

Renální postižení u pacientů se sarkoidózou

MUDr. Lucia Bučková, MUDr. Nina Krňanská

Klinika nefrologie I. LF UK a VFN v Praze

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní selhání ledvin - granulomatózní tubulointersticiální nefritida - hyperkalcemie - kalciurie - nefrolitiáza - sarkoidóza

Kazuistika 1: Pacientka se sarkoidózou plic a ledvin

Sedmdesátiletá žena byla přijata plánovaně na naši kliniku k objasnění etiologie renální insuficience vzniklé v průběhu několika měsíců. Pacientka do 69 let věku vážněji nestonala, byla bez závažných interních komorbidit. První obtíže se objevily rok před přijetím, nemocná trpěla únavou a nechutenstvím, za rok necíleně zhubla o 24 kilogramů. Pro bolesti dolních končetin absolvovala elektromyografické (EMG) vyšetření, které prokázalo těžkou distální polyneuropatii dolních končetin. Půl roku před hospitalizací na nefrologii prodělala renální koliku při blokující ureterolitiáze v pravém močovodu. Do pravého ureteru byl přechodně zaveden stent, který byl po deseti dnech extrahován. Stav byl dále komplikován akutní pyelonefritidou, která byla léčena antibiotiky na urologii v místě bydliště. V té době měla pacientka normální renální funkce (koncentrace kreatininu v séru 84 $\mu\text{mol/l}$). V průběhu následujících čtyř měsíců došlo k postupnému zhoršení renálních parametrů, k vyšetření nefrologem byla referována se sérovou koncentrací kreatininu 243 $\mu\text{mol/l}$. Pacientka byla přijata plánovaně k diagnostické hospitalizaci na lůžko nefrologie. Fyzikální nález při přijetí byl bez pozoruhodností, nemocná byla normotenzní. Vstupní laboratorní vyšetření potvrdilo renální insuficienci s koncentrací kreatininu v séru 188 $\mu\text{mol/l}$, dále byla zjištěna hyperkalcemie (celkové kalcium 2,87 mmol/l , ionizované kalcium 1,31 mmol/l) a hyperkalciurie. Sérové koncentrace fosforu a parathormonu byly v normě. V krevním obraze byla přítomna normocytární anémie (Hb 104 g/l). Močový nález byl smíšený s proteinurií 1,9 g/den a doprovodnou mikroskopickou hematurií. Imunologické vyšetření prokázalo pozitivitu antinukleárních (ANA) protilátek a revmatoidního faktoru, protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA) byly negativní. Podrobnější vyšetření

potvrdilo vyšší hodnoty sérové koncentrace angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a chitotriosidázy. Ledviny byly při ultrazvukovém vyšetření velikostí na dolní hranici normy s vyšší echogenitou parenchymu. Výše uvedené nálezy byly indikací k provedení renální biopsie, která zastihla 5 glomerulů normální velikosti bez sklerotizací, nekrotizací nebo srpků. V tubulointersticiu dominoval nález granulomů s obrovskými mnohojadernými buňkami s mírnou kulatobuněčnou celulizací a fibrózou v rozsahu 15 %. Imunofluorescenční vyšetření bylo kompletně negativní. Patology byl nález celkově uzavřen jako granulomatózní nekaseifikující tubulointersticiální nefritida (TIN) s rozvojem akutní tubulární nekrózy (ATN). S ohledem na obraz difuzně výrazně zmnožené intersticiální kresby na rentgenovém snímku hrudníku bylo doplněno vyšetření plic výpočetní tomografií s vysokým rozlišením (HRCT), na kterém byl zobrazen perilymfatický nodulární proces v plicním parenchymu a mediastinální hilová lymfadenopatie, tedy obraz typický pro sarkoidózu. Funkční plicní vyšetření prokázalo středně těžkou poruchu difuze. Vyšetření pomocí Quantiferonu bylo negativní. Pacientka byla předána do péče pneumologa. Ambulantně byla doplněna bronchoskopie, kde byla histologicky potvrzena diagnóza plicní sarkoidózy (popsán granulomatózní proces bez nekrotizací). Pacientka byla léčena perorálním metylprednisolonem s postupným snižováním dávky (v úvodu 32 mg přípravku Medrol/den). S odstupem šesti měsíců od zahájení kortikoterapie byl stav komplikován rozvojem fraktury obratlového těla prvního bederního obratle L1 po pádu. Denzitometrické vyšetření potvrdilo osteoporózu. Léčba kortikoidy byla ukončena po 12 měsících od zahájení po dosažení kompletní renální remise onemocnění a po zlepšení plicních nálezů. Renální funkce se normalizovala, močový nález proteinurie a erytrocyturie vymizel.

Pacientčin stav se po zahájení kortikoterapie výrazně zlepšil, avšak léčba měla i nežádoucí účinky v podobě fraktury bederního obratle. S ohledem na dlouhodobou tendenci k hyperkalcemii nebyla u nemocné v chronické medikaci zavedena substituce vápníku a vitamínu D, což zvyšovalo riziko vzniku zlomeniny. Substituce byla následně s ohledem na výše uvedené komplikace nasazena.

Kazuistika 2: Pacientka s mimoplicní sarkoidózou

Zde sledujeme případ 72leté ženy dispenzarizované dlouhodobě pro arteriální hypertenzi s osteoporózou léčenou bisfosfonátem a monoklonální gamapatií nejistého významu (MGUS). Několik měsíců pozorovala intermitentně se objevující granuloma annulare na bérkách a následně i předloktech, což léčil dermatolog lokální aplikací kortikoidní masti vždy s dobrým efektem. Zhruba za šest měsíců od prvního výskytu začala trpět bolestmi drobných kloubů ruky, subfebriliemi, laboratorně byla zjištěna mírná elevace C-reaktivního proteinu (CRP) a bylo zahájeno vyšetřování ve spádu. Během dvou následujících měsíců se rozvinulo akutní renální selhání v terénu mírného chronického onemocnění ledvin (sérová koncentrace kreatininu se zvýšila ze 119 na 370 $\mu\text{mol/l}$) se smíšeným močovým nálezem a anémií. Z anamnestických dat včetně abúzu, zobrazovacích vyšetření a ani imunologickým vyšetřením nebyla odhalena příčina akutního poškození ledvin (AKI), ale při vyšetřování anémie byl gastroscopíí zachycen nejasný nález krystalů v žaludeční stěně s granulomatózní reakcí. S vědomím MGUS o koncentraci volných lehkých řetězců (FLC) kappa v séru 382 mg/l, poměru FLC kappa/lambda 4,55, M-gradientu 8,3 g/l a pozitivní imunofixace moči na imunoglobulin G (IgG) i FLC kappa byla pacientka vyšetřena pomocí trepanobiopsie bez nálezu svědčícího pro mnohočetný myelom či AL amyloidózu, následně byla provedena biopsie podkožního tuku a sliznice rekta, opět bez nálezu amyloidu. Na vyšším pracovišti byla provedena biopsie ledviny též μ -amyloid negativní. Empiricky byla pacientka léčena monoterapií kortikosteroidy s rychlou detrací až k vysazení během jednoho měsíce. Za dva týdny po skončení kortikoterapie dochází k progresi non-oligurického renálního selhání s nutností zahájení dialýzy. Tehdy byla pacientce obnovena léčba vysokodávkovanými kortikosteroidy v dávce 0,7 mg/kg/den prednisonu a s podezřením na monoklonální gamapatie renálního významu (MGRS) byla referována na naše pracoviště k rebiopsii ledviny.

KOMENTÁŘ

MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění, jehož incidence je 7–11 na 100 000 obyvatel a prevalence 10–160 na 100 000 obyvatel. Největší výskyt je uváděn ve Skandinávii. Častější je u žen ve věku 20–40 let, více se vyskytuje u populace černošského původu a další výskyt je zaznamenáván v pozděj-

Do VFN byla nemocná přijata s proteinurií 2,5 g/den, bez erytrocyturie či leukocyturie. Rebiopsie byla provedena s nálezem negativní imunofluorescence (IF), bez průkazu MGRS, ale v tubulointersticiu byla přítomna chronická zánětlivá celulizace, obrovské mnohojaderné buňky, mikrokalcifikace a tubulitida odpovídající nekaseifikující granulomatózní TIN. Celkové chronicity score činilo 5/10. Diferenciálnědiagnosticky tedy byla zvažována sarkoidóza, tuberkulóza či malignita. HRCT plic neodhalilo žádné známky granulomů či intersticiálního postižení. Polymerázová řetězová reakce (PCR) moči a test IGRA (Interferon Gamma Release Assay) na tuberkulózu byl též negativní. Laboratorně v séru měla pacientka fyziologickou koncentraci kalcia, fosforu, ACE i chitotriosidázy, což však nevyklučuje diagnózu sarkoidózy vzhledem k významnému zkeslení laboratorních testů a předchozí léčbě glukokortikoidy. Hodnota parathormonu (PTH) byla na spodní hranici normy, mírně snížená byla jak koncentrace 25-OH, tak 1,25-OH vitamínu D. Jedině frakční exkrece kalcia byla vyšší – 12 % (norma do 5 %), což mohlo být ovšem ovlivněno jak léčbou glukokortikoidy, tak osteoresorpcí při známé osteoporóze. S myšlenkou na sarkoidózu bylo doplněno echokardiografické vyšetření, EKG holterovské a oční vyšetření bez průkazu patologie. Vyšetření PET/CT následně neodhalilo žádnou malignitu či jakýkoli granulomatózní proces.

Hodnotíme tedy stav jako mimoplicní sarkoidózu s renálním, kožním a gastrointestinálním postižením. Důležité je povšimnout si, zaslouží, že kožní projevy předstihly o několik měsíců celkové příznaky i jiné orgánové postižení. Pacientka reaguje na obnovení vysokodávkované kortikoterapie promptně, do týdne od zahájení se daří odpojení od hemodialýzy. Toho času je tři měsíce na léčbě kortikosteroidy, aktuální koncentrace kreatininu v séru je 220 $\mu\text{mol/l}$ s redukcí proteinurie z 2,5 g/24 h na 0,3 g/24 h bez erytrocyturie či leukocyturie, klinicky bez celkových příznaků i kožních eflorescencí. Ve snižování dávek kortikosteroidů postupujeme velmi pozvolna, a sice o 0,1–0,2 mg/kg/den po třech týdnech, celková doba léčby je rozvržena na devět měsíců z rozhodnutí multidisciplinárního týmu v čele s pneumoložkou specializující se na léčbu sarkoidózy. Ošetřující revmatolog pacientce změnil léčbu osteoporózy z bisfosfonátu na denosumab za pečlivé monitorace a substituce kalcia.

šším věku, kolem 60 let. Etiologie onemocnění je nejasná, jedná se o imunitní reakci IV. typu na neznámou noxu s tvorbou nekaseifikujících granulomů v různých orgánech u pacientů s genetickou predispozicí. Onemocnění může probíhat u 50 % pacientů asymptoticky, může mít ale i závažný průběh v zá-

vislosti na postižení různých orgánů. Celkovými příznaky jsou únava, teplota, ztráta hmotnosti. Postižení plic je nejčastějším projevem sarkoidózy, vyskytuje se až u 90 % pacientů. Přítomna je mediastinální lymfadenopatie samotná nebo spojená s nodulárním nebo intersticiálním postižením, s opacitami mléčného skla ve středním a horním laloku plic. Onemocnění se projevuje suchým kašlem nebo dušností. Jaterní cirhóza nebo přítomnost nodulů v jaterním parenchymu či cholelithiasis se objevují asi u 20 % nemocných sarkoidózou. Oční sarkoidóza se může prezentovat jako uveitida, konjunktivitida nebo neuritida očního nervu. Kožní změny mohou být prvním příznakem sarkoidózy, nejčastěji se objevuje na bérkách, ale i v jiných oblastech erythema nodosum, v obličejí kolem očí a na nose může být lupus pernio (lividní zbarvení nosu a tváří) nebo angiulopoid (teleangiektazie) v obličejí. Postižení srdce, periferního a centrálního nervového systému je mnohem vzácnější a může být přítomno asi u 5 % pacientů. Srdeční onemocnění se projevuje palpitacemi, arytmií i srdečním selháním při granulomatózním postižení myokardu. Přítomny jsou často blokády ramének. Pacienti se sarkoidózou mohou mít bolesti kloubů, vazů, svalů, mohou být přítomny i neuropatie. Časté jsou bolesti hlavy, vzácným projevem může být meningitida a různé periferní obrny. Pacienti se sarkoidózou mohou mít i změny v krevním obraze (anémie, leukopenie nebo trombocytopenie). Löfgrenův syndrom je akutní průběh sarkoidózy s vysokými teplotami, hilovou lymfadenopatií a s erythema nodosum.

Onemocnění ledvin je přítomno asi u 5–50 % pacientů se sarkoidózou. U pacientů se sarkoidózou je v granulomech produkován aktivní metabolit vitamínu D (1,25-dihydroxycholecalciferolu) v důsledku zvýšené aktivity 1-alfa-hydroxylázy. Aktivní vitamín D zvyšuje vstřebávání kalcia z trávicího traktu a vysoké hodnoty stimulují osteoklasty a zvyšují osteoresorpci. Výsledkem je hyperkalcemie s hyperkalciurií s tvorbou kalciových kamenů nebo s ukládáním kalcia v intersticiu ledvin s následným vznikem nefrokalcinózy. Hodnoty parathormonu jsou suprimované, což je důležité v diferenciální diagnostice k odlišení od primární hyperparatyreózy, jejímž prvním projevem může být právě urolitiáza. Příčinou zhoršené renální funkce až akutního selhání ledvin je intersticiální nefritida s přítomností nebo bez přítomnosti granulomu. Postižení glomerulů je méně typické, ale u pacientů se sarkoidózou byly popsány různé typy glomerulopatií jako IgA, membranózní glomerulonefritida nebo membranoproliferativní glomerulonefritida.

Diagnóza je stanovena na základě rentgenologického vyšetření a histologického průkazu nekaseifikujících granulomů z epitelioidních buněk. V laboratorním vyšetření u pacientů se sarkoidózou dominují vysoké hodnoty CRP, sedimentace erytrocytů (FW), hyperkalcemie, hyperkalciurie, vysoké koncentrace ACE v séru. Chitotriosidáza je produkována aktivo-

vanými makrofágy a koreluje s aktivitou onemocnění. V moči je abakteriální leukocyturie, může být přítomna proteinurie i hematurie. Glomerulární filtrace může být snížena. V diferenciální diagnostice je třeba odlišit toto systémové onemocnění od jiných nemocí s postižením různých orgánů (tuberkulóza, lymfom, vaskulitida). Terapie závisí na průběhu onemocnění, při těžším průběhu onemocnění je indikována léčba kortikoidy minimálně šest měsíců v dávce 0,5–1 mg/kg hmotnosti, výhodně je léčbu prodloužit na devět měsíců až rok. V případě relapsu onemocnění se vracíme k dávce kortikoidů, která byla ještě účinná k udržení remise onemocnění, při nedostatečném efektu podáme vstupní dávku kortikoidů. Další alternativou léčby je mykofenolát mofetil, azathioprin, metotrexát, antimalarika a anti-TNF léčba (infliximab), k potlačení především očních projevů se používá adalimumab nebo rituximab. Onemocnění může dospět do remise nebo může přejít v chronickou, dále progredující fázi v závislosti na orgánovém postižení. Při kortikoterapii je doporučeno podání kalciových přípravků a vitamínu D. Pacienti se sarkoidózou mají vysoké hodnoty aktivního vitamínu D a hyperkalcemii. Pacientka v naší kazuistice nedostala žádnou substituci kalcia ani vitamínu D a za šest měsíců od zahájení léčby se stav komplikoval frakturou obratle. Důležité je si pamatovat, že pacienti musejí být zajištěni antiresorpční léčbou, neboť kalciový metabolismus je u těchto nemocných narušen.

V první kazuistice je prezentována pacientka s typickým průběhem onemocnění, s celkovými příznaky, s postižením periferního nervového systému, s plicním postižením a typickou granulomatózní nefritidou, s předchozí nefrolitiázou. Při kortikoterapii došlo k ústupu všech příznaků, k normalizaci renální funkce.

Ve druhé kazuistice byla prezentována pacientka se sarkoidózou probíhající již delší dobu, žena měla kožní postižení, celkové příznaky a patologický nález v močovém sedimentu a následně histologicky potvrzenou granulomatózní intersticiální nefritidu s akutním zhoršením renální funkce vyžadující hemodialýzu. Vzhledem k předchozí terapii kortikoidy a léčbě osteoporózy neměla hyperkalcemii ani vysoké hodnoty aktivního vitamínu D. Bez provedení renální biopsie by bylo velmi obtížné diagnózu stanovit.

Závěr: Sarkoidóza je závažné systémové onemocnění, kdy postižení ledvin může být přítomno až u 50 % pacientů. Projevuje se litiázou, nefrokalcinózou nebo intersticiální nefritidou granulomatózní nebo bez přítomnosti granulomu. Při diferenciální diagnostice je nutné pomýšlet na sarkoidózu u pacientů s hyperkalcemií, s litiázou nebo nefrokalcinózou a u pacientů s celkovými příznaky a s nejasným zhoršením renální funkce. Nutná je systémová kortikoterapie, eventuálně jiná imunosupresivní léčba. Prevence a léčba osteoporózy nesmějí být opomenuty. Vzhledem k postižení různých systémů je výhodná mezioborová spolupráce tak, jak je zavedena ve VFN.

LITERATURA

1. Tomanová D. Kožní projevy sarkoidózy. Dermatolog praxi 2019;13:126–130.
2. Baughman RP, Varelye D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. Eur Respir J 2021;58:2004079.
3. Bonella F, Vorselaars, Wilde B, et al. Kidney manifestations of sarcoidosis. J Autoimmun 2024;149:1003207.
4. Fidler LM, Balter M, Fisher, et al. Epidemiology and health outcomes of sarcoidosis in a universal healthcare population: a cohort study. Eur Respir J 2019;54:1900444.

5. Mahevas M, Audard V, Rousseau A, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone pulse followed by prednisone vs. oral prednisone alone in sarcoidosis tubulointerstitial nephritis: a randomized, open-label, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:961–968.
6. Stehlé T, Audard V, Ronco P, et al. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1047–1050.
7. Kahlmann V, Moor CC, Miedema JR. Comparison of the treatment guidelines for sarcoidosis: common sense in the search for evidence. *Eur Respir J* 2022 59:2103114.
8. Papanikolaou IC, Antonakis E, Pandi A. State-of-the-Art Treatments for Sarcoidosis. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2022;18:94–105.