

Sjögrenův syndrom kombinovaný se sarkoidózou jako vzácná příčina akutní tubulointersticiální nefritidy s hyperkalcemií a přidruženými komplikacemi

MUDr. Eliška Hanušová

I. interní klinika FN Plzeň

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní poškození ledvin - biopsie - fosfokalciový metabolismus - funkce ledvin - hyperkalcemie - koincidence autoimunitních onemocnění - sarkoidóza - selhání ledvin - Sjögrenův syndrom

Šedesátiletá pacientka dosud bez anamnézy závažných onemocnění byla přijata na naši kliniku z oddělení revmatologie pro akutní postižení ledvin s hyperkalcemií v rámci systémového onemocnění. V předchorobí byla ambulantně diagnostikována hluboká žilní trombóza (HŽT) svalových větví levé dolní končetiny a významná renální dysfunkce (s-kreatinin 226 $\mu\text{mol/l}$) s malou proteinurií (poměr proteinu/kreatininu [P/Cr] 25 g/mol).

Od prosince 2024 naši pacientku trápila celková difuzní svalová slabost, nevěle, únava a nechutenství s úbytkem hmotnosti 10–12 kg, dále dysfagie a intermitentní subfebrilie s kašlem, a především výrazná xerostomie a pálení/svědění očí – symptomy odpovídající sicca syndromu. Pro suspektní respirační infekci byla ambulantně léčena antibiotikem (klaritromycin). V té době se objevil nesvědívý mincovitý exantém na dolních končetinách a trupu.

V režii revmatologů byla zvažována široká diferenciální diagnostika včetně autoimunitních onemocnění. Sérologické vyšetření prokázalo pozitivní protilátky proti extrahovatelnému nukleárnímu antigenu (ENA) s vysokým titrem anti-SS-A/Ro; ostatní parametry byly negativní, vyšetření elektroforézou (ELFO), M-proteinu a volných lehkých řetězců bylo bez průkazu monoklonální gamapatie.

K objasnění nálezu bylo indikováno doplnění vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) / výpočetní tomografií (CT), které prokázalo četná ložiska akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG) s lymfadenopatií (lymfatické uzliny [LU] do 1 cm, bez postižení hilů, největší paratra-

cheálně a paraaortálně) a obraz centrilobulárního mikronodulárního postižení plic, solidní tumor nebyl patrný. Popisána byla hraniční splenomegalie a mírná hepatomegalie.

Pacientka byla v úvodu hemodynamicky stabilní, non-oligurická, klinicky výrazně hypovolemická, bez známek subrenální blokády. V průběhu hospitalizace dochází k progresi renální dysfunkce (s-kreatinin max. 360 $\mu\text{mol/l}$), k hyperkalcemií (celkový Ca 3,6 mmol/l, ionizovaný Ca 1,85 mmol/l), při nízké koncentraci imunoreaktivního parathormonu (iPTH) a 25-OH vitamínu D, s elevací aktivní formy 1,25-OH vitamínu D. Pravděpodobně v důsledku hyperkalcemie se v následujícím průběhu rozvinula akutní edematózní pankreatitida, která byla zvládnuta konzervativně. Infekční příčina se neprokázala (negativní virologie včetně viru lidské imunodeficience [HIV], herpes virů), krevní obraz a diferenciální rozpočet byly nesuspektní. Nеспецифické testy Schirmerův i Škachův byly pozitivní. Byla zahájena parenterální rehydratace, podávání bisfosfonátů. S předpokladem těžké formy Sjögrenova syndromu s orgánovým postižením byly podány pulzy metylprednisolonu, na které navazovala následná perorální terapie prednisonem v dávce 1 mg/kg. Hyperkalcemie rychle regredovala, došlo k poklesu hodnot N-katabolitů, pacientka obnovila diurézu. Xerostomie a oční postižení byly řešeny symptomaticky.

Renální biopsie ukázala chronickou tubulointersticiální nefritidu s kulatobuněčnou infiltrací v terénu lehké intersticiální fibrózy. Ojedinele byly přítomny obrovskobuněčné elementy, bez známek malignity. Glomerulární a cévní

struktury byly intaktní. Laboratorní metodou průtokové cytometrie (fluorescence-activated cell sorting, FACS) byl zjištěn nálezh monoklonální B lymfocytózy (CD19+/CD23+), bez klinických známek chronické lymfocytární leukemie – po konzultaci s hematologem to bylo interpretováno jako reaktivní změna.

Na základě kombinace klinických a laboratorních nálezů bylo onemocnění hodnoceno jako overlap syndrom Sjögrenovy choroby a sarkoidózy. Ke kortikoterapii byl zejména pro plicní postižení přidán azathioprin. V kontextu přetrvávajících dysfagií, neúmyslného úbytku hmotnosti, laboratorně prokázané hyperkalcemie a nově diagnostikovaného Sjögrenova syndromu se sarkoidózou bylo indikováno endoskopické vyšetření horní části trávicího traktu, které odhalilo ulceraci v oblasti jícnu, bez průkazu maligní etiologie či infekce (*Helicobacter pylori* negativní), velmi pravděpodobně šlo o další komplikaci plynoucí z hyperkalcemie. Vzhledem k malnutrici, minimálnímu perorálnímu příjmu a doznávající pankreatitidě byla dočasně indikována enterální výživa nazogastrickou sondou. Pa-

cientka postupně obnovila plný perorální příjem s nutriční podporou sippingem. Přechnodně byla potřeba substituce hypofosfatemie při rozvinutém refeeding syndromu. Renální funkce se postupně stabilizovaly (s-kreatinin při dimisi 95 $\mu\text{mol/l}$), hodnoty zánětlivých markerů byly nízké. Kontrolní dopplerovské ultrazvukové vyšetření levé dolní končetiny potvrdilo přetrvávající trombózu svalových větví levé dolní končetiny – pokračováno v antikoagulační terapii (přímá perorální antikoagulancia). Pacientka byla propuštěna do ambulantní péče v dobrém klinickém stavu.

Při brzké ambulantní kontrole na revmatologii pacientka udává subjektivní zlepšení celkového stavu – odeznění kloubních bolestí, normalizaci tvorby slin a zlepšení chuti k jídlu. Došlo k nárůstu tělesné hmotnosti o 4 kg. Stále přetrvává mírná únava. Byla zahájena pozvolná detrakce kortikosteroidů. Při kontrolní gastrokopii je vřed zhojen, přetrvává pouze mírná refluxní ezofagitida. Pacientka je nadále pravidelně dispenzarizována revmatologem, gastroenterologem, plicním lékařem, do stabilizace renální funkce je zatím v nefrologické péči.

KOMENTÁŘ

MUDr. Mirko Bouda

Nefrologické oddělení, I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Kazuistika popisuje zajímavý a poměrně vzácný případ koincidence dvou autoimunitních chorob – Sjögrenova syndromu a sarkoidózy. V literatuře bylo dosud popsáno 59 případů. Impulzem k podrobnému vyšetření naší nemocné byly nepřilíš specifické klinické příznaky, jedním z projevů byla renální dysfunkce s nevýrazným nálezem v močovém sedimentu a bez významnější proteinurie. Obvyklý vyšetřovací program v regionální nefrologické ambulanci prokázal přítomnost autoprotilátek svědčících pro Sjögrenův syndrom. To bylo důvodem k revmatologickému vyšetření za hospitalizace. Nemocná splňovala klasifikační kritéria (ACR-EULAR 2016) pro Sjögrenův syndrom. Progredující renální dysfunkce a především těžká hyperkalcemie si vynutily předání na specializované nefrologické oddělení.

U nemocné jsme zpočátku uvažovali o renální manifestaci Sjögrenova syndromu. Po komplexním zhodnocení klinického obrazu, výsledku biopsie ledviny a grafických vyšetření (PET/CT) jsme případ uzavřeli jako koincidence sarkoidózy a Sjögrenova syndromu. Podstatný byl především výsledek biopsie ledviny s nálezem akutní intersticiální nefritidy s dominantní kulatobuněčnou infiltrací s mnohoadernými buňkami, tedy nález kompatibilní s diagnózou sarkoidózy. PET/CT nálezy podporovaly diagnózu sarkoidózy – mikronodulární postižení plic, zvětšené mízní uzliny, splenomegalie. Hyperkalcemie byla projevem nadměrné tvorby 1,25-OH dihydrocholecalciferolu v tkáních postižených sarkoidózou. Je třeba zmínit, že s hyperkalcemií jsme se setkali prakticky u všech našich pacientů s renální manifestací sarkoidózy.

Sjögrenův syndrom je systémové autoimunitní onemocnění postihující především exokrinní žlázy, nejčastěji slinné a slz-

né. Projevy Sjögrenova syndromu se rozdělují na glandulární a extraglandulární. Sjögrenův syndrom může být primární, tedy není asociován s jinými chorobami, či sekundární – nejčastější je sdružení s revmatoidní artritidou a systémovým lupusem. K extraglandulárním projevům patří příznaky kožní (vaskulitida, Raynaudův fenomén, erythema annulare, erythema nodosum, vitiligo), muskuloskeletální (artralgie, artritidy, svalová slabost, myozitida – spíše lehčí forma, fibromyalgie), plicní (intersticiální plicní proces, cystické onemocnění plic), gastrointestinální (atrofická gastritida, celiakie, primární biliární cirhóza), hematologické (cytopenie, monoklonální gamapatie, kryoglobulinemie, non-Hodgkinovy lymfomy), časté jsou tyreopatie. Postižení ledvin při Sjögrenově syndromu má méně než 10 % nemocných. Nejčastější je intersticiální nefritida s infiltrací lymfocyty a plazmocytů. Intersticiální proces se může projevit renální dysfunkcí. Bývá přítomna také proximální či distální renální tubulární acidóza, Fanconioho syndrom, nefrokalcinóza, urolitiáza, nefrogenní diabetes insipidus. Velmi vzácné jsou glomerulonefritidy, obvykle jde o membranoproliferativní glomerulonefritidu. Literatura popisuje i další velmi vzácné se vyskytující typy glomerulárních lézí (IgA nefropatie, fokálně-segmentální glomerulonefritida).

Je málo studií zabývajících se výskytem postižení ledvin při sarkoidóze. Práce mají velmi rozdílnou metodiku, většina z nich je retrospektivních. Renální manifestace sarkoidózy je uváděna v širokém rozmezí 10–50 %. Nejčasnějšími projevy jsou hyperkalciurie a hyperkalcemie (až 50 %). V biopsii se nalezá intersticiální nefritida (10–20 %) jak bez granulomů, tak i s přítomností granulomů. Nefrokalcinóza je relativně vzácná

(5 %). Spíše raritní jsou glomerulózní léze. Intersticiální nefritidy způsobené sarkoidózou jsou obvykle (ve více než 60 %) spojeny v době manifestace s pokročilou renální dysfunkcí (CKD G4–5). Typický je normální či nevýrazný močový nález (malá proteinurie, sterilní leukocyturie). Nefrolitiáza může být někdy prvním projevem sarkoidózy. Litiáza je obvykle kalciumoxalátová, někdy s příměsí fosfátu. Hyperkalcemie a hyperkalciurie je způsobena zvýšenou aktivitou 1-alfa-hydroxylázy se současně porušenou negativní zpětnou vazbou. Hyperkalcemie vede k po-

lyurii, dehydrataci, ale také k vazokonstrikci renálních arteriol. Literatura uvádí, že sarkoidóza vede jen zřídka k terminálnímu selhání ledvin. Nejhorší prognózu mají nemocní s prokázanou nefrokalcinózou. Intersticiální nefritida při sarkoidóze je léčena nejčastěji kortikoidy, někdy v kombinaci s azathioprinem či mykofenolát mofetilem, eventuálně metotrexátem. Byli podáváni i antagonisté tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α). Důležitá je snaha o snížení kalciurie – prevence progresu nefrokalcinózy a nefrolitiázy.

LITERATURA

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, García-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjögren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:85–95.
2. Rasmussen A, Radfar L, Lewis D, et al. Previous diagnosis of Sjögren's syndrome as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1195–1201.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:321–331.
4. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:82–93.
5. Casella FJ, Allon M. The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1555–1562.
6. Lofgren S, Snellman, Lindgren AG. Renal complications in sarcoidosis; functional and biopsy studies. *Acta Med Scand* 1957; 159:295–305.
7. Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:126–132.
8. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist' perspective. *Am J Kidney Dis* 2006;48:856–870.
9. Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:98–106.
10. Singer FR, Adams JS. Abnormal calcium homeostasis in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1986;315:755–757.
11. Mahevas M, Audard V, Rousseau A, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone pulse followed by oral prednisone vs. oral prednisone alone in sarcoidosis tubulointerstitial nephritis: a randomized, open-label, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:961–968.
12. Bergner R, Löffler C. Renal sarcoidosis: approach to diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2018;4:513–520.