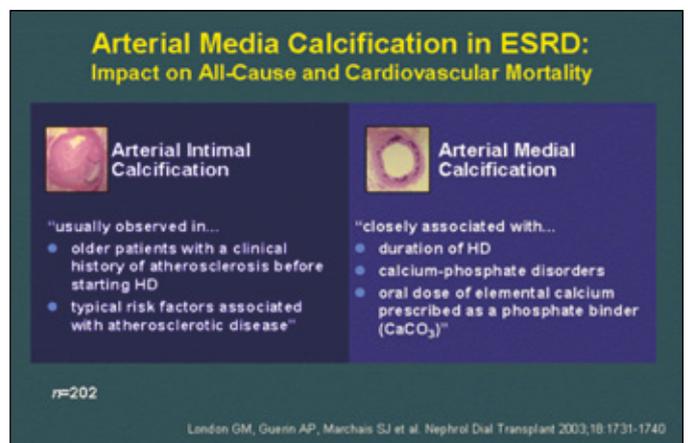
Ad aprile 2002 comparsa di lesione ulcerosa sulla superficie dorso-ventrale del glande, della quale viene eseguito prelievo biotico. L'esame istologico evidenzia il reperto di: «... multiple zolle calcifiche a carico della media arteriolare, in parte occludenti il lume arterioso ed associate a trombosi endoluminale. Evidenza di neoformazione osteoide in corrispondenza delle arterie pannicolari del derma. Coesistono calcificazioni dei tessuti molli ...».

Dopo alcuni giorni il paziente viene ricoverato per edema del pene ad evoluzione ulcero-gangrenosa. L'esame ecocolor Doppler penieno evidenzia: «... sclerosi severa dell'arteria peniena con presenza di numerose placche calcifiche e marcata iposfigmia».

Per il venir meno della efficacia della metodica (anche in conseguenza di episodi peritonitici), alla fine di aprile 2002 inizia trattamento emodialitico, considerata anche la prospettiva di intervento chirurgico di penectomia, che viene eseguito in data 30 aprile 2002 (Figg 1, 2).

Nel febbraio 2003 ricovero per subocclusione intestinale; l'Rx apparato digerente fa rilevare la presenza di tratto substenotico al passaggio digiuno-ileale, mentre una nuova TC torace evidenzia: «... calcificazioni puntiformi a livello polmonare basale posteriore destro; inoltre, calcificazioni della pleura anterolaterale a destra, micronoduli fibrocalcifici parenchimali e linfadenopatia pretracheale ...».

Il 17 marzo 2003 nuovo ricovero per occlusione intestinale. Alla laparotomia esplorativa: «... focolai multipli di gangrena a livello delle anse ileali e del colon destro,



**Fig. 3 - Caratteristiche differenziali delle calcificazioni della CUA.**

come per infarto della mesenterica superiore. Aderenze peritoneali ...». A distanza di circa una settimana comparsa di ulcera necrotica del II dito del piede destro. Peggioramento delle condizioni generali fino all'exitus avvenuto ad aprile 2003.

## Discussione

Una iniziale idea di calcifilassi prese piede intorno alla seconda metà dell'Ottocento, allorché Virchow notò la singolare associazione tra CKD e calcificazioni dei tessuti molli. Tale condizione fu successivamente ascritta da Hans Selye (4) a un «disordine dell'ipersensibilità». La calcifilassi, più propriamente definibile come arterio-

lopatia uremica calcifica (CUA), si caratterizza istologicamente per la presenza di calcificazioni a carico della tonaca media delle arterie di piccolo e medio calibro (Fig. 3).

Il dolore, assai invalidante, rappresenta il sintomo clinico dominante. Le lesioni ischemiche cutanee mostrano un ampio spettro di gravità che può variare dalla presenza di *livedo reticularis* e di singole placche rilevate (5), sino alla comparsa di lesioni ulcerative e necrotizzanti. Queste tendono, generalmente, a complicarsi con infezione locale che può condurre a uno stato settico, il quale rende ragione della elevata mortalità dei pazienti affetti. Le zone maggiormente coinvolte sono le estremità, superiori e inferiori, la regione glutea, le cosce e il tronco. Solitamente l'interessamento prossimale è gravato da una prognosi peggiore (6). Pur essendo più raro, non è tuttavia infrequente il coinvolgimento viscerale (7). A tale proposito – nel caso in esame – non è possibile affermare con certezza che i reperti evidenziati all'indagine TC torace siano da ascrivere a un coinvolgimento viscerale (polmonare) della CUA, in considerazione dei ripetuti episodi broncopneumonici, di per se stessi in grado di giustificare gli esiti microcalcifici. Lo stesso dicasi delle alterazioni a livello splancnico: infatti, la lunga durata del trattamento dialitico peritoneale (6 anni circa) ed il verificarsi di episodi peritonitici potrebbero essere sufficienti a spiegare le aderenze peritoneali, a loro volta responsabili di ischemia mesenterica.

Il meccanismo patogenetico della CUA non è – al momento – completamente noto. Poiché tale condizione si manifesta prevalentemente nei pazienti in trattamento dialitico un ruolo favorente sembra essere rappresentato dallo stato uremico. Inoltre, le alterazioni del metabolismo minerale che solitamente si accompagnano alla CKD, intese come un prodotto calcio-fosforo > 55, livelli di fosforemia e di paratormone non controllati, sembrano giocare anch'essi un ruolo determinante. Non tutti gli autori sono concordi sull'efficacia della paratiroidectomia, anche se taluni lavori hanno segnalato come essa possa migliorare la sintomatologia dolorosa ed accelerare la guarigione delle lesioni cutanee. Tale procedura potrebbe essere presa in considerazione nei soggetti refrattari al trattamento dell'iperparatiroidismo secondario con cinacalcet. Lo stretto controllo dei livelli fosforemici, ottenibile utilizzando i chelanti del fosfato a base di sevelamer e carbonato di lantanio, rappresenta un obiettivo da perseguire strettamente nell'ottica di una prevenzione dell'insorgenza delle lesioni della CUA. Degno di menzione, infine, è il ruolo svolto dai dicumarolici nel promuovere lo sviluppo di calcifilassi. È ormai noto che l'attività della proteina di matrice GLA – in grado di inibire la neo-osteogenesi ectopica arteriolare

– sia strettamente dipendente dalla carbossilazione ossidativa della vitamina K, reazione biochimica bloccata dai farmaci anticoagulanti orali (warfarin, dicumarolici). Il sodio tiosolfato – un antidoto ampiamente utilizzato nell'avvelenamento da cianati e cisplatino – ha fornito in taluni casi buoni risultati nella terapia delle lesioni cutanee da calcifilassi. Il suo meccanismo d'azione sembra legato alla capacità di dissolvere, mediante chelazione, i depositi insolubili di sali di calcio accumulati nei tessuti trasformandoli in tiosolfato di calcio solubile.

Anche l'etidronato *per os* ed il pamidronato ev (difosfonati) sono stati efficacemente impiegati nella terapia della CUA.

La terapia con ossigeno iperbarico – aumentando la quantità di O<sub>2</sub> che giunge ai tessuti – sembra avere buoni effetti sulla guarigione delle ferite attraverso uno stimolo sull'angiogenesi, sulla proliferazione fibroblastica e la produzione di collagene.

Risultanti promettenti – anche se da testare a lungo termine – sembrano aversi utilizzando larve della specie *Lucilia Sericata*. Queste posseggono enzimi in grado di liquefare i detriti necrotici delle lesioni cutanee e producono acido fenilacetico e aldeide fenilacetica, composti chimici dotati di potente attività antibatterica.

## Conclusioni

La calcificassi peniena rappresenta una complicanza relativamente rara nel quadro di una CUA sistemica in corso di CKD. Poiché è gravata da una mortalità particolarmente elevata è necessario il riconoscimento precoce della sindrome clinica ed un approccio terapeutico multidisciplinare (nefrologo, urologo, chirurgo vascolare, dermatologo). La sua patogenesi è ancora scarsamente compresa e le numerose terapie utilizzate necessitano di ulteriori conferme a lungo termine.

## Riassunto

La calcifilassi rappresenta una condizione clinica severa ed assai grave che si manifesta prevalentemente – ma non esclusivamente – in pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) sottoposti a terapia sostitutiva. Colpisce circa l'1-4% della popolazione dialitica (1, 2) e presenta una mortalità assai elevata (60-80%) (3). È caratterizzata clinicamente dalla presenza di ulcerazioni ischemiche a carico della cute e da necrosi conseguente allo sviluppo di calcificazioni distrofiche delle arteriole sottocutanee. L'interessamento penieno è assai raro ed in letteratura ne sono riportate – fino ad oggi – circa 40 segnalazioni.

A tale proposito viene descritto il caso di un paziente di 50 anni, seguito presso la nostra UOC che sviluppò tale grave e, purtroppo fatale, complicanza clinica.

**Parole Chiave.** Calcifilassi, Arteriopatia uremica calcifica, Malattia renale cronica

*Indirizzo degli Autori:*

Vincenzo Barbera, MD  
 UOC Nefrologia e Dialisi  
 Ospedale L. Parodi Delfino  
 Piazzale Aldo Moro, 1  
 00034 Colferro (RM)  
 barbera.vincenzo@aslromag.it

## Bibliografia

1. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997; 122(6): 1083-9; discussion 1089-90.
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, III: University of Chicago Press; 1962.
5. Frank AG Jr. Skin manifestation of internal disease. *Med Clin North Am* 2009; 93: 1265-82.
6. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61: 2210-7.
7. Tamura M, et al. A dialysis patient with systemic calciphylaxis exhibiting rapidly progressive visceral ischemia and acral gangrene». *Int Medicine* 1995; 34(9): 908-17.

## TEST di VERIFICA - 1

**1) L'arteriopatia uremica calcifica (CUA) interessa prevalentemente:**

- a) L'intima delle arteriole di piccolo e medio calibro
- b) L'avventizia delle arteriole di piccolo e medio calibro
- c) La media delle arteriole di piccolo e medio calibro
- d) L'intima e l'avventizia delle arterie di piccolo calibro

**2) La più frequente causa di exitus nel paziente affetto da CUA è:**

- a) L'infarto acuto del miocardio
- b) La sepsi
- c) L'ictus cerebri
- d) L'embolia polmonare

**3) Tutti i seguenti, ad eccezione di uno, sono fattori predisponenti lo sviluppo di CUA:**

- a) Aumentati livelli di  $\beta$ 2-microglobulina
- b) Prodotto calcio-fosforo > 55
- c) Iperparatiroidismo secondario non controllato
- d) Iperfosforemia

**4) Il meccanismo d'azione del sodio tiosolfato somministrato ai pazienti affetti da CUA consiste:**

- a) Nel ridurre l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo
- b) Nell'aumentare l'escrezione fecale di calcio e fosforo
- c) Nell'inibire la deposizione di calcio sulle pareti delle arteriole
- d) Nel chelare il calcio depositato nei tessuti formando tiosolfato calcico solubile

Le risposte corrette alle domande sono a pag. 25