



Caso clinico

Ipercalciuria e calcolosi renale: descrizione di un caso non consueto

E. Rossi, A. Mannarino, G. Spatoliatore

SC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "San Giovanni di Dio", Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze



Eleonora Rossi

Nel luglio del 2009 si presenta alla nostra osservazione R.V., di anni 60. Anamnesi familiare positiva per neoplasie, calcolosi renale, ipertensione e distiroidismo. Due dei tre figli sono affetti da calcolosi renale bilaterale con emissione spontanea di calcoli di ossalato di calcio.

Non fumatore. Appetito, digestione e alvo regolari. Diuresi e minzione regolari.

In anamnesi patologica remota:

- pregressa tonsillectomia in età scolare
- intervento bilaterale per ernia inguinale
- mononucleosi infettiva all'età di 50 anni
- splenomegalia presente da almeno 10 anni, valutata e interpretata come esito post-infettivo.

Nel 1995 riscontro occasionale di sCreatinina 1,5 mg/dL in seguito al quale non esegue ulteriori indagini.

Nel 2000 comparsa di scialoadenite cronica aspecifica della ghiandola sottomandibolare sinistra, con successiva asportazione ghiandolare.

Nel marzo 2008 ricovero per calcolosi renale a stampo della pelvi del rene sinistro e calcolo vescicale (probabile calcolo ureterale destro progredito in vescica) sottoposto a intervento di litotripsia (es. chimico = ossalato di calcio). Esclusa la possibilità d'intervento di rimozione del calcolo a stampo.

Nel dicembre 2008 la sCreatinina è 2,13 mg/dL, l'Urea 71 mg/dL.

Nell'aprile 2009 una TC addome documenta: «Milza di 20 cm, reperto già evidente a una TC del 1999. Due linfonodi di circa 1 cm periesofagei antero-inferiori. Calcolosi a stampo gruppo caliceale superiore-medio sinistro. Millimetrici calcoli caliceali superiori e inferiori a destra. Non alterazioni a carico degli altri organi».

Il paziente non è iperteso; è in terapia domiciliare con

Allopurinolo 150 mg/die per iperuricemia.

Nel nostro ambulatorio viene valutato tramite ecografia renale: «Reni in sede di dimensioni nei limiti il sinistro (diametro longitudinale 103 mm), ridotte il destro (88 mm). Parenchima ridotto in spessore soprattutto a destra. A sinistra, a livello del gruppo caliceale superiore e parzialmente nella pelvi, è presente una formazione iperecogena (almeno 3 mm) con cono d'ombra posteriore riferibile a calcolo urinario senza significativa ostruzione della via urinaria. In color Doppler a livello intrarenale non segni indiretti di stenosi delle arterie renali con IR simmetrici (0,70). Arterie renali visualizzate all'ostio con normale velocità di flusso».

Un Rx torace eseguito recentemente dal paziente mostra: «Non alterazioni pleuroparenchimali in atto in note di fibro-enfisema diffuso. OC nei limiti per dimensioni. Diaframma appiattito».

In relazione al quadro d'insufficienza renale cronica (creatinina 2,1 mg/dL) associato a verosimile quadro di pielonefrite cronica in calcolosi renale bilaterale, vengono richiesti esami ematici per completamento diagnostico:

- Emocromo con formula leucocitaria: valori nei limiti ad eccezione di una moderata piastrinopenia (PLTs 121000)
- Proteine totali più protidogramma ed elettroforesi delle proteine sieriche: non componenti Monoclonali
- Calcio 10,8 mg/dL
- Fosforo 2,8 mg/dL
- Cloro 107 mEq/L
- sCalciuria 570 mg/24h
- PTH < 0,7 pg/mL (vn 0,7- 6 pg/mL)
- LDH nella norma
- EGA: pH 7,50; pCO₂ 24; pO₂ 154; Na 142; K 4,6; Ca ++ 1,44 mmol/L; HCO₃ 18,7.

TEST di VERIFICA - 1

1) Presa visione dei risultati dei primi accertamenti diagnostici, quale esame pensi possa essere utile a questo punto per una migliore definizione del quadro clinico?

- Immunoelettroforesi sierica e urinaria
- Dosaggio vitamina D (25OH e 1,25(OH)₂)
- Rx scheletro
- BOM

Lieve ipercalcemia con Ca⁺⁺ elevato e PTH soppresso: non è il quadro che ci saremmo aspettati in un paziente con CKD stadio 3 (GFR = 34 ml/min sec. MDRD).

Di fronte ad un'ipercalcemia la principale diagnosi differenziale si pone nei confronti di una malattia neoplastica: l'ipercalcemia può essere dovuta ad aumentato riassorbimento osseo in caso di metastasi ossee e lesioni mielomatose, o a secrezione di PTHrP da parte di tumori solidi non metastatici.

Il protidogramma non rileva componenti monoclonali, ma esiste la possibilità di una variante micromolecolare di mieloma, con produzione esclusiva di catene leggere. L'esame che abbiamo deciso di eseguire in prima istanza è il dosaggio della vitamina D, in quanto ci permette di valutare se il quadro d'ipercalcemia-iperpariuria associata a soppressione del PTH, è secondario o meno ad un'aumentata concentrazione sierica della vitamina D (1).

Questi i risultati:

- 25(OH) Vitamina D: 30 ng/mL (VN 30-100 ng/mL)
- 1,25(OH)₂ Vitamina D: 75,6 pg/mL (VN 19,9-67 pg/mL).

L'esame immunoelettroforetico rappresenta un esame eseguito di routine in questo contesto, ma nel nostro paziente con proteinuria di Bence-Jones negativa, l'ipotesi mieloma appare improbabile.

A questo punto, riesaminando la storia clinica del paziente e constatando la presenza di un'ipervitaminosi D di natura verosimilmente endogena

TEST di VERIFICA - 2

2) Qual è il maggior sospetto diagnostico?

- Ipercalcemia associata a malattie linfo-proliferative
- Ipercalcemia associata a malattie granulomatose
- Ipercalcemia associata a neoplasie
- Iperpariuria idiopatica

Il dato clinico della splenomegalia presente da almeno dieci anni rappresenta un elemento da inserire nel puzzle diagnostico.

A supporto dell'ipotesi linfoma non avevamo però né dati laboratoristici di accompagnamento all'ipervitaminosi D (non linfocitosi, LDH nei limiti), né dati clinici di rilievo. La stessa splenomegalia non destava un significativo sospetto per malattia linfoproliferativa data l'epoca d'insorgenza del "fenomeno" e perché comunque maggiormente correlabile a una malattia midollare proliferativa a carico degli elementi cellulari della serie mieloide.

La presenza di una neoplasia occulta è un'altra possibile ipotesi che tuttavia abbiamo accantonato data l'assenza di specifici richiami clinici e in considerazione della negatività di tutti gli esami strumentali fino allora eseguiti.

L'iperpariuria idiopatica poteva rappresentare una diagnosi possibile considerata la presenza di una storia familiare di calcolosi. Questa si può accompagnare a livelli elevati di 1,25(OH)₂D, ma il PTH sierico non appare mai soppresso; infatti, in questa patologia i livelli lievemente aumentati di Ca⁺⁺ inducono iperpariuria con solo moderata riduzione dei livelli di PTH.

Pertanto, sospettando fortemente la presenza di una malattia granulomatosa, abbiamo richiesto i seguenti ulteriori esami:

Test interferone in risposta ad Ag tubercolare: negativo
 ACE: 144.4 U/L (VN 24-56 U/L).

HRTC torace + addome: «Modesto ispessimento dei setti interlobulari prevalente alle basi polmonari. Alcune bronchiectasie a livello del segmento mediale del lobo medio, circondate da strie di parenchima addensato per esiti pregressi. Rare piccole bolle di enfisema. Esiti apicali bilaterali. Alcuni piccoli linfonodi di dimensioni entro i limiti della norma, alcuni dei quali parzialmente calcificati, sono situati a livello del mediastino, in sede epiaortica, paraortica sinistra e della carena tracheale. Alcune scansioni eseguite a livello dell'addome superiore documentano la presenza di piccole linfoadenopatie situate a livello della retrocavità degli epiploon, una delle quali calcificata; altri linfonodi sono visibili attorno al tripode celiaco e in sede paraortica. Calcolosi a stampo a livello del gruppo caliceale superiore del rene sinistro. Una millimetrica calcificazione riferibile verosimilmente a microcalcolo è situata a livello di un calice del gruppo superiore del rene destro. Milza polilobata e aumentata di dimensioni (documentata solo la porzione craniale)».

Test di funzionalità respiratoria: quadro spirometrico ai limiti della norma per un lieve deficit ventilatorio ostruttivo, prevalentemente a carico delle piccole vie aeree. Il transfer del CO è nei limiti della variabilità fisiologica. PaO₂ standardizzata = 81 mmHg. Test del cammino dei 6 min (6' WT) nei limiti fisiologici per età.



I livelli di ACE sono elevati nel 75% dei pazienti con sarcoidosi (2). Falsi positivi sono inusuali (< 10%), ma sufficientemente frequenti per limitare l'accuratezza diagnostica del test. L'interessamento polmonare nel nostro caso appare di lieve entità: manca il deficit di funzione respiratoria con pattern restrittivo con la riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio.

Il quadro complessivo, comunque, rimane fortemente suggestivo per la presenza di sarcoidosi con prevalente interessamento del sistema reticolo-endoteliale.

Infatti, in questi casi la splenomegalia si osserva nel 25% dei casi e l'ipersplenismo può condurre a emocitopenia (nel nostro caso a piastrinopenia). Da notare anche l'interessamento delle ghiandole esocrine (4% dei pazienti con sarcoidosi): storia clinica di scialoadenite della ghiandola sottomandibolare.

Nel nostro caso il quadro clinico era caratterizzato dalla calcolosi renale (dall'1 al 14% nei pazienti con sarcoidosi) (3).

La TC non mostrava calcificazioni sulle papille renali, segno distintivo di nefrocalinosi. L'imaging renale (US + TC) evidenziava solo la presenza di calcoli renali bilaterali con segni di nefropatia parenchimale cronica.

TEST di VERIFICA - 3

3) Quale indagine consideri essenziale per la conferma definitiva del sospetto diagnostico?

- Biopsia polmonare
- Scintigrafia polmonare con Gallio
- Biopsia renale
- BAL con tipizzazione linfocitaria
- a+d

Un test diagnostico definitivo per la sarcoidosi non esiste.

La scintigrafia polmonare col Gallio 67 è un test non invasivo per lo staging dell'alveolite da sarcoidosi, ma non è specifica, e un test negativo non esclude la malattia.

La nefrite interstiziale con formazione di granulomi è descritta nella sarcoidosi, anche se la presenza di granulomi interstiziali senza necrosi caseosa è suggestiva, ma non diagnostica.

Il BAL con tipizzazione linfocitaria rappresenta solo un esame di supporto alla diagnosi anche se di notevole importanza. Nel nostro paziente abbiamo constatato il tipico quadro di riduzione dei linfociti T CD8+ con elevato rapporto CD4+/CD8+. L'esame da solo però non è diagnostico.

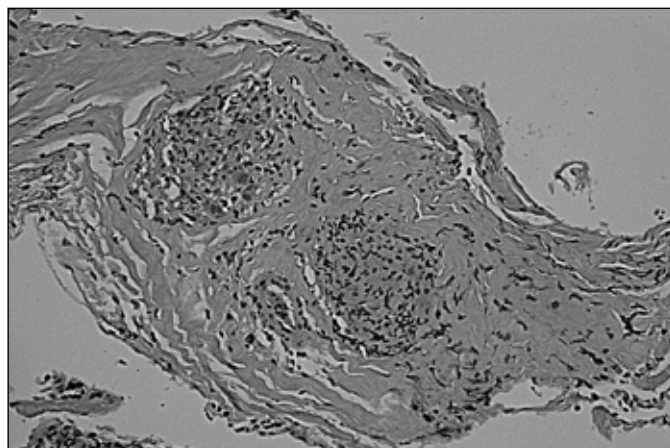


Fig. 1 - Granulomi epitelioidi non necrotizzanti nel tessuto polmonare.

La diagnosi di sarcoidosi richiede tre elementi:

- Manifestazioni cliniche e radiologiche compatibili
- Esclusione di altri quadri morbosi compatibili
- Dimostrazione istopatologica di granulomi non caseosi (4).

La dimostrazione di granulomi epitelioidi non necrotizzanti alla biopsia polmonare (Fig. 1), associata ai rilievi caratteristici del BAL nel contesto di un tale quadro clinico, ci ha indotto a porre diagnosi di sarcoidosi e a dare indicazione per una terapia steroidea.

Viene utilizzato secondo i protocolli standardizzati il seguente schema di terapia steroidea: prednisone 50 mg per 6 settimane; 40 mg per 4-6 settimane; 30 mg per 4-6 settimane; 10-15 mg per 6-8 mesi (per un periodo totale di 1 anno).

Il paziente, dopo un periodo di 6 settimane di terapia con 50 mg/die di prednisone ha ottenuto una remissione pressoché completa del quadro clinico:

- ACE: 16,5 U/L
- 25OH Vitamina D: 12,8 ng/mL
- 1,25 (OH)₂ Vitamina D: 34,4 pg/mL
- Calciuria: 292,5 mg/24h
- Creatinina: 1,47 mg/dL.

In conclusione, il paziente presenta una sarcoidosi extrapolmonare in cui l'ipercalcemia, l'ipercalciuria, la nefrolitiasi e la nefrocalinosi hanno determinato un danno renale progressivo. Alla base dell'ipercalcemia-ipercalciuria c'è un'autonoma attivazione dell'1 α -idrossilasi macrofagica con la secrezione di calcitriolo, in assenza di feed back negativo (5). Il calcitriolo au-

menta il riassorbimento intestinale di calcio ed aumenta l'attività osteoclastica, determinando così ipercalcemia. L'aumento di carico del calcio filtrato dal glomerulo, associato alla riduzione del riassorbimento tubulare di calcio indotta dai livelli bassi di PTH, condiziona l'iper calciuria che rappresenta una manifestazione frequente (50% dei casi) della sarcoidosi (6). Possiamo supporre che il nostro paziente presenti una nefropatia cronica indotta dalla nefrolitiasi e da una nefrite interstiziale cronica associata a depositi di calcio, quest'ultima indotta dall'ipercalcemia di lunga data. Mancano della nefrite interstiziale però il quadro clinico (acidosi tubulare renale, poliuria) e il reperto TC, che è quello delle calcificazioni puntiformi papillari.

Un altro quadro renale di sarcoidosi è rappresentato dalla nefrite interstiziale granulomatosa che però è infrequente (sono stati descritti circa 100 casi in letteratura) e che quando coesiste ipercalcemia, difficilmente ha un ruolo importante nell'origine dell'insufficienza renale cronica (7). Nel nostro caso la biopsia renale non è stata effettuata sia per i rischi legati alla manovra in un rene con parenchima di spessore ridotto sia perché il dato istologico renale non avrebbe condizionato le scelte terapeutiche successive.

La rapida risposta clinica (sCr da 2,1 a 1,4 mg/dL) suggerisce che una quota importante di danno renale è funzionale su una base, ovviamente, di nefropatia cronica. L'ipercalcemia, infatti, causa vasocostrizione dell'arteriola afferente con riduzione del flusso ematico renale e del filtrato glomerulare.

Il trattamento con steroidi, in questi casi, inibisce l'attività dell' 1α -idrossilasi macrofagica e normalizza la calcemia e la calciuria (e i livelli di calcitriolo) in 1 settimana (8). Ed è ciò che abbiamo osservato nel nostro paziente.

Bibliografia

- Inui N, Murayama A, Sasaki S, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase gene expression in alveolar macrophages and the activity of sarcoidosis. *Am J Med* 2001; 110 (9): 687-93.
- Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis; its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1989 26 (Pt 1): 13-8.
- Rizzato G Sarcoidosis in Italy. *Sarcoidosis* 1992; 9 (Suppl 1): S145.
- Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *bAm J Kidney Dis* 2006; 48 (5): 856-70.
- Reichel H, Koeffler H, Barbers R, Norman A. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 production by cultured alveolar macrophages from normal human donors and from patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1201-09.
- Lebacqz E, Verhaegen H, Desmet V. Renal involvement in sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1970; 46: 526-9.
- Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20(2): 126-32.
- Casella F, Allon M. The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1555-62.

Riassunto

Viene descritto un caso clinico in cui la malattia renale cronica all'esordio non presentava difficoltà nell'inquadramento diagnostico (pielonefrite cronica associata a calcolosi renale).

Gli esami successivi hanno invece mostrato la presenza di una lieve ipercalcemia con soppressione del PTH. Vengono analizzate le possibili cause di ipercalcemia ed in ultimo dei livelli elevati di $1,25(\text{OH})_2$ vit. D. Segue una breve rassegna delle forme cliniche della sarcoidosi con un esame delle possibili indagini diagnostiche utili a formulare la diagnosi di sarcoidosi. Infine il decorso clinico con la risposta favorevole alla terapia steroidea rende ragione dei molteplici aspetti patogenetici implicati nel danno renale da sarcoidosi.

Parole chiave: Ipercalcemia, Ipercalciuria, Calcitriolo, Sarcoidosi

Indirizzo degli Autori:

Antonio Mannarino, MD
SC Nefrologia e Dialisi
Ospedale "San Giovanni di Dio"
Via Tito Torregalli 3
50143 Firenze
antonio.mannarino@asf.toscana.it

Le risposte corrette alle domande sono a pag. 24