

XIII Nefrološka škola
Tešanj 05.10. 2018



BUBREŽNA SARKOIDOZA I NJENE MANIFESTACIJE

Snežana Unčanin

Klinički centar Univerziteta Sarajevu

Klinika za nefrologiju



Etiologija

Sarkoidoza je idiopatska multisistemska bolest granulomatoznog zapaljenja, koja najvjerojatnije nastaje kao autoimuni odgovor na poznate i nepoznate agense.

- Infektivni agensi Mycobacteria ili Propion bakterija (Lanuzzi sa sar.2007,2011) I**
- Upotreba interferona α (Menon Y 2004)**
- Kombinacija faktora spoljne sredine i genetičkih faktora (polimorfni HLA geni; butyrophyllin like /BTN2/ gen)**



Epidemiologija

- Sarkoidoza im visoku prevalenciju u sjevernoevropskim zemljama, Japanu i SAD. (Lanuzzi sa sar.2007)
- Bolest se manifestuje kod pacijenata mlađih od 50 godina(Lanuzzi sa sar.2011)
- Žene više oboljevaju od muškaraca
- Afroamerikanci oboljevaju 10x više od bijele rase.



Bubreg i sarkoidoza

Većina pacijenata sa sarkoidozom pokazuje plućnu patologiju.

Bubrežno učešće u sarkoidozi nije bez prevalencije i značaja

Bubrežne manifestacije se mogu javiti

- Uz potvrđenu dijagnozu sarkoidoze
- Inicijalna i jedina manifestacija bolesti



Bubreg i sarkoidoza

Definicija : 1

Hematurija (mikrohematurija)

Nefrolitijaza

Nefrokalcinoza

Bubrežna insuficijencija

Incidenca 1-9,75 % (James D, Mayock)

Definicija 2 : Hiperkalcemija

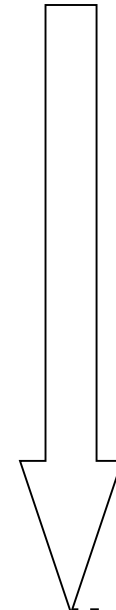
Hiperkalciurija

Incidenca 10-20% 50% ako se registruju odvojeno

Učestalost bubrega u sarkoidozi

- **Hiperkalcemija**
- **Hiperkalciurija**
- **Nefrolitijaza**
- **Nefrokalcinoza**
- **Renalna tubularna disfunkcija**
- **Granulomatozni intersticijski nefritis**
- **Glomerularna bolest**
- **Renovaskularna bolest**
- **Opstruktivna uropatija**

često



rijetko



HIPERKALCEMIJA

- Serumski Ca 2,75 mmol/L (11.0 mg /dl)
- Zastupljenost 10-20%
- Muškarci >žena
- Stariji od 40 godina
- Akutnu bubrežni insuficijenciju ABI
- Hronična bubrežna bolest- sekundarno zbog nefrokalcinoze

FIZIOLOŠKI PUT

- PTH↓
- Bubrežna 1- α hidroksilaza↓
- (proksimalne tubulrne ćelije)
↓
- 25-hidroksi vitaminD ↓
- 1,25 dihidroksi vitaminD (KALCITRIOL) ↓
- Apsorbcija Ca ↑
- Kalcitriol inhibira proliferaciju T Ly

PATOLOŠKI PUT

Ekstra renalna
granulomatозна 1- α
hidroksilaza
25-hidroksi vitaminD ↓
1,25 dihidroksi vitaminD
(KALCITRIOL)↓
Apsorbcija Ca ↑ PTH↓
Nefrolitijaza, nefrokalcinoza
, HBI
Smanjena GF,
vasokonstrikcija
af.arteriola
Tubularna nekroza, inhibicija
Na-K ATPaze
Poliurija, dehidratacija



HIPERKALCIURIJA

- **Najčešća bubrežna manifestacija koja pogađa 50% pacijenata.**
- **Izlučivane Ca urina**
- **≥300 mg/dan za muškarce i**
- **≥250 mg/dan za žene**
- **3 puta češći od hiperkalcemije ,**
- **Muški pol zastupljeniji**
- **Predisponira Ca oxalatnu nefrolitijazu**
- **Opstrukcija ili hronični pijelonefritis**



GRANULOMATOZNI INTERSTICIJSKI NEFRITIS

Nakon isključivanja abnormalnosti koje utiču na homeostazu kalcijuma, **granulomatozni tubulointersticijalni nefritis (GIN)** se javlja kao najčešća bubrežna abnormalnost kod sarkoidoze.

GRANULOMATOZNI INTERSTICIJSKI NEFRITIS

Nekazeizirajući sarkoidne granulome u bubregu su opisali prvi Garland i Thomson 1933 godine

Prvi pacijent sa bubrežnom slabošću i sa povećanim vrijednostima serumskog kreatinina izazvanog sarkoidnim GIN-om opisali su Berger i Relman 1955 godine.

GRANULOMATOZNI INTERSTICIJSKI NEFRITIS

Incidenca GIN-a:

- 20% pacijenata sa sarkoidozom pokazuje granulomatozno zapaljenje bubrega (Sheffield 1997),
- 15 - 40% (Mery 2005)

Varijabilnost incidence GIN-a može biti posljedica

:

- moguće greške uzorkovanja u detektovanju granuloma u neadekvatnim uzorcima biopsije
- razlike u indikaciji za bubrežne biopsije.

GRANULOMATOZNI INTERSTICIJSKI NEFRITIS

Najčešći klinički sindrom povezan sa sarkoidozom i GIN je hronična bubrežna bolest s opadanjem renalne funkcije

- Bubrežna disfunkcija može napredovati sa promjenljivim intenzitetom, ali može ići i do terminalne renalne insuficijencije uprkos visokim dozama kortikosteroida
- akutna bubrežna insuficijencija kao inicijalna prezentacija dobro poznata (O'Riordan et al 2001).

KLINIČKE MANIFESTACIJE GIN

Analiza urina:

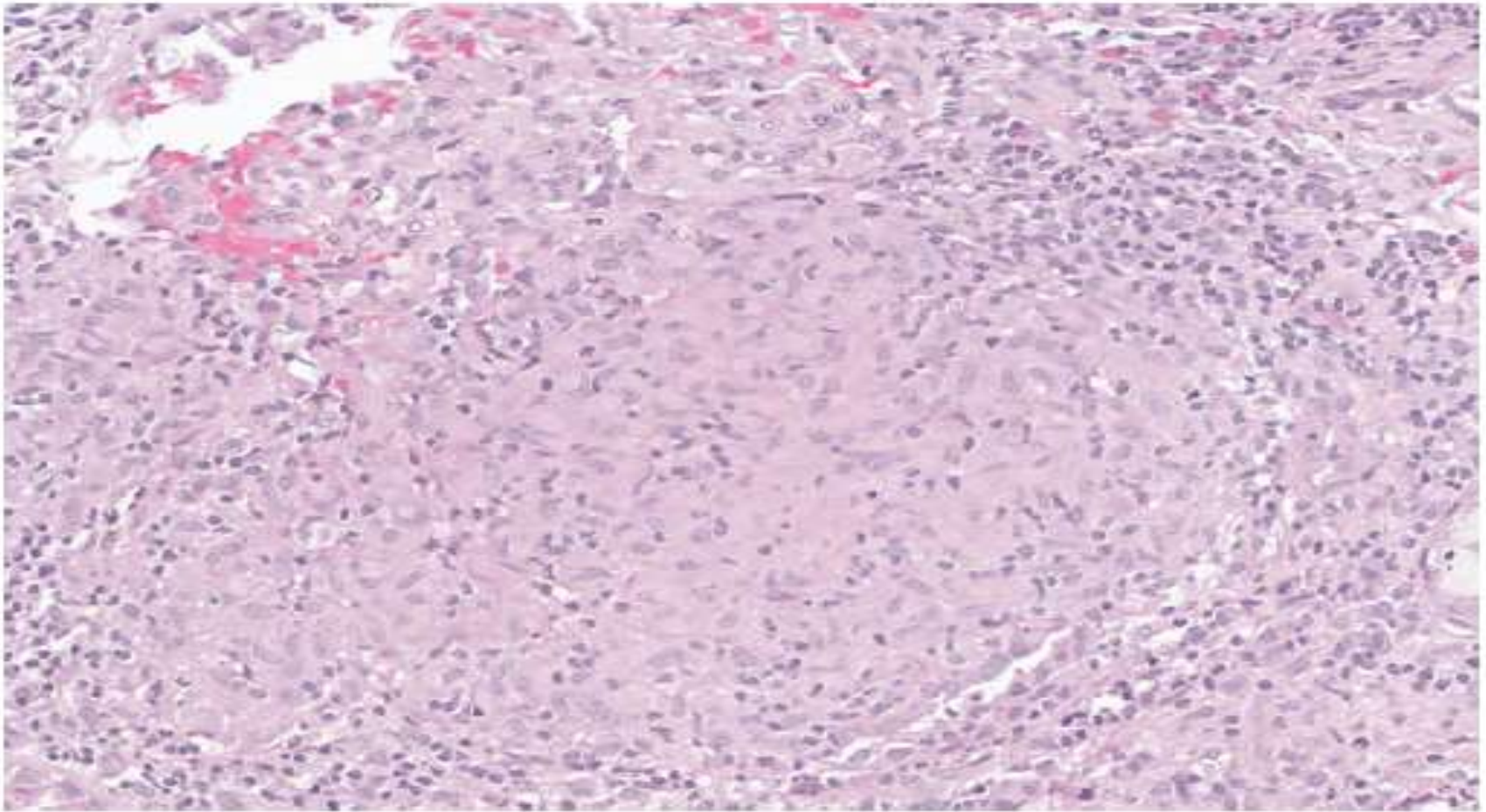
- proteinurija je ili odsutna ili blaga
- leukociti i granulocitni cilindri, rijetko makrohematuiriju.

KLINIČKE MANIFESTACIJE GIN

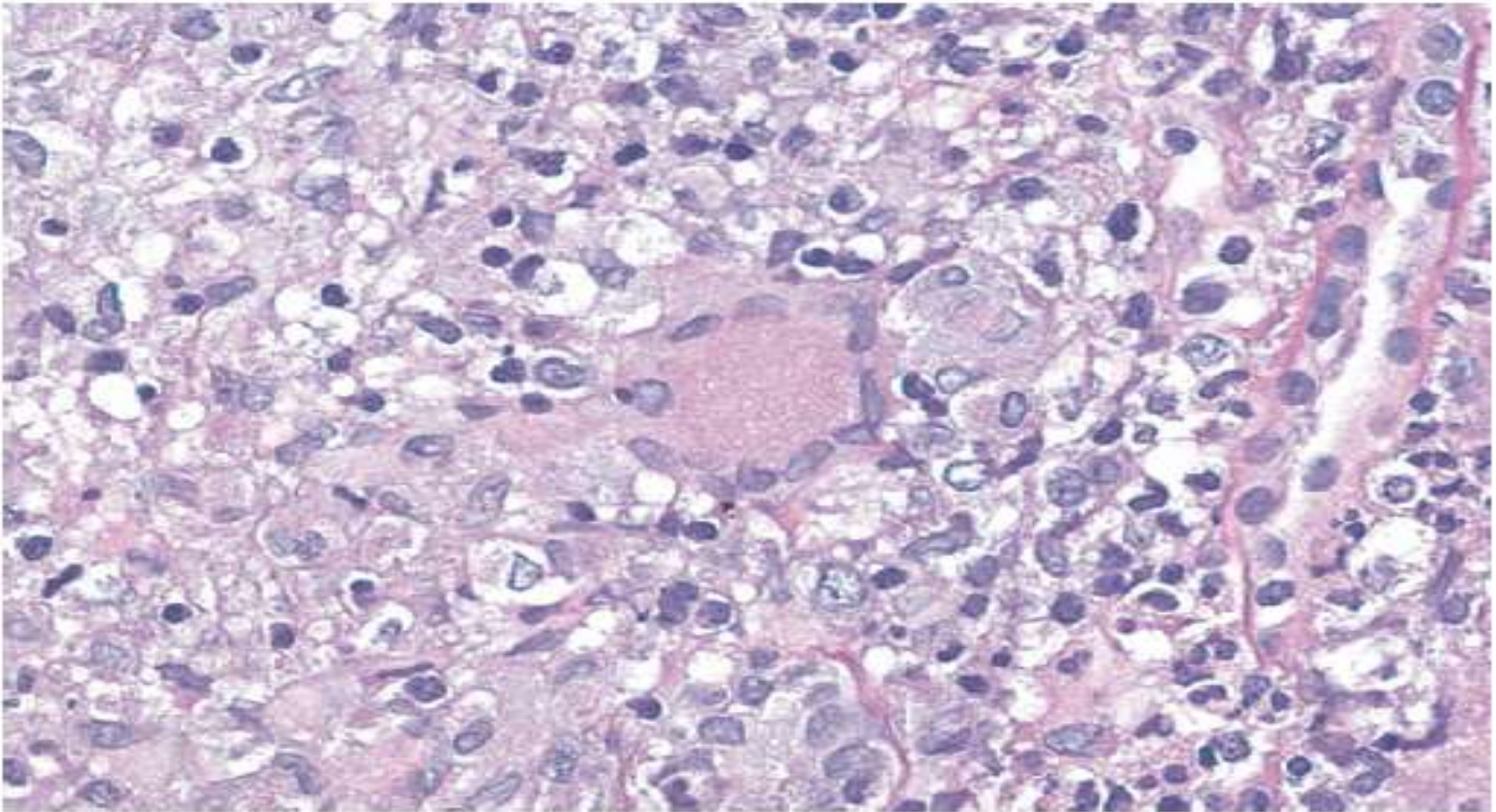
Funkcionalne tubularne abnormalnosti :50%
slučajeva sarkoidoze kada se bolest agresivno
dešava:

- bubrežna glikozurija,
- gubitak urinom natrijuma i kalijuma,
- Fanconijev sindrom,
- smanjena sposobnost koncentracije urina
- proksimalna ili distalna tubularna acidoza.

HISTOPATOLOŠKE KARAKTERISTIKE GIN



HISTOPATOLOŠKE KARAKTERISTIKE GIN





Izolovana bubrežna sarkoidoza

Izolovani GIN = lokalizovani oblik sarkoidoze

U takvim slučajevima je važno isključiti **intersticijalne nefritise druge etiologije** .

- TBC, gljivična infekcija, malignitet /limfoma/
- Alergijske reakcije na lijekove (nesteroidni antireumatici, antibiotici, diuretici)
- Reakcije stranog tijela (heroin, ateroemboli holesterola)
- Limfom
- Autoimune bolesti : Wegener, Cronova bolest
- TINU sindrom ili Dobrinov sindrom

Terapija sarkoidnog GIN-a

- Osnova liječenja sarkoidnog GIN-a su glukokortikoidi
- Početni tretman zahtijeva dnevnu dozu prednizona ili prednizolona od 1-1,5 mg/kg /dnevno.
- Terapijski odgovor često dramatičan u pogledu poboljšanja bubrežne insuficijencije.
- Funkcionalna tubularna disfunkcija poboljšava se sa progresivnim padom kreatinina u serumu



Terapija sarkoidnog GIN-a

Važno!!

- Steroidni tretman mora biti produžen i mora biti duži od 6 mjeseci.
- Nefropatija se vrlo često relapsira sa kratkoročnom terapijom
- Serijske bubrežne biopsije su pokazale regresiju granuloma u vezi sa poboljšanjem bubrežne funkcije.
- Najveći bubrežni oporavak se se dogodio u prvoj godini liječenja

Terapija sarkoidnog GIN-a

- **Drugi modalitet liječenja GIN-a, antagonistima TNF-alfa receptorora.**
- **Infliximab i adalimumab su monoklonska antitijela koja se specifično vežu i neutrališu TNF-alfa -efikasni u slučaju bubrežne sakoidoze**

Komparacija liječenja GIN u literaturi

Parameter	Joss et al		Robson et al.	O'Riordan et al.	Hannedouche et al.	Brause et al.
n	18	16 ¹	7	5	6	5
Cause	Mixed	Idiopathic/ TINU/sarcoid	Idiopathic	Isolated sarcoid	Sarcoid	Sarcoid
Age (yr)	55	56	69	48 to 71	62	61
Male gender (%)	61	56	71	60	50	60
Renal function at baseline						
Baseline CC (ml/min)	21	24	14	6	NA	NA
Baseline creatinine (µmol/L)	373	357	420	NA	566	396
Hypercalcemia	3/18	3/16	2/7	0/5	2/6	1/5
Raised serum ACE	4/17	4/15	3/7	1/5	4/4	1/5
Improved renal function	17/18	15/16	5/7	4/5	6/6	5/5
Long-term RRT	0/18	0/16	2/7	0/5	0/6	0/5
Prednisolone (%)	89	88	100	100	100	100
Mean follow-up (mo)	45	48	25	35	75	NA
Renal function at last visit						
ECC (ml/min) at end of therapy	56	53	22	20	NA	NA
Creatinine (µmol/L) at end of study	159	159	296	NA	192	225



Glomerularna bolest

Glomerularna bolest kod pacijenata sa sarkoidozom je rijetka i može postojati samostalno ili koegzistirati GIN.

Spektar glomerularnih bolesti :

- fokalnu segmentnu sklerozu,
- membranski glomerulonefritis (GN),
- mesangioproliferativni glomerulonefritis,
- IgA nefropatija ,
- bolest sa minimalnim promjenama (Šefild 1997)



Glomerularna bolest

Tačni mehanizmi glomerularne bolesti kod sarkoidoze nisu poznati.

Zbog odsustvo konzistentne glomerularne patologije i dobro opisanog etiološkog puta, vjerovalo se da je većina slučajeva slučajno udružena.

Glomerularna bolest



Abnormalnosti u humoralnom i ćelijskom imunom sistemu kod sarkoidoze doprinose razvoju tipa glomerulonefritisa sa imunim kompleksima i objašnjava zašto imunoglobulini i depoziti komplementa se najčešće primjećuju kod bubrežnih biopsija kod sarkoidoze. (Gobel et al 2001).



Renovaskularne bolesti

Renovaskularne bolesti koje su sekundarne u odnosu na sarkoidozu su izrazito rijetke i pripisane formi sekundarnih vaskulitisa.



Transplantacija bubrega

Transplantacija bubrega se može bezbjedno provesti kod pacijenata sa sarkoidozom ali se **relativno često pojavljuju recidivi bolesti** i utiču na dugoročnu prognozu funkcije grafta

Analiza recidiva pokazala je da se javljaju u prvih 18 mjeseci nakon transplantacije.