

ОБЗОРИ REVIEWS

САРКОИДОЗА И БЪБРЕК

М. Николова и А. Илиев

Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска” – София

SARCOIDOSIS AND THE KIDNEY

M. Nikolova and A. Iliev

Clinic of Nephrology, University Hospital Aleksandrovskia – Sofia

Резюме:	Саркоидозата е системно възпалително грануломатозно заболяване с не-установена етиология, което морфологично се характеризира с развитие на неказеифициращи епителоидноклетъчни грануломи в различни органи. Засяга всички тъкани и органи в човешкото тяло. Настоящият обзор представя различните типове бъбречни увреждания при саркоидоза, описвани в литературата.
Ключови думи:	саркоидоза, бъбречно засягане, гломерулонефрит, тубулоинтерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност
Адрес за кореспонденция:	<i>Д-р Милена Николова, Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска”, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София, e-mail: milena_i_dani@abv.bg</i>
Summary:	Sarcoidosis is a systemic autoimmune inflammatory disease of unknown etiology. The disease is characterized by the development of typical noncaseating epithelioid granulomas in different organs. Sarcoidosis can affect all tissues and organs in the human body. The authors discuss the different types of renal involvement in sarcoidosis.
Key words:	sarcoidosis, renal involvement, glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis, renal failure
Address for correspondence:	<i>Milena Nikolova, M. D., Clinic of Nephrology, University Hospital Aleksandrovskia, 1 G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: milena_i_dani@abv.bg</i>

ВЪВЕДЕНИЕ

Саркоидозата е системно възпалително грануломатозно заболяване с неустановена етиология [1, 9, 31]. Наречена е така, тъй като типичните за заболяването неказеифициращи грануломатозни структури наподобяват сарком. Известна е още под името болест (саркоид) на *Boeck*, болест на *Besnier-Boeck-Schaumann*, *lupus pernio*. Най-характерното органно засягане е това на вътрешните структури – двустранна хилусна лимфаденопатия, белодробни инфилтрати, белодробна фиброза. Може да засегне и кожата, очите, ставите, централната нервна система и бъбреците [1, 13]. Наблюдава се във всички възрасти, но най-често първите прояви са в млада възраст,

по-често при жени [1, 13]. По-често засяга черната раса. Описва се положителна връзка с *HLA A1*, *B8* и *DR3*, отрицателна връзка с *HLA B12* и *DR4*, както и положителна връзка на *HLA B27* с появата на белодробно засягане [13].

При над 95% от пациентите е налице белодробно засягане [1, 13], класифицирано в четири клиничко-рентгенологични стадия (табл. 1): I – хилусна/паратрахеална лимфаденопатия; II – двустранна хилусна лимфаденопатия и белодробно паренхимно ангажиране (ретикуло-нодуларни инфилтрати); III – интерстициално белодробно засягане (белодробни инфилтрати) и без хилусна лимфаденопатия; IV – авансирала белодробна фиброза.

Таблица 1. Клинико-рентгенологични стадии на белодробната саркоидоза

Стадий	Рентгенологични промени
I	Хилусна и/или паратрахеална лимфаденопатия, обикновено двустранна (при около 40% от болните) Симптом (триада) на <i>Garland</i> (симптом 1-2-3, симптом на съдържателя на заложна къща [<i>rawnbroker's symptom</i>]) – уголемени паратрахеални + хилусни лимфни възли вдясно + хилусни лимфни възли вляво
II	Лимфаденопатия + белодробно паренхимно засягане (при около 40% от болните) С напредване на паренхимните промени лимфожлезното засягане обикновено претърпява обратно развитие Около 1/3 от пациентите с аденопатия впоследствие развиват и белодробни промени
III	Само паренхимно белодробно засягане без хилусна лимфаденопатия (около 30% от болните): – Ретикуло-нодуларно – Ацинарно – Големи интрапаренхимни нодули Лимфаденопатия или не се развива на фона на паренхимното белодробно засягане, или претърпява обратно развитие
IV	Авансирала белодробна фиброза с оформяне на: – Дифузна фиброза – Бял дроб тип „пчелна пита“ – Белодробни кисти

В литературата се обсъжда ролята на някои бактерии в развитието на заболяването, вкл. микобактерии, микоплазми, пропионабактерии [1, 13]. Предполага се, че за прогресията на болестта значение имат някои промени в CD4+ Т-клетките, както и интерлевкини (IL) 2 и 12 (свързано с пролиферацията и активацията на Т-клетките), IL-6 и IL-8, IL-15 (който се произвежда от макрофагите, стимулира Т- и В-лимфоцитите и може да стимулира продукцията на CD4+ Т-клетки). Описва се повишено освобождаване на IL-4 (който от своя страна повишава продукцията на матриксни протеини), IL-5 и IL-13 (стимулиращи синтеза на IgE) и на някои хемотаксини. При някои пациенти със саркоидоза се наблюдават и промени в дендритните клетки. При около 10% от болните се развива *CVID* (*common variable immunodeficiency*) [13].

Клинично значимо бъбречно засягане се развива при неголяма част от пациентите и се свързва с появата на: промени в калциево-фосфорната обмяна (хиперкалциемия със или без хиперкалциурия) във връзка с повишен синтез на 1,25-дихидрокси витамин D от макрофагеалните грануломи (поради повишена макрофагеална експресия на 1-алфа-хидроксилаза); свързана с хиперкалциемията/хиперкалциурията нефролитиаза и/или нефрокалциноза; остър и хроничен интерстициален нефрит със или без формиране на грануломи в бъбречната тъкан; гломерулно засягане; обструктивна нефропатия и др. При пациентите със саркоидоза с бъбречно засягане е възможно развитие на остра бъбречна недостатъчност при високостепенна хиперкалциемия с повръщане и дехидратация, при обструктивна уропатия и др., както и на хронична бъбречна недостатъчност на фона на не-

фрокалциноза, гломерулни, тубулоинтерстициални, съдови промени и/или нефролитиаза с рецидивиращи уроинфекции [1, 6, 9-11, 13-15, 17, 19-22, 24-28, 31-39] (табл. 2).

Таблица 2. Бъбречно засягане при саркоидоза

Свързано с промени в калциево-фосфорната обмяна – Нефролитиаза – Нефрокалциноза
Обструктивна нефропатия – Нефролитиаза – Ретроперитонеална лимфаденопатия – Ретроперитонеална фиброза (вторична) – Ангажиране на уретерите от грануломатозното възпаление
Тубулоинтерстициален нефрит – Грануломатозен – Свързан със съпътстващата хиперкалциемия и хиперкалциурия
Гломерулно засягане – IgA ГН – Мембранозен ГН – Мезангиокапилярен ГН – Мезангиопролиферативен ГН – Полулуноен ГН – ANCA асоцииран ГН – Огнищна и сегментна гломерулосклероза – Други
Бъбречна недостатъчност – Остра – Хронична
Съчетание с урогенитални тумори – Папиларен аденокарцином на бъбрека – Хипернефром – Преходноклетъчен карцином на легенчето и на пикочния мехур – Други

В литературата се описват случаи и на едновременно наличие на бъбречни увреждания при саркоидоза и на урогенитални тумори, вкл. папиларен аденокарцином на бъбрека, хипернефром, преходноклетъчен карцином на легенчето и на пикочния мехур [13]. Тази асоциация би могла да се дължи и на имunosупресивното лечение или да се касае за случайно съчетание на саркоидоза с неоплазма, но не бива да се забравя възможността за едновременно развитие на саркоидоза и неоплазми [13]. Описват се и случаи на остра бъбречна недостатъчност [10]. Макар и рядко, описаните бъбречни увреждания могат да доведат до терминална бъбречна недостатъчност с необходимост от извънбъбречно почистване на кръвта.

Честотата на бъбречните увреждания при саркоидоза не е известна [5-7, 35]. При системно и насочено търсене на тези усложнения (вкл. хистологично верифициране и/или прогресивно спадане на бъбречната функция при липса на бъбречна биопсия) такова се доказва при до 35-50% от пациентите [35]. По литературни данни нефрокалциноза се открива при около 5% от болните със саркоидоза [6], нефролитиоза – при 1-14% [22, 25, 31, 34], грануломатозен интерстициален нефрит – при около 20% (като невинаги се доказва ограничаване на бъбречната функция) [25]. Честотата на нефролитиозата при тези пациенти е неизвестна, редки са случаите на гломерулно засягане и на обструктивна уропатия. Възможна е едновременна поява на повече от един тип бъбречно засягане [11, 13, 35]. Рядко се развива терминална бъбречна недостатъчност, но при немалка част от болните със саркоидоза с бъбречно ангажиране е налице различно изразено ограничаване на бъбречната функция (в едно проучване [28] – при 30/46 пациенти с грануломатозен интерстициален нефрит и саркоидоза). Особено важно при лечението на бъбречните увреждания при саркоидоза е повлияването на активността на основното заболяване, както и насочено търсене на усложнения от страна на други екстраторакални органи поради опасност от сериозна инвалидизация и смърт, вкл. очни увреждания и засягане на сърцето, черния дроб и централната нервна система.

НАРУШЕНИЯ В КАЛЦИЕВО-ФОСФОРНАТА ОБМЯНА, НЕФРОЛИТИОЗА И НЕФРОКАЛЦИНОЗА

Както беше споменато, нефрокалциноза и нефролитиоза се развиват при малък процент от пациентите със саркоидоза. Във връзка с повишения синтез на 1,25-дихидрокси витамин D на фона на повишена активност на макрофагеал-

ната 1-алфа-хидроксилаза [11, 13, 35], при около половината от болните е налице повишена гастроинтестинална резорбция на калций [31], при около 40% е налице хиперкалциурия [9, 31], а при 2-20% – хиперкалциемия [9, 17, 26, 31, 33, 35]. Нефрокалцинозата и нефролитиозата могат да бъдат и първа проява на саркоидозата. Конкретните обикновено са калциеви оксалати, по-рядко смесени или калциево-фосфатни [13, 35]. При пациентите с нефрокалциноза нерядко състоянието се открива случайно – при ехографски преглед по друг повод, вкл. при профилактични изследвания или по повод изследвания в насока неясна или новооткрита бъбречна недостатъчност. При тях е възможна появата и на полиурия във връзка с намален отговор на бъбрека към вазопресин при хиперкалциурия [23]. В тези случаи трябва да се диференцира реналният инсипиден диабет от централен, обусловен от засягане на хипоталамо-хипофизната област при саркоидоза. Лечението на нефролитиозата е свързано, от една страна, с лечение на основното заболяване и потискане на повишения макрофагеален синтез на 1,25-дихидрокси витамин D (с глюкокортикостероиди и антималярици), а от друга страна – с лечение на нефролитиозните кризи и уроинфекциите. При нефрокалциноза от голямо значение е противовъзпалителното лечение с глюкокортикостероиди с оглед намаляване на макрофагеалната експресия на 1-алфа-хидроксилазата и на понататъшното отлагане на калций в бъбречната тъкан във връзка с повишения ендогенен синтез на 1,25-дихидрокси витамин D.

ИНТЕРСТИЦИАЛЕН НЕФРИТ

Развитието на грануломатозен интерстициален нефрит при саркоидоза е свързано с появата на типичните за заболяването неказеифициращи грануломи в бъбречния интерстициум и перивазално, тубулни увреждания и интерстициална фиброза [11, 13, 35]. Наблюдава се и развитие на интерстициален нефрит без формиране на грануломи, във връзка с хиперкалциемията и хиперкалциурията при тези пациенти [13, 35]. Описва се при болни с дългогодишна саркоидоза [28]. Обикновено са налице и белодробни промени, вкл. интерстициално белодробно ангажиране и торакална лимфаденопатия, както и системни (конституционални) симптоми – лесна уморяемост, загуба на тегло, субфебрилитет [28]. Обикновено уринната находка не е специфична: стерилна левкоцитурия и нискостепенна протеинурия, глюкозурия, хиперкалциурия, а нерядко се доказва и различно по сте-

пен ограничаване на бъбречната функция [13, 35]. Състоянието трябва да се диференцира от реакция към медикаменти и токсини, туберкулоза и други микобактериални инфекции, бруцелоза, хистоплазмоза, лепра, грануломатоза на *Wegener*, болест на *Crohn* с бъбречно засягане, тубулоинтерстициален нефрит с увеит (т.нар. *TINU* синдром) и др. грануломатози и трябва активно да се търси друго органно засягане, характерно за саркоидозата, особено белодробно [1, 2, 8, 11, 13, 18, 35]. Възможно е бъбречното засягане да бъде първа проява на болестта и впоследствие да се развият типичните за саркоидозата интраторакални промени [36].

Лечението на тубулоинтерстициалното засягане при саркоидоза е свързано с приложение на глюкокортикостероиди, а при липса на ефект и/или недобра поносимост – антималярици и цитотоксични средства (азатиоприн, метотрексат). Има съобщения и за приложение на антагонисти на тумор-некротичен фактор-алфа.

ОБСТРУКТИВНА УРОПАТИЯ

При тези пациенти се наблюдава обструкция на уретерите и рецидивиращи уроинфекции с прогресивно влошаване на бъбречната функция. Уретералната обструкция може да се дължи на [12-14, 16, 30, 35]: двустранна ретроперитонеална лимфаденопатия, вторична ретроперитонеална фиброза (със или без засягане и на бъбречните съдове от „саркоиден“ ангиит и реновазална артериална хипертония), обструкция от конкременти, ангажиране на уретералната стена от неказеифициращи епителоидноклетъчни грануломи. С изключение на обструкцията от нефролитиаза, останалите типове обструктивна уропатия вследствие разрастване на саркоидни грануломи в ретроперитонеалното пространство (лимфаденопатия, фиброза, директно ангажиране на уретерите) са чувствителни на глюкокортикостероидно и цитотоксично лечение. От особено значение е навременната уретерална дезобструкция, вкл. интервенционална (имплантиране на *Double-J* уретерални стентове, либерация на уретерите със или без последващо перитонеализиране и др.), и профилактиката и лечението на уроинфекциите.

ГЛОМЕРУЛНО ЗАСЯГАНЕ

При пациентите със саркоидоза се описват различни типове гломерулонефрит (ГН), вкл. IgA, мезангиопролиферативен, огнищна и сегментна гломерулосклероза, мембранозен, мезангио-капилярен, полулунен (вкл. ANCA асоци-

ран), със или без формиране на саркоидни грануломи в гломерулните структури и/или отлагане на калций-съдържаща материя в гломерулите [4, 11, 13, 15, 19, 35, 39]. ГН могат да останат неразпознати поради липсата на субективни оплаквания, или да се проявят клинично с нефрозен и/или нефритен синдром, безсимптомна протеинурия и/или еритроцитурия, артериална хипертония и/или азотна задръжка. Описва се и съчетание на саркоидоза с грануломатоза на *Wegener*. Лечението на описаните ГН до голяма степен съвпада с това на основното заболяване – глюкокортикостероиди в комбинация с цитотоксични агенти (вкл. азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат).

Във връзка с лечението на бъбречните увреждания при саркоидоза трябва да се подчертае, че заболяването не е противопоказание за бъбречна трансплантация [3, 13, 29]. В литературата се описват случаи на успешна трансплантация на бъбрек, черен дроб, сърце, бял дроб и сърце-бял дроб при пациенти с това заболяване, като преживяемостта и честотата на усложненията са съпоставими с тези в общата популация трансплантирани [3, 13, 29, 35]. След трансплантация на бял дроб са възможни рецидиви на заболяването в присадката. В литературата се описва развитие на саркоидоза в присадения бъбрек при пациент с IgA ГН, както и рецидив на саркоидни грануломи в бъбрека след успешна трансплантация [3, 13, 29, 35]. Относително високата честота на рецидивите на саркоидоза в трансплантирания бъбрек налага активно проследяване на пациента и при необходимост – агресивно лечение. Кортикостероидното и имunosупресивното лечение обикновено водят до потискане на активността на основното заболяване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркоидозата е системна грануломатозна болест с неясна етиология, характеризираща се с неказеифициращи епителоидноклетъчни грануломи в различни органи и тъкани. Най-често ангажира белите дробове, лимфо-жлезните структури, централната нервна система, очите, кожата и ставите, но може да засегне и други органи – слезка, черен дроб и бъбреци. Бъбречните увреждания при тези пациенти могат да бъдат първични – поява на неказеифициращи грануломи в бъбречната тъкан, или свързани с придружаващите нарушения в калциево-фосфорната обмяна (повишен синтез на 1,25-дихидрокси витамин D, хиперкалциемия, хиперкалциурия и последваща нефрокалциноза и/или неф-

ролитиаза). Описва се развитие на гломерулни промени и на тубулоинтерстициален нефрит (със или без грануломатозни лезии), както и на обструктивна уropатия вследствие ангажиране на ретроперитонеалните лимфни възли, ретроперитонеална фиброза или нефролитиаза, на остра и хронична бъбречна недостатъчност. Възможно е съчетание с неоплазми на урогениталния тракт. Лечението на гломерулните и тубулоинтерстициалните лезии до голяма степен съвпада с това на основното заболяване – глюкокортикостероиди със или без цитотоксични средства. При болните със саркоидоза болестта не е противопоказание за бъбречна трансплантация, но не трябва да се забравя високият риск от рецидив на гломерулните и тубулоинтерстициалните промени в присадката. След трансплантацията е необходим постоянен контрол на активността на основното заболяване в жизненоважните органи – сърце, бели дробове и централна нервна система.

Библиография

- Иванов, Ст. Саркоидоза и други белодробни грануломатози. С., Самиздат, 2000.
- Adams, A. L. et W. J. Cook. Granulomatous interstitial nephritis secondary to histoplasmosis. – *Am. J. Kidney Dis.*, **50**, 2007, 681.
- Aouizerate, J. et al. Renal transplantation in patients with sarcoidosis: a French multicenter study. – *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **5**, 2010, 2101.
- Auinger, M. et al. Normocalcaemic hepatorenal sarcoidosis with crescentic glomerulonephritis. – *Nephrol. Dial. Transplant.*, **12**, 1997, 1474.
- Berger, K. W. et A. S. Relman. Renal impairment due to sarcoid infiltration of the kidney; report of a case proved by renal biopsies before and after treatment with cortisone. – *N. Engl. J. Med.*, **252**, 1955, 44.
- Bergner, R. et al. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. – *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, **20**, 2003, 126.
- Berliner, A. R., M. Haas et M. J. Choi. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. – *Am. J. Kidney Dis.*, **48**, 2006, 856.
- Bijol, V. et al. Granulomatous interstitial nephritis: a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. – *Int. J. Surg. Pathol.*, **14**, 2006, 57.
- Casella, F. J. et M. Allon. The kidney in sarcoidosis. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **3**, 1993, 1555.
- Dahl, K. et al. A 56-year-old woman with sarcoidosis and acute renal failure. – *Kidney Int.*, **74**, 2008, 817.
- Eknayan, G. Renal involvement in sarcoidosis. – In: *Atlas of disease of the kidney*. R. W. Schrier (Ed.). <http://www.kidneyatlas.org/>
- Fraioli, P. et al. Retroperitoneal involvement in sarcoidosis. – *Sarcoidosis*, **7**, 1990, 101.
- Gobel, U. et al. The protean face of renal sarcoidosis. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **12**, 2001, 616-623.
- Godin, M. et al. Sarcoidosis. Retroperitoneal fibrosis, renal arterial involvement, and unilateral focal glomerulosclerosis. – *Arch. Intern. Med.*, **140**, 1980, 1240.
- Goldszter, R. C., E. G. Galvanek et J. M. Lazarus. Glomerulonephritis in a patient with sarcoidosis. Report of a case and review of the literature. – *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **105**, 1981, 478.
- Godin, M. et al. Sarcoidosis retroperitoneal fibrosis, renal arterial involvement and unilateral focal glomerulosclerosis. – *Arch. Intern. Med.*, **140**, 1980, 1240-1242.
- Hoffbrand, B. I. The kidney in sarcoidosis. – In: *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. D. G. James. (Ed.), New York, Marcel Dekker, 1994, 335.
- Javaud, N. et al. Renal granulomatosis: a retrospective study of 40 cases and review of the literature. – *Medicine (Baltimore)*, **86**, 2007, 170.
- Jones, B. et J. Fowler. Membranous nephropathy associated with sarcoidosis. Response to prednisolone. – *Nephron*, **52**, 1989, 101.
- Joss, N. et al. Granulomatous interstitial nephritis. – *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**, 2007, 22.
- Korzets, Z. et al. Acute renal failure due to sarcoid granulomatous infiltration of the renal parenchyma. – *Am. J. Kidney Dis.*, **6**, 1985, 250.
- Lebacqz, E., V. Desmet et H. Verhaegen. Renal involvement in sarcoidosis. – *Postgrad. Med. J.*, **46**, 1970, 526.
- Levi, M., L. Peterson et T. Berl. Mechanism of concentrating defect in hypercalcemia. Role of polydipsia and prostaglandins. – *Kidney Int.*, **23**, 1983, 489.
- Lofgren, S., B. Snelman et A. G. Lindgren. Renal complications in sarcoidosis; functional and biopsy studies. – *Acta Med. Scand.*, **159**, 1957, 295.
- Longscope, W. T. et D. G. Freidman. A study of sarcoidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. – *Medicine (Baltimore)*, **31**, 1952, 1.
- Lower, E. Renal sarcoidosis. – In: *Sarcoidosis*. R. Baughman. (Ed.), New York, Taylor & Francis, 2006, 651.
- MacSearraigh, E. T. et al. Sarcoidosis with renal involvement. – *Postgrad. Med. J.*, **54**, 1978, 528.
- Mahévas, M. et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. – *Medicine (Baltimore)*, **88**, 2009, 98.
- Mann, D. M. et al. Sarcoidosis within a renal allograft: a case report and review of the literature. – *Transplant. Proc.*, **45**, 2013, 838.
- Mariano, R. T. et S. K. Sussman. Sarcoidosis of the ureter. – *A. J. R. Am. J. Roentgenol.*, **171**, 1998, 1431.
- Muther, R. S., D. A. McCarron et W. M. Bennett. Renal manifestations of sarcoidosis. – *Arch. Intern. Med.*, **141**, 1981, 643.
- O'Riordan, E. et al. Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis: review of five cases at one center. – *Clin. Nephrol.*, **55**, 2001, 297.
- Rizzato, G. Calcium Metabolism. – In: *Sarcoidosis*. R. Baughman. (Ed.), New York, Taylor & Francis, 2006, 635.
- Rizzato, G. Sarcoidosis in Italy. – *Sarcoidosis*, **9**, 1992, Suppl. 1, 145.
- Rizzato, G. et G. Choukroun. Renal disease in sarcoidosis. <http://www.uptodate.com/contents/renal-disease-in-sarcoidosis>.
- Robson, M. G. et al. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. – *Nephrol. Dial. Transplant.*, **18**, 2003, 280.
- Singer, D. R. et D. J. Evans. Renal impairment in sarcoidosis: granulomatous nephritis as an isolated cause (two case reports and review of the literature). – *Clin. Nephrol.*, **26**, 1986, 250.
- Singer, F. R. et J. S. Adams. Abnormal calcium homeostasis in sarcoidosis. – *N. Engl. J. Med.*, **315**, 1986, 755.
- Van Uum, S. H. et al. A 58-year-old man with sarcoidosis complicated by focal crescentic glomerulonephritis. – *Nephrol. Dial. Transplant.*, **12**, 1997, 2703.

Постъпил за печат на 2 юни 2014 г.