

Efficacia del sodio tiosolfato in un caso di calcifilassi in una paziente novantenne nefropatica cronica in terapia conservativa

Nefrologo in corsia

Luca Piscitani¹, Vittorio Sirolli^{1,2}, Roberto Di Vito², Patrizia Muscianese², Uwe Florian Manfred Brummer², Lorenzo Di Liberato², Mario Bonomini^{1,2}

1 Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara
2 UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale SS. Annunziata, Chieti, Italia



Luca Piscitani

Corrispondenza a:

Dr. Luca Piscitani
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale SS. Annunziata
Via dei Vestini
66100 Chieti, Italia
Tel 0871/358657
Fax 0871/574736
e-mail: lucpis90@virgilio.it

ABSTRACT

L'arteriopatia uremica calcifica, nota anche come calcifilassi (CUA), è una condizione rara e potenzialmente fatale che si verifica nel 1-4% della popolazione con insufficienza renale cronica, spesso in trattamento dialitico. La patogenesi non è ancora chiara sebbene siano state avanzate diverse ipotesi tra cui di primaria importanza l'alterazione del metabolismo calcio-fosforo. Il sodio tiosolfato (STS) rappresenta la terapia emergente. Di seguito riportiamo un caso di una paziente affetta da CUA, una grande anziana nefropatica cronica in terapia conservativa che è stata trattata con successo con il STS.

PAROLE CHIAVE: calcifilassi, sodio tiosolfato, malattia renale cronica

Introduzione

L'arteriopatologia uremica calcifica, più comunemente conosciuta con il termine di calcifilassi (CUA), è un disordine raro associato ad un'alta frequenza di mortalità. Colpisce 1-4% della popolazione con insufficienza renale cronica ed è caratterizzata da ischemia e necrosi cutanea secondaria alla deposizione di calcio nella tonaca media delle arteriole con fibrosi dell'intima e trombosi delle arteriole sottocutanee [1]. La calcifilassi di solito colpisce pazienti con malattia renale cronica (MRC) terminale in trattamento emodialitico; si presenta meno comunemente in pazienti con MRC in terapia conservativa. I fattori di rischio comprendono: alterazioni dell'equilibrio calcio-fosforo, iperparatiroidismo, uso del warfarin, stati di ipercoagulabilità e sesso femminile. Il quadro clinico è caratterizzato da lesioni dolorose della cute che tendono a diventare necrotiche con trasformazione ulcerativa o gangrenosa, talora richiedendo l'amputazione. Al momento, poiché non c'è una terapia standardizzata per il trattamento della calcifilassi [1-4], ci si limita a:

- Sospendere la vitamina D per ridurre l'assorbimento intestinale di calcio;
- Sospendere il warfarin;
- Uso del calcio mimetico;
- Uso "off label" del STS.

Caso

Riportiamo il caso di una donna di 90 anni affetta da malattia renale cronica al IV stadio con creatinina pari a 1.7 mg/dl, nota da circa 8 anni, diabete mellito in buon compenso metabolico, cardiopatia ischemica cronica e indice di massa corporea BMI 29,39 Kg/m². L'anamnesi risultava negativa per assunzione di dicumarolici, positiva per steroidi (budesonide). La paziente era seguita presso l'ambulatorio di Vulnologia del nostro P.O. per comparsa di ulcera cutanea dolente localizzata all'arto inferiore sinistro. Per tale motivo, si effettuava biopsia cutanea che documentava calcificazione diffusa della tonaca media delle arteriole ed alterazione della struttura vascolare (Figura 1).

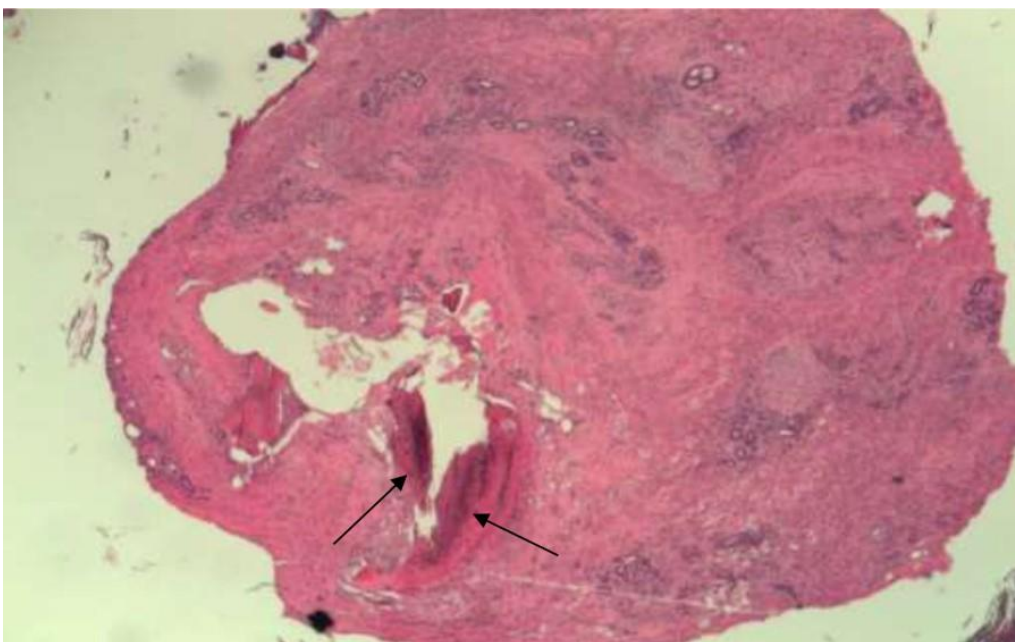


Fig. 1: Lesioni da calcifilassi: alterazione della tonaca media delle arteriole (frecche) ed alterazione della struttura vascolare (ematossilina eosina ingrandimento 4X)

Veniva, quindi, inviata alla nostra attenzione. La paziente presentava ulcera cutanea a margini irregolari delle dimensioni di circa 2,5 cm x 3 cm, con fondo eritematoso e circondato da tessuto calcifico, senza segni di infezione. Riferiva un'intensità del dolore di 6/10, secondo la scala VAS. Gli esami ematochimici documentavano MRC stabile con creatinina pari a 2.1 mg/dl, buon controllo del metabolismo calcio-fosforo (calcemia 9.2 mg/dl, fosforemia 3.9 mg/dl, PTH 72,1 pg/ml), fosfatasi alcalina 112 mg/dl, albuminemia 3.7 mg/dl, vitamina D 40 ng/ml, INR 1.060, PT 94,1% e PTT 31 secondi. La terapia domiciliare risultava come segue: furosemide 500 mg ½ cp, bisoprololo 2.5 mg 1 cp, pantoprazolo 20 mg 1 cp, repaglinide 1 mg ai pasti principali, indobufene 200 mg 1 cp, doxazosina 4 mg 1 cp, atorvastatina 20 mg 1 cp, budesonide-formoterolo 1 cp, colecalciferolo 50.000 una volta al mese. Un ecodoppler degli arti inferiori non documentava stenosi significative. Si iniziava dunque una terapia con sodio tiosolfato, 25 g in 500 cc di soluzione fisiologica, a cadenza trisettimanale. Dopo due mesi di terapia, la paziente riferiva un miglioramento delle condizioni cliniche con assenza di dolore. Come effetti collaterali la paziente ha presentato due episodi di vomito nel corso delle prime somministrazioni. I fotogrammi effettuati periodicamente documentavano un'evoluzione positiva della lesione con formazione di tessuto di granulazione. Si riduceva lentamente e progressivamente la frequenza delle somministrazioni, e si introduceva terapia topica con crema di sodio tiosolfato al 10% in aggiunta alle medicazioni periodiche. Dopo 37 somministrazioni effettuate su un totale di sette mesi, si assisteva a una completa risoluzione del quadro clinico. La Figura 2 mostra l'andamento delle lesioni cutanee durante la terapia con sodio tiosolfato fino alla sospensione.



Fig. 2: Dosaggio di sodio tiosolfato ed evoluzione delle lesioni cutanee

Discussione

La CUA è una rara condizione clinica che colpisce prevalentemente ma non esclusivamente pazienti con insufficienza renale cronica terminale, e che più raramente si presenta in pazienti con normofunzione [5] o lieve disfunzione renale [6, 7]. L'evenienza di calcifilassi nella MRC in fase conservativa è di riscontro infrequente, con una prevalenza stimata inferiore all'1% a fronte del circa 4% nei pazienti emodializzati [8, 9]. Una recente revisione sistematica della letteratura (case reports, case series, studi di coorte) sulla calcifilassi nella MRC, ha documentato che su un totale di 692 pazienti presi in esame il 15.7% non era in trattamento sostitutivo [10]. La reale incidenza della calcifilassi negli stadi precoci della MRC è tuttavia ancora sconosciuta [11].

La CUA ha un alto rischio di mortalità e morbilità e colpisce prevalentemente il sesso femminile, con rapporto M:F di 1:2, generalmente dopo la quinta decade di vita [2]. La patogenesi e i fattori di rischio della calcifilassi non sono stati ancora definiti con certezza. L'ipotesi più accreditata si basa su un'alterazione dell'equilibrio calcio-fosforo con iperparatiroidismo e deficit della vitamina D. È stato suggerito un possibile ruolo diretto dei livelli di paratormone; in particolare, livelli di PTH inferiori a 100 pg/ml potrebbero essere indicativi di malattia adinamica dell'osso, un fattore di rischio indipendente di calcifilassi. Tuttavia, i case reports presenti in letteratura spesso non documentano alterazioni significative del metabolismo calcio-fosforo, forse per una possibile deposizione degli ioni nei tessuti. Altre condizioni cliniche presenti in corso di CUA sono l'obesità, con espansione del tessuto sottocutaneo e aumento dello stress sulle pareti arteriolari e conseguente riduzione della vascolarizzazione ed ipossia tissutale. Tale dato correla con la maggiore frequenza delle lesioni da CUA sulla regione addominale e glutea. Le condizioni di ipercoagulabilità (congenite o acquisite) ed alcune patologie autoimmuni si associano a CUA [2]. In particolare, è stato proposto che il warfarin porti ad una diminuzione della gamma carbosilazione della matrice Gla e della proteina Gas 6, attenuandone gli effetti e promuovendo uno stato procoagulante [3]. Altro meccanismo proposto nella patogenesi della calcifilassi è una neo-osteogenesi ectopica della microvascolatura mediata da svariati meccanismi tra cui una riduzione di importanti proteine inibitrici della neo-osteogenesi quali la fetuina A, un potente inibitore circolante della calcificazione ectopica downregolato in emodialisi e in corso di stati infiammatori cronici. In un recente studio, il prodotto calcio-fosforo nei pazienti in emodialisi era inversamente correlato ai livelli sierici di fetuina A, questi ultimi a loro volta correlati negativamente alla progressione delle lesioni aterosclerotiche e alla mortalità cardiovascolare [12]. Numerosi altri fattori di rischio sono stati associati alla CUA; tra essi, diabete, epatopatie, ipoalbuminemia, terapia steroidea e fattori ormonali, che spiegherebbero la maggiore incidenza nel sesso femminile [1, 4].

Le lesioni cutanee della CUA esordiscono in maniera caratteristica e presentano una singolare evoluzione. Nella maggior parte dei casi le aree interessate sono quelle in cui è più abbondante lo spessore del tessuto adiposo sottocutaneo (parete addominale, gluteo). Le lesioni distali sembrano avere una prognosi migliore. L'interessamento cutaneo si manifesta con noduli calcifici sottocutanei e/o placche spesso palpabili-dolorabili. L'ulteriore progressione conduce a necrosi, ischemia ed ulcerazione della zona interessata. Numerose condizioni dermatologiche devono essere considerate nella diagnosi differenziale di calcifilassi tra cui necrosi da warfarin, vasculiti, emboli di colesterolo, fibrosi sistemica nefrogenica, porpora fulminante, vasculopatia da ossalati [1, 4].

Proprio perché il quadro clinico della patologia non è specifico, la biopsia di cute e sottocute è spesso considerata centrale nella diagnosi, sebbene non siano stati stabiliti criteri istologici universali [13]. L'aspetto più tipico di calcifilassi sembra essere l'associazione tra trombosi e calcificazioni. Altri possibili reperti sono: lesioni delle piccole arterie e arteriole, calcificazioni della media, trombosi, ipertrofia dell'intima, calcificazioni più ipertrofia e calcificazioni extravascolari.

Nel nostro caso gli aspetti istologici documentavano calcificazioni diffuse della media delle arteriole con alterazione della struttura vascolare. Occorre sottolineare, tuttavia, che la calcificazione della media delle arteriole è comune nei pazienti con MRC terminale ed è pertanto possibile che essa sia presente anche in assenza di CUA. Va sottolineato che la biopsia potrebbe non essere diagnostica per prelievo di tessuto insufficiente o per scarsa profondità del campionamento, e potrebbe causare l'insorgenza di nuove lesioni necrotiche post-biopsia. Pertanto, lo studio bioptico rimane essenziale nel confermare la diagnosi nei casi in cui vi è un alto sospetto clinico [13].

La terapia necessita di un approccio multidisciplinare con un trattamento su più livelli:

- Controllo del metabolismo calcio-fosforo: Il PTH dovrebbe essere mantenuto entro livelli di 150-300 pg/ml.
- Management della lesione, che potrebbe richiedere una terapia chirurgica, la somministrazione di antibiotici (per via locale e/o sistemica) e terapia iperbarica.
- Il 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. Rispetto alle terapie tradizionali, l'utilizzo del sodio tiosolfato potrebbe rappresentare un approccio terapeutico diverso, in quanto ha una capacità chelante sul calcio tissutale e quindi la capacità di ridurre le calcificazioni vascolari già presenti. Oltre all'attività chelante, che sembra essere il meccanismo d'azione principale, il sodio tiosolfato induce acidosi promuovendo ipercalciuria e accentuando il bilancio calcico negativo, con dissoluzione dei sali di calcio carbonato [14, 15]. Inoltre, il sodio tiosolfato possiede un'attività anti-ossidante, che determina una riduzione dei radicali liberi dell'ossigeno a livello tissutale e un migliore controllo dell'infiammazione. Il sodio tiosolfato modifica, anche, la disponibilità di inibitori locali della calcificazione, come fetuina A, gamma-carbossiglutammate protein (MPG), anidrasi carbonica e osteoprotegerina.

Le dosi di STS variano, in base al peso del soggetto, dai 5 ai 25 g (1-5 fl di farmaco) per via endovenosa con opportuna diluizione e velocità di infusione lenta (maggiore di 60 minuti) [16]. In un recente studio, 53 pazienti emodializzati affetti da CUA sono stati trattati con infusione endovenosa di sodio tiosolfato (tre volte la settimana per circa tre mesi). La CUA è risultata completamente risolta nel 26% dei pazienti e notevolmente migliorata nel 19% dei casi [17]. In un altro studio su 27 pazienti trattati con STS per via endovenosa si è assistito a una completa remissione nel 52% e ad una remissione parziale nel 19% dei casi [18]. Il dosaggio ottimale e la durata del trattamento con sodio tiosolfato rimangono tuttavia ancora ignoti. Una recente review [19] su un totale di 358 pazienti nefropatici cronici (3.9% non in dialisi) con età media di 58±14 anni ha documentato l'efficacia del trattamento endovenoso con sodio tiosolfato nell'84% dei case reports e nel 67% dei multi-case reports, con un tasso di mortalità del 26% e del 40.4% rispettivamente. Nei case reports, 13/64 pazienti hanno mostrato un miglioramento della lesione dopo trattamento con sodio tiosolfato. Gli effetti avversi sono stati riscontrati in 25 pazienti: nausea e vomito tra i più comuni (17.2%), sepsi (14.1%) e acidosi metabolica (7.8%). Nei multi-case reports, la nausea e il vomito sono stati riportati rispettivamente nel 30.4% e 14.8% dei casi. La somministrazione per via endovenosa risultava la più comune (70.3% dei pazienti) con un'efficienza del 65.9%. Nel 9.8% dei pazienti il STS è stato invece somministrato per via intraperitoneale e nell' 11.1% durante la seduta dialitica, mentre il 7.3 % ha ricevuto il STS per via endovenosa in combinazione con la terapia orale (cinacalcet, sevelamer). Tuttavia, la differenza di

efficacia tra le diverse vie di somministrazione non è risultata significativa [19]. Talvolta il STS può essere utilizzato a livello topico, riducendo in tal modo i potenziali effetti avversi del farmaco, come ipocalcemia, sovraccarico idrico, acidosi metabolica e allungamento del QT [11]. Un recente studio ha documentato l'efficacia dell'applicazione topica di una crema di nitrato d'argento sulfadiazina sulla lesione da calcifilassi [20].

- Controllo del dolore con terapia antalgica.
- Terapia nutrizionale con aumento della quota proteica.

Conclusioni

La CUA rappresenta una condizione morbosa grave e potenzialmente fatale. Alterazioni del metabolismo calcio-fosforo sembrano rivestire un ruolo dominante nella patogenesi, ma non sempre sono documentabili. La diagnosi si fonda sulla storia clinica e sull'eventuale biopsia. Il STS rappresenta la terapia emergente per la CUA. L'approccio multidisciplinare e il riconoscimento precoce della lesione rappresentano i punti cardini della terapia.

Il caso riportato documenta una lesione secondaria a CUA diagnosticata biotticamente in una paziente con controllo metabolico del calcio-fosforo nella norma. L'uso prolungato del sodio tiosolfato si è rilevato sicuro anche nel paziente grande anziano con malattia renale cronica, come nel nostro caso, ed ha permesso una risoluzione completa della lesione con scomparsa del dolore già dopo le prime somministrazioni. La crema di STS al 10% può aver consentito la riduzione del numero di somministrazioni nella fase finale del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Barbera V, Di Lullo L, Otranto G, et al. Calcifilassi: un enigma per il nefrologo. *G Ital Nefrol* 2012; 29(6):674-82. https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2012/6/GIN6_12_BARBERA_674-682.pdf
2. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(1):133-46. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.034>
3. Ross EA. Evolution of treatment Strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol* 2011; 34:460-7.
4. Aihara S, Yamada S, Uchida Y et al. The successful treatment of calciphylaxis with sodium thiosulfate and hyperbaric oxygen in a non dialyzed patient with chronic kidney disease. *Intern Med* 2016; 55:1899-1905.
5. Wang HY, Yu CC, Huang CC. successful treatment of severe calciphylaxis in hemodialysis patient using low-calcium dialysate and medical parathyroidectomy: case report and literature review. *Renal Fail* 2004 Jan; 26(1):77-82.
6. McCarthy JT, El-Azhary RA, Patzelt MT, et al. Survival, risk factors and effect of treatment in 101 patients with calciphylaxis. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:1384-94.
7. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, et al. Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis): data from a large nation-wide registry. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:126-32.
8. Wilhelm S, Allen S, Shikle JF, et al. A case of calciphylaxis treated with hemodialysis and concurrent therapeutic plasma exchange. *Journal of Clinical Apheresis* 2016; 31(2):125-6.
9. Welte T, Arnold F, Technau-Hafsi K, et al. Successful Management of Calciphylaxis in a Kidney Transplant Patient: Case Report. *Transplantation direct* 2016; 2:e70.
10. Udomkarnjananun S, Kongnatthasate K, Praditpornsilpa K, et al. Treatment of Calciphylaxis in CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int Rep* 2018 Oct 9; 4(2):231-44.
11. Nigwekar SU, Thadani R, Brandenburg VM. *N Engl J Med* 2018; 378:1704-14.
12. Pertosa G, Simone S, Ciccone M, et al. Serum Fetuin A in Hemodialysis: A Link Between Derangement of Calcium-Phosphorus Homeostasis and Progression of Atherosclerosis? *Am J Kidney Dis* 2009; 53(3):467-74. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.10.046>
13. Ellis CL, O'Neill WC. Questionable specificity of histologic findings in calcific uremic arteriolopathy. *Kidney Int* 2018; 94:390-5. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.03.016>
14. Yu Z, Gu L, Pang H, et al. Sodium Thiosulfate: an emerging treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Case Rep Nephrol Dial* 2015; 5:77-82.
15. Auriemma M, Carbone A, Di Liberato L, et al. Treatment of cutaneous calciphylaxis with sodium thiosulfate. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12(5):339-46.
16. Ghiandai G, Ralli C, Imperiali P, et al. È utile la terapia con Tiosolfato di sodio nel trattamento delle calcificazioni vascolari nei pazienti emodializzati? *G Ital Nefrol* 2015; 32(3). https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/GIN_A32V3_00208_6.pdf
17. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, et al. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1162-70.
18. Zitt E, Konig M, Vychytil A, et al. Use of sodium thiosulfate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1232-40.
19. Peng T, Zhuo L, Wang Y and al. Systematic review of sodium thiosulfate in treating calciphylaxis in chronic kidney disease patients. *Nephrology* 2018; 23:669-75.
20. Darres A, Delaval R, Fournier A, et al. The effectiveness of topical cerium nitrate silver sulfadiazine application overall outcome in patients with calciphylaxis. *Dermatology* 2019; 235(2):120-9.