



Nadir Bir Proteinüri Nedeni: İzole Böbrek ve Kas Tutulumu Olan Sarkoidoz

A Rare Cause of Proteinuria: Sarcoidosis with Isolated Kidney and Muscle Involvement

Yelda DELİGÖZ BİLDACI¹, Filiz YILDIRIM¹, Özcan UZUN¹, Serpil Müge DEĞER¹, Sülen SARIOĞLU², Caner ÇAVDAR¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf: Deligöz Bildacı Y, Yıldırım F, Uzun Ö, Değer SM, Sarioğlu S, Çavdar C. A Rare Cause of Proteinuria: Sarcoidosis with Isolated Kidney and Muscle Involvement. Forbes J Med 2023;4(3):346-9

ÖZ

Sarkoidoz, non-kazeifiye granülomlarla seyreden başvuru anında toraks görüntülemesinde lenfadenomegali, akciğer tutulumu, göz veya cilt tutulumu olan multisistemik bir hastalıktır. Sarkoidozda izole böbrek ve kas tutulumu nadirdir. Yazımızda, akciğer tutulumu olmadan izole böbrek ve kas tutulumuyla tanı alan bir olgu sunulacaktır. Bilinen hipertansiyon ve diyabetes mellitus öyküsü olmayan hastanın yapılan tetkiklerinde kreatinin yüksekliği, 24 saatlik idrarda proteinüri ve hiperkalsemi nedeniyle yapılan böbrek biyopsisinde böbrekte granülom saptandı. Hastanın kas ağrılarının da olması nedeniyle yapılan kas biyopsisinde de granülomla uyumlu görünüm saptandı. Anjiyotensin dönüştürücü enzim yüksekliği olan hastanın yapılan toraks ve batin görüntülemesinde anlamlı patoloji tespit edilmeyen, böbrek ve kas dokusundaki granülomları için enfeksiyöz patoloji tespit edilmeyen hasta ekstrapulmoner sarkoidoz tanısı konarak metil prednizolon tedavisi başlanmıştır. Tedavi sonrası konstitüsyonel semptomları gerileyen ve takibinde laboratuvar parametreleri normal aralığa gerileyen hastanın tedavisine devam edilmektedir. Sarkoidoz tanısı; ön planda akciğer tutulumuyla kendini göstermekle beraber nadiren de akciğer dışı bulgularla kendini gösterebilir. Bu noktada yapılan doku biyopsileri önemli yol göstericidir.

Anahtar Kelimeler: Proteinüri, interstisyel nefrit, sarkoidoz

ABSTRACT

Sarcoidosis is a multisystemic disease with non-caseating granulomas presenting with lymphadenomegaly, lung involvement, eye disorders, and/or skin involvement. Kidney and muscle involvement alone is rare in sarcoidosis. Our article presents a case diagnosed with isolated kidney and muscle involvement without lung involvement. Patient with no known history of hypertension or diabetes mellitus, granuloma was detected in the kidney biopsy performed due to elevated creatinine and 24-hour urine proteinuria levels with accompanying hypercalcemia. Due to the patient's severe muscle pain, the biopsy was also found to be compatible with granuloma. In the thorax and abdomen imaging of the patient with elevated angiotensin converting enzyme, no significant pathology was detected, including an infectious etiology. The patient was diagnosed with extrapulmonary sarcoidosis, and methylprednisolone treatment was started. Patients' symptoms, as well as laboratory parameters, regressed following the aforementioned treatment. Although sarcoidosis presents primarily with pulmonary involvement, it may rarely present with extrapulmonary findings. At this point, tissue biopsies can lead an important way to correct diagnosis.

Keywords: Proteinuria, interstitial nephritis, sarcoidosis

Geliş/Received: 02.05.2023

Kabul/Accepted: 07.06.2023

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Yelda DELİGÖZ BİLDACI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 533 636 46 33

✉ yeldadeligoz@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9888-995X



GİRİŞ

Sarkoidoz non-kazeifiye granülomlarla seyreden öncelikle akciğer olmak üzere çoklu organ tutulumu yapan multisistemik bir hastalıktır. Hastalık en çok 20-39 yaş arası görülürken kadınlarda erkeklere göre %30 daha sık görülmektedir.^{1,2} Türkiye'deki tahmini insidansı 4/100.000 düzeyindedir.³ Sarkoidoz tanısı alan çoğu hastada başvuru anında toraks görüntülemesinde lenfadenomegali, akciğer tutulumu, göz veya cilt tutulumu mevcuttur. Sarkoidozda böbrek tutulumu nadirdir. Çoğunlukla hiperkalsemiye sekonder taş hastalığı veya granülatöz interstisyel nefrit olarak kendini gösterir. Nadir olarak da testiste kitle, renal kitle veya pozitron emisyon tomografi (PET) pozitif tutulum gösteren lenfadenopati gibi maligniteyi düşündüren kitlelerle ortaya çıkabilmektedir.²

Sarkoidozda kas tutulumu ise %1 ihtimalle semptomatik olabilen çoğunlukla sistemik sarkoidoza eşlik eden bir durumdur. Kas dokusunda da non-kazeifiye granülomlar halinde kendini gösteren hastalıkta bazen granülomların komşu kas dokusuna basısına bağlı kas liflerinde hasar ve dejenerasyon tespit edilebilir.⁴

Bu çalışmamızda akciğer tutulumu olmadan renal ve kas tutulumu ile kendini gösteren bir ekstrapulmoner sarkoidoz olgusu sunulacaktır.

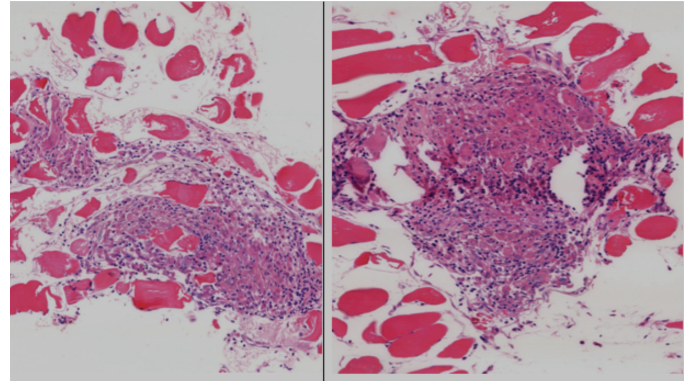
OLGU SUNUMU

Olgu sunumu yazımı öncesinde hastadan bilgilendirilmiş onam formu temin edilmiştir. Olgumuz 64 yaşında erkek, bilinen hipertansiyon ve diabetes mellitus öyküsü olmayan hasta yaklaşık iki yıldır huzursuz bacak sendromu nedeniyle pramipeksol ve sertralin kullanım öyküsü mevcuttu. Son 1 yıldır bilateral omuz, kol ve bacak kaslarında ve eklemlerinde gezici ağrı olması nedeniyle nedeniyle dış merkeze başvuran hasta eklem yerlerinde şişlik, kızarıklık veya ısı artışı olmadığını belirtti. Hastanın bu şikayetlerle yapılan tetkiklerinde glukoz: 72 mg/dL, kan üre azotu: 30,4 mg/dL (8-23 mg/dL), kreatinin: 1,57 mg/dL (0,9-1,3 mg/dL), total protein: 7,3 g/dL (6-8,3 g/dL), albümin: 3,13 g/dL (3,5-5,2 g/dL), düzeltilmiş kalsiyum: 11,51 mg/dL (8,8-10,6 mg/dL) diğer elektrolitleri normal aralıkta ve C-reaktif protein: 70,9 mg/L saptandı. Tam idrar tetkikinde proteinüri 1 + saptanırken hematüri ve piyüri saptandı. Yirmi dört saatlik idrarda 1,2 gr/gün proteinüri (0-150 mg/gün), 621 mg/gün kalsiyum atılımı (100-300 mg/gün) tespit edildi. Hiperkalsemi tespit edilmesi üzerine yapılan tetkiklerinde parathormon 6,3 pg/mL (14-72 pg/mL), 25 OH vitamin D: 8,09 ng/mL (30-100 ng/mL) ve serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi: 276 U/L (13,3-63,9) saptandı. ANA ve ANCA profili negatif gelen hastanın serum kompleman düzeyleri referans aralıklarında tespit edildi. Çekilen toraks tomografisinde bilateral akciğerde

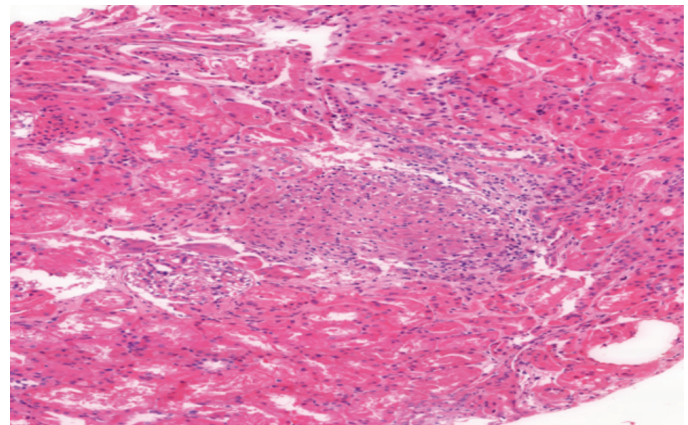
intertisyel akciğer hastalığı ile uyumlu bulgular olduğu rapor edildi. Göğüs hastalıkları hasta değerlendirme toplantısında değerlendirilen hastanın çekilen tomografide lenfadenopatilerinin olmaması nedeniyle belirtilen interstisyel tutulumun sarkoidoz ile ilişkilendirilemeyeceği belirtildi. Yapılan abdomen ultrasonografide koledokun 10 mm olması dışında patoloji olmaması üzerine batin manyetik rezonans görüntülemesi çekildi. Hastada batin içi patoloji olmadığı belirtildi. Nedeni bilinmeyen kreatinin yüksekliği, 24 saatlik idrarda proteinüri, hiperkalsemi ve ACE yüksekliği tespit edilen hastaya renal biyopsi yapıldı.

Biyopsi sonucu nekrotizan olmayan granülatöz yangı, interstisyel granülatöz nefrit olarak rapor edildi (Şekil 1). Kas ağrıları olan hastanın yapılan kas biyopsisinde de böbrek biyopsisine benzer granülomlar saptandığı belirtildi (Şekil 2).

Granülatöz hastalıkların tespit edilmesi açısından gönderilen brusella, toksoplazma, leishmania, rubella ve treponema pallidum testleri negatif saptandı. İdrarda bakılan aside rezistan bakteri üç kez ardarda negatif saptandı. PPD testi 6 mm endurasyon ile, quantiferon tüberküloz altın testi negatif olarak sonuçlandı. Serum IgG düzeyi yüksek olduğu görüldü. ENA profili testi negatif saptandı. Sitomegalovirüs ve Ebstein-Barr virüs DNA testleri negatif saptandı. PET'de periferik lenfadenomegali



Şekil 1. Böbrek biyopsisinde granülom görünümü



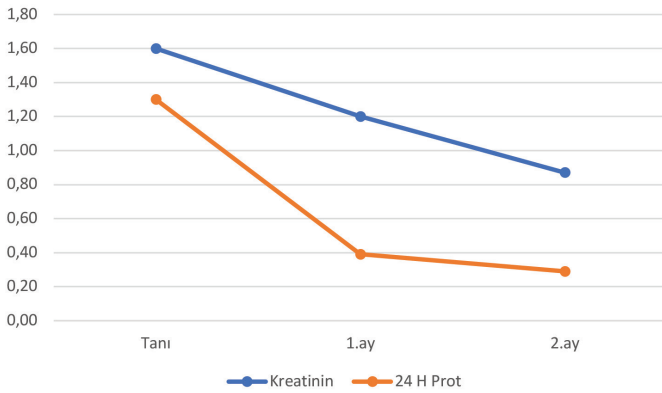
Şekil 2. Kas biyopsisinde granülom görünümü

ve/veya tutulum saptanmadı. Hasta yalnızca böbrek ve kas tutulumlu sarkoidoz olarak kabul edildi ve hastaya 1 mg/kg dozunda metil prednizolon tedavisi başlandı. Hastanın poliklinik kontrolünde, yaygın vücut ağrısı şikayetine gerilediği gözlemlendi, serum kreatinin, C-reaktif protein ve serum ACE düzeyinin normal aralığa döndüğü gözlemlendi (Grafik 1 ve 2).

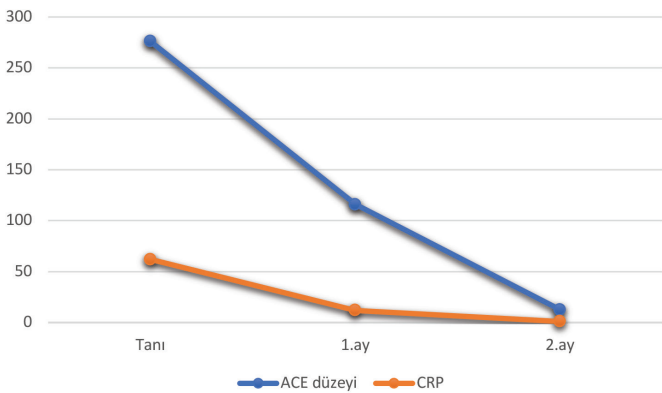
TARTIŞMA

Sarkoidoz tanısı; doku biyopsisinde non-kazeifiye granülomların görülmesiyle konulan nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Klinik bulguları hastalığın süresi, tutulan organa ve granümatöz durumun aktivitesine göre değişmektedir.⁵

Akciğer en sık tutulan organ olmakla beraber hastaların yarısı asemptomatiktir. Bilateral hiler LAP karakteristik bulgu olarak tanımlanır ve genellikle paratrakeal LAP eşlik etmektedir.⁶ Bizim olgumuzda akciğer tomografisinde tipik sarkoidoz tutulumuna rastlanmamıştır.



Grafik 1. Tanı anından 2 aylık tedavi sürecindeki kreatinin ve 24 saatlik idrarda proteinüri değerlerinin değişimi



Grafik 2. Tanı anından 2 aylık tedavi sürecindeki ACE düzeyi ve CRP değerlerinin değişimi

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, CRP: C-reaktif protein

Serum ACE düzeyi hastaların %80'inde yüksek olabildiği gösterilmiştir.⁷ Farklı oranlarda yükselişler çoğunlukla tespit edildiği andaki hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilmektedir. Semptomatik olan hastamızın da serum ACE düzeyinin yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Hiperkalsemi; sarkoidoz hastalarının %10-17'sinde olmakla beraber eşlik eden d vitamini düzey değişikliği ve parathormon düşüklüğü olur. Parathormon düşüklüğü de olgulardaki hiperkalsiürinin nedeni olarak gösterilmektedir.⁸ Hiperkalsemi afferent arteriolde vazokonstriksiyona neden olarak glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olur. Ayrıca sodyum potasyum ATPaz inhibe ederek idrarda sodyum kaybına; poliüri ve dehidratasyona neden olur. Akut durumda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri geri dönüşümlü olmakla beraber uzun dönemde fibrozis gelişmesi halinde hasar kalıcı olacaktır.^{9,10} Bizim olgumuzda tedavinin birinci ayında bakılan tetkiklerinde hiperkalseminin düzeldiği ve kreatinin değerinin normal aralığa gerilediğini gözlemledik. Bu noktada hastalığın başında tanı konulduğunu, akut dönemde tedavi verildiğini söyleyebiliriz.

Literatürde nefrolitiasis durumunun sarkoidoz tanısı alan hastaların %3-14'ünde görülebildiği belirtilmektedir; ancak olgumuzda yapılan batın görüntülemelerinde nefrolitiasis tespit edilememiştir. Bu durum olgunun erken dönemde tanı aldığını gösteren bir bulgu olarak yorumlanabilir.¹⁰

Granümatöz interstisyel nefrit glomerüler patolojiler arasında sarkoidoz hastalarında en sık görülen renal lezyondur. İnterstisyel nefrit tutulumu diğer tübülopatiler gibi glukozüri, hematüri veya steril piyüriye neden olabilir.^{9,11}

Musküler sarkoidoz granümatöz miyopati ile kendini gösterir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi; miyalji, ilerleyici güçsüzlük, proksimal kas güçsüzlüğü ile klinik olarak aşikar hale gelebilir. Tanıda kas biyopsisinde non-kazeifiye granülomların gösterilmesi önemlidir.¹² Yaygın kas güçsüzlüğü ile başvuran hastamızın şikayetlerinin metil prednizolon tedavisi ile gerilediği gözlenmiştir ve kas biyopsisinde non-kazeifiye granülomların varlığının tespit edilmiştir.

Kortikosteroid tedavisi halen ilk önerilen tedavi olma özelliğini korumaktadır. Ancak belirgin bir protokol henüz belirlenmemiştir. Mahévas ve ark.¹³ yaptıkları retrospektif çalışmada 10 olguya pulse metilprednizolon verilmiş, hastaların yarısının eGFR'lerin >60 mL/dk/1,73 m² olduğu tespit edilmiştir. Pek çok yazar prednizon başlangıç dozunun 0,5-1 mg/kg olması konusunda hemfikirdir.^{9,13,14} Bizim hastamızda da hem renal hem kas-iskelet sistemi tutulumu olmuş olması nedeniyle 1 mg/kg'dan metil prednizolon tedavisi başlandı ve 10 gün gibi kısa sürede hem klinik hem de laboratuvar yanıtının alındığı görüldü.

Sarkoidozda böbrek tutulumu %0,7-4,3 olarak belirtilmiştir.^{15,16} %25-30 kadar sarkoidoz hastasının renal tutulumu klinik takipte farkedilmeyebilir.¹⁷ İzole renal tutulumu olan beş sarkoidoz hastanın incelendiği bir çalışmada sadece bir hastanın ACE yüksekliği ile başvurduğu bu nedenle renal tutulumu olan hastada ACE düzeyinin belirteç olarak kullanılamayacağı belirtilmiştir. Hastaların dördünün steroid tedavisine yanıtının iyi olduğu, bir hastada ise steroid tedavi dozu artırılmasına rağmen yanıt alınmadığı bildirilmiştir.¹⁸ Granülomatöz interstisyel nefrit tanısı alan 16 hastanın incelendiği bir olgu serisinde, olguların ikisi izole renal tutulumlu sarkoidoz olarak rapor edilmiştir. Bu iki olgunun başvuru anında ACE yüksekliği ve hiperkalseminin olduğu ve steroid tedavisine tam yanıt alındığı belirtilmiştir.¹⁹ Banjongjit ve Kanjanabuch²⁰ sunduğu bir olguda hiperkalsemi akut böbrek yetmezliği ve proteinüri ile başvuran hastada renal biyopsi ile renal sarkoidoz tanısı konmuş, steroid tedavisi verilmiştir. Steroid tedavisi altında hiperkalseminin gerilediği gözlenmiştir.

SONUÇ

Sarkoidoz sistemik bir hastalık olmakla beraber nadiren de olsa akciğer tutulumu olmadan izole organ tutulumlarıyla kendini göstermektedir. Hastalık akciğer tutulumu olmayan hiperkalsemik ve ACE yüksekliği olan hastalarda öncelikle akla gelmeli ardından tutulumun olduğu düşünülen organdan doku biyopsisi alınarak non-kazeifiye granülomlar gösterildiğinde diğer olası patolojiler ekarte edildikten sonra hızlıca tedavi başlanmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.D.B., S.M.D., S.S., Konsept: Y.D.B., S.M.D., S.S., Dizayn: Y.D.B., C.Ç., Veri Toplama veya İşleme: F.Y., Ö.U., Literatür Arama: F.Y., Ö.U., Yazan: Y.D.B., C.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997;145:234-41.

2. La Rochelle JC, Coogan CL. Urological manifestations of sarcoidosis. *J Urol.* 2012;187:18-24.
3. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med.* 2009;103:907-12.
4. Fayad F, Duet M, Orcel P, Lioté F. Systemic sarcoidosis: the "leopard-man" sign. *Joint Bone Spine.* 2006;73:109-12.
5. Kesici B, Toros AB, Bayraktar L, Dervisoglu A. Sarcoidosis incidentally diagnosed: a case report. *Case Rep Pulmonol.* 2014;2014:702868.
6. Ellis K, Renthal G. Pulmonary sarcoidosis. Roentgeno-graphic observations on course of disease," *American Journal of Roentgenology.* 1962;88:1070-83.
7. Tanoue LT, Elias JA. Systemic sarcoidosis. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott-Raven; 1998;407-30.
8. Le Besnerais M, François A, Leroy F, Janvresse A, Levesque H, Marie I. Sarcoïdose rénale: à propos d'une série de cinq patients [Renal sarcoidosis: a series of five patients]. *Rev Med Interne.* 2011;32:3-8.
9. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:856-70.
10. Casella FJ, Allon M. The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3:1555-62.
11. Hannedouche T, Grateau G, Noël LH, et al. Renal granulomatous sarcoidosis: report of six cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5:18-24.
12. Sugie K. [Muscular Sarcoidosis]. *Brain Nerve.* 2020;72:863-70.
13. 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.
14. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA.* 2011;305:391-9.
15. Wirnsberger RM, de Vries J, Wouters EF, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands an epidemiological study. *Neth J Med.* 1998;53:53-60.
16. Mayer C, Müller A, Halbritter J, Wirtz H, Stumvoll M. Isolated renal relapse of sarcoidosis under low-dose glucocorticoid therapy. *J Gen Intern Med.* 2008;23:879-82.
17. Ghani AA, Al Waheeb S, Al Homoud E. Isolated sarcoid renal granulomatous tubulointerstitial disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22:1208-10.
18. Oliveira B, Jayawardene S, Shah S. Single-centre experience of granulomatous interstitial nephritis-time for a new approach? *Clin Kidney J.* 2017;10:249-54.
19. Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:222-30.
20. Banjongjit A, Kanjanabuch T. Renal sarcoidosis presenting with hypercalcemia, acute kidney injury and proteinuria. Lesson for the clinical nephrologist. *J Nephrol.* 2023;36:307-10.