

Ipercalcemia in corso di sarcoidosi

Una sfida diagnostica per il DEA

Giovanni Volpicelli, Alessandro Mussa

Medicina d'Urgenza, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

SINTESI

Viene presentato e discusso il caso clinico di un uomo presentatosi presso il nostro DEA con una grave ipercalcemia e insufficienza renale acuta con diuresi conservata. In base alla storia clinica di una pregressa sarcoidosi polmonare, abbiamo diagnosticato una recidiva di questa malattia granulomatosa manifestantesi con ipercalcemia e insufficienza renale acuta. Si tratta di una rara complicanza della sarcoidosi, dovuta alla produzione di vitamina D attiva da parte dei granulomi. Questo meccanismo patogenetico può essere esacerbato dall'esposizione alla luce solare. Il

trattamento iniziale del nostro paziente è stato diretto principalmente al tentativo di ridurre i livelli circolanti di calcio tramite una iperidratazione con diuresi forzata. Come seconda linea di trattamento, si è cercato di controllare l'attività dei granulomi sarcoidei utilizzando una terapia corticosteroidica. Il paziente è stato dimesso dopo sette giorni di ricovero con livelli normali di calcemia, di creatinina sierica e di escrezione del calcio urinario. Il riconoscimento di questa rara forma di ipercalcemia rappresenta una sfida per il medico d'urgenza in DEA.

Caso clinico

Un uomo di 35 anni di età si è presentato presso il nostro DEA lamentando una grave astenia con letargia, nausea con episodi sporadici di vomito, un calo ponderale di circa 8 chili durante il corso dell'ultimo mese, dolori vaghi generalizzati a tutto il soma e febbre intermittente durante l'ultima settimana con temperatura fino a 38 gradi. Tale quadro sintomatologico era esordito pochi giorni dopo una vacanza estiva con prolungata esposizione alla luce solare per almeno 20 giorni. La moglie inoltre descriveva alcuni evidenti cambiamenti del comportamento coincidenti con il malessere del paziente, caratterizzati da letargia e facile irritabilità. Circa 12 anni prima, il paziente aveva sofferto di una forma di sarcoidosi con coinvolgimento polmonare che era stata trattata con terapia corticosteroidica orale. Durante il decorso della malattia, il paziente non aveva mai sofferto di alterazioni del metabolismo del calcio. Il trattamento steroideo era stato poi sospeso dopo 7 anni a causa di un'apparente stabile guarigione clinica. Nessuna evi-

denza di malattia attiva era poi stata evidenziata durante i seguenti 3 anni di controlli clinici e di monitoraggio del livello sierico dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Per tale motivo, al paziente non era più stata somministrata alcuna terapia.

Durante la prima visita, il paziente si presentava con una vaga e lieve compromissione dello stato cognitivo, senza segni focali di una malattia acuta di tipo puramente neurologico. Era evidente un lieve stato di disidratazione, per la presenza di secchezza delle mucose delle fauci. I parametri emodinamici e respiratori erano tutti nella norma, così come normali risultavano l'ascoltazione polmonare e dei toni cardiaci. La temperatura corporea era nella norma.

Dagli esami di laboratorio eseguiti in urgenza, veniva evidenziata una grave ipercalcemia con una concentrazione sierica di calcio totale di 3,5 mmol/l (valori normali di riferimento: 2,1-2,6 mmol/l). Inoltre, risultava evidente una insufficienza renale con creatinina sierica di 3,32 mg/dl (v.n.: 0,6-1,2 mg/dl) e azotemia 97,5 mg/dl (v.n.: 8-20 mg/dl). I livelli di

potassiemia e di sodiemia erano entrambi entro il range di normalità. L'emogasanalisi venosa rivelava un pH 7,43 e HCO_3^- 21,4 mEq/l. La radiografia del torace dimostrava un pattern reticolo-nodulare esteso a livello dei lobi superiori polmonari bilateralmente.

L'elettrocardiogramma dimostrava un accorciamento del QT con onde T normali. La radiografia addominale risultava nella norma, a eccezione dell'evidenza di un linfonodo calcifico vicino l'ala iliaca destra. L'ecografia addominale eseguita in urgenza dal medico del DEA, escludeva una idronefrosi da ostruzione urinaria e non evidenziava la presenza di segni diretti o indiretti di calcolosi. I reni si presentavano normali per forma, sede, dimensioni e rapporti tra corticale e midollare.

A questo punto, il paziente veniva ricoverato in Medicina d'Urgenza per il trattamento e la prosecuzione delle indagini. Durante la degenza, veniva poi eseguito il dosaggio della concentrazione sierica di ACE, che risultava significativamente elevata (160 units/l; v.n.: 12-35 units/l), e il dosaggio della concentrazione di 25-idrossivitamina- D_3 anch'essa elevata (198 nmol/l; v.n.: 25-125 nmol/l). Tali valori, indicavano chiaramente una recidiva della sarcoidosi, del resto già sospettata in sede di ricovero. I fosfati e il magnesio sierici erano nella norma. Era presente una lieve ipercalcemia.

Già durante la gestione in DEA, il paziente veniva monitorato per la pressione arteriosa sistemica e la pressione venosa centrale (PVC), e veniva misurata la diuresi oraria. Veniva impostata una prima linea di trattamento con marcata iperidratazione tramite infusione continua di soluzione isotonica, e diuresi forzata con utilizzo di diuretici dell'ansa per incrementare l'escrezione urinaria di calcio. Inoltre, veniva iniziata una terapia con metilprednisolone a una dose giornaliera di circa 2 mg/kg. L'infusione di soluzione salina isotonica veniva effettuata a una velocità di 500 cc/ora per le prime 8 ore, ed in seguito a 3000 cc/24 ore. Il diuretico dell'ansa veniva somministrato per via endovenosa inizialmente alla dose di 20 mg ogni 4 ore, successivamente 20 mg ogni 8 ore. Il paziente ha sempre mantenuto una buona diuresi, con una normale risposta al sovraccarico idrico-salino. La PVC non ha mai superato i 7 cm/ H_2O .

Dopo 48 ore di terapia e di monitoraggio intensivi, con una creatinina sierica di 2,7 mg/dl e normali livelli di calcio totale, il paziente veniva trasferito presso la Clinica Pneumologica per la prosecuzione delle cure. Qui le procedure diagnostiche venivano

completate con i dosaggi ormonali delle funzioni tiroidea e paratiroidea e una scintigrafia ossea, risultati tutti nella norma. I test di funzione respiratoria dimostravano una moderata sindrome restrittiva.

Il paziente veniva poi dimesso dopo 7 giorni con concentrazioni stabilmente normali di creatinina e calcio sierici. Come trattamento di mantenimento, venivano prescritte una terapia cortisonica orale e una dieta povera di calcio. Ad oggi, il paziente continua ad avere valori di calcio ematico e urinario, controllati mensilmente, nella norma. La diagnosi finale è stata di ipercalcemia con insufficienza renale in corso di recidiva di sarcoidosi.

Discussione

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa sistemica a eziologia non nota. L'ipercalcemia è una nota complicanza di questa malattia¹, ma il verificarsi di una condizione di ipercalcemia grave è un evento piuttosto raro², così come è estremamente rara una conseguente grave insufficienza renale clinicamente acuta³.

Il caso che viene qui descritto presenta alcune peculiarità. La gravità dell'ipercalcemia con insufficienza renale acuta poneva un problema di veloce identificazione del meccanismo eziologico e della patogenesi per potere avviare il paziente a una terapia appropriata. La presentazione in DEA con sintomi del tutto aspecifici, e indubbiamente inusuali per una recidiva di sarcoidosi, ha rappresentato una sfida per il medico d'urgenza. Un elemento di importanza diagnostica primaria è stato il rilievo dell'ipercalcemia, che va sempre sospettata in caso di storia di astenia intensa e modifiche comportamentali.

Le cause più comuni di ipercalcemia sono per lo più collegate a malattie endocrinologiche, come l'iperparatiroidismo primario e secondario, l'acromegalia e l'insufficienza surrenalica, oppure a malattie neoplastiche. Più raramente l'ipercalcemia può essere iatrogena, indotta per lo più dall'uso di diuretici tiazidici od un abuso di vitamine D o A. Infine, altre cause più rare possono essere malattie sistemiche, come il Morbo di Paget e la sarcoidosi, o malattie congenite come l'ipercalcemia ipocalciurica familiare.

Nel nostro caso, una volta identificata una condizione di ipercalcemia, la storia clinica di una pregressa sarcoidosi polmonare ci ha guidati verso la corretta diagnosi. Dall'analisi della letteratura sull'argomento, abbiamo trovato alcune descrizioni di casi analoghi, in particolare per quanto riguarda le

caratteristiche della presentazione della sarcoidosi in DEA^{1,4,5}.

L'ipercalcemia in corso di sarcoidosi attiva è dovuta agli elevati livelli circolanti di 1,25-diidrossivitamina-D₃ prodotta attraverso la idrossilazione extrarenale della vitamina D a livello dei granulomi sarcoidei e da parte dei macrofagi polmonari^{1,2,6}. Il fatto che il nostro paziente si sia esposto per un tempo prolungato alla luce solare nei giorni precedenti l'inizio dei sintomi, probabilmente ha svolto un ruolo importante nello stimolare e forse innescare tale meccanismo patogenetico, attraverso una maggiore disponibilità di previtamina D₃ poi utilizzata durante l'attività patologica dei granulomi sarcoidei⁷. La prima linea di trattamento è stata rivolta quindi al tentativo di ridurre i livelli di calcio circolante, attraverso l'idratazione e una diuresi forzata. Allo stesso tempo, è stata avviata la terapia steroidea decisa per frenare l'attività dei granulomi e quindi ridurre l'idrossilazione della vitamina D.

L'insufficienza renale con la quale il nostro paziente si è presentato alla nostra osservazione probabilmente era secondaria all'ipercalcemia e alla nefrocalcinosi³, ma non è possibile escludere anche un coinvolgimento renale diretto della malattia granulomatosa sarcoidea⁸.

La nefrite granulomatosa in corso di sarcoidosi con un'insufficienza renale clinicamente sintomatica è un evento raro⁹, sebbene esso sia ben descritto in letteratura^{10,11}. Noi non siamo in grado di stabilire con certezza se l'insufficienza renale con una diuresi normale osservata nel caso del nostro paziente sia stata dovuta al coinvolgimento renale diretto in

corso di riattivazione di sarcoidosi oppure a una nefropatia calcemica, poiché non è mai stata eseguita una biopsia che sarebbe stata decisiva nello stabilire la diagnosi^{4,12}. Il rapido miglioramento clinico e laboratoristico ha infatti permesso di evitare di sottoporre il paziente a una procedura così invasiva.

Bibliografia

1. Sharma OP. Vitamin D, Calcium, and Sarcoidosis. *Chest* 1996; 109: 535-539.
2. Rizzato G. Clinical impact of bone and calcium metabolism changes in sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53: 425-429.
3. Freitag J, Gobel U, Passfall J, Kettritz U, Schneider W, Luft F. Consider sarcoidosis in patients with nephrocalcinosis, even if the chest roentgenogram is normal. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2161-2165.
4. Manes M, Molino A, Gaiter A, Alloati S. Isolated acute renal failure secondary to sarcoidosis. Apropos of a case. *Recenti Prog Med* 2000; 91: 441-443.
5. Ohashi N, Yonemura K, Hirano M, Takahashi S, Kato A, Fujigaki Y, et al. A patient with sarcoidosis presenting with acute renal failure: implication for granulomatous interstitial nephritis and hypercalcemia. *Intern Med* 2002; 41: 1171-1174.
6. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1856-1860.
7. De Simone D, Bell N. *Hypercalcemia and abnormal vitamin D metabolism*. In: Coe F, Favus M (eds.). *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Raven Press; 1992, pp. 563-570.
8. Williams PF, Thomson D, Anderton JL. Reversible renal failure due to isolated renal sarcoidosis. *Nephron* 1984; 37: 246-249.
9. Linch JP, Sharma OP, Baughman RP. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 229-254.
10. Hannedouche T, Grateau G, Noel LH, Godin M, Fillastre JP, Grunfeld JP, et al. Renal granulomatous sarcoidosis: report of six cases. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 18-24.
11. Rastegar A, Kashgarian M. The clinical spectrum of tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 313-327.
12. Casella FJ, Allon M. The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1555-1562.

ABSTRACT

We present and discuss the case of a man admitted to our emergency room because of severe hypercalcemia and renal failure with maintained diuresis. We diagnosed a relapse of sarcoidosis, manifesting as hypercalcemia and renal failure, based on a history of lung sarcoidosis. This is a rare complication of sarcoidosis, due to granulomatous production of vitamin D. This mechanism may have been exacerbated by exposure of sunlight. The initial treatment

of the patient was directed towards lowering the circulating calcium level through hyperhydration and forced diuresis, with secondary control of granulomatous activity using corticosteroid therapy. The patient was discharged after 7 days with normal levels of serum calcium, urinary calcium excretion and serum creatinine. Recognition of this rare cause of hypercalcemia is a challenge for the emergency physician.