



# Sarkoidoz ve IgA Nefropatisi (Nadir Bir Birliktelik)

## *Sarcoidosis and IgA Nephropathy: a Rare Association*

Cantürk Taşcı,<sup>1</sup> Alper Gündoğan,<sup>1</sup> Nesrin Çandır,<sup>1</sup> İlker Yılmaz,<sup>2</sup> İbrahim Yavan,<sup>3</sup> Ömer Deniz,<sup>1</sup> Ergun Tozkoparan,<sup>1</sup> Hayati Bilgiç<sup>1</sup>

### Özet

Sarkoidoz, yüz binde 0,1-640 prevalansı olan, sebebi net olarak bilinmeyen, tutulan organlarda nonkazeifiye granülomlarla kendini gösteren, sistemik kronik granülomatöz bir hastalıktır. Akciğer dışında cilt, göz, eklem tutulumları belirgindir. Böbrek tutulumunun %0,9 oranında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Olguların %50'sinde kalsiyum metabolizması bozukluğu bulunmaktadır. Ancak proteinüri, hematüri gibi bulgular sarkoidozda beklenen komplikasyonlar arasında değildir. Takipleri sırasında belirgin proteinüri görülen ve yapılan böbrek biyopsisinde IgA nefropatisi saptanan sarkoidoz tanılı hastayı literatürler eşliğinde tartıştık.

**Anahtar Sözcükler:** Ig A, nefropati, sarkoidoz.

### Abstract

Sarcoidosis a systemic chronic granulomatous disease characterized by noncaseating granulomas in the involvement organs. The etiology of the disease has yet to be precisely defined. The prevalence of sarcoidosis is 0.1-640 per one hundred thousand. In addition to the lungs, the other commonly involved organs are the skin, eyes, and joints. In previous investigations renal disorders were reported as 0.9% of sarcoidosis cases. In 50% of these cases, calcium metabolism disorders were found. However, proteinuria and hematuria are not common complications of sarcoidosis. This case report aims to argue for the rare association of sarcoidosis and IgA nephropathy, by presenting a case with proteinuria and IgA nephropathy in the renal biopsy.

**Key words:** Ig A, nephropathy, sarcoidosis.

<sup>1</sup>Gülhane Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Gülhane Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

<sup>3</sup>Gülhane Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

<sup>1</sup>Gülhane Medical Faculty, Department of Pulmonary Medicine, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Gülhane Medical Faculty, Department of Nephrology, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Gülhane Medical Faculty, Department of Pathology, Ankara, Turkey

**Submitted (Başvuru tarihi):** 15.09.2012 **Accepted (Kabul tarihi):** 05.11.2012

**Correspondence (İletişim):** Cantürk Taşcı, Gülhane Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara  
**e-mail:** ctasci@gata.edu.tr



Sarkoidoz tutulan organda epitelooid hücre granülomları ile karakterize (nonkazeifiye granülomlar) kronik, sebebi bilinmeyen sistemik bir hastalıktır. Sarkoidozda renal hastalığın %0,9 oranında olduğunu gösteren çalışmalar mevcut ise de klinik olarak önem taşıyan renal tutulumun sıklığı da oldukça azdır (1). Klinik olarak belirgin hastalık sıklığı düşük olsa da sarkoidozlu hastaların %20 sinde histolojik olarak granülatöz renal tutulum gösterilebilir (2). Sıklıkla renal hastalıktan hiperkalsemi ve hiperkalsüri sorumludur, ancak granülatöz interstisyel nefrit, glomerüler hastalık, obstrüktif üropati ve nadiren son dönem böbrek hastalığı da görülebilir (3,4).

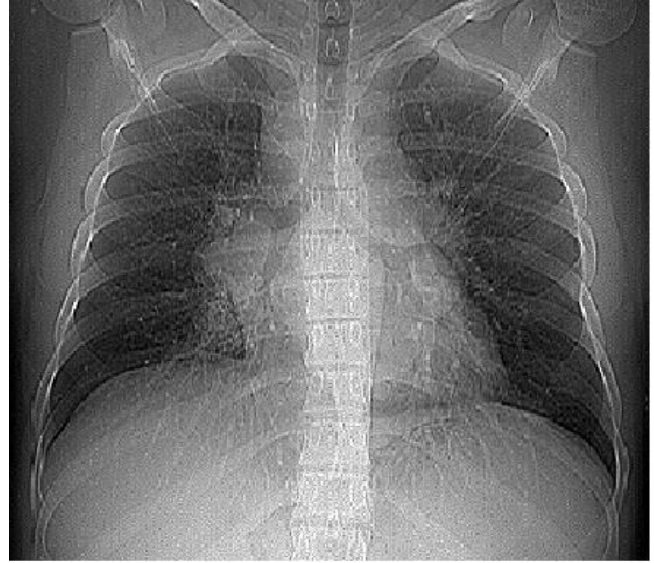
Sarkoidozda renal hasar granülomlar ve aktive makrofajlar tarafından 1,25-dihidroksi vitamin D3 (kalsitriol)'ün anormal sentezlenmesi sonucu kalsiyum metabolizmasının bozulması; renal parankimin granülatöz infiltrasyonunun sonuçları ve rastlantısal olduğu kadar sarkoidoz patogenezinde tetiklenen immün cevap ile ilişkili olan glomerüler hastalıklar ile oluşur (3).

Sarkoidozda glomerüler tutulum nadirdir. İzole vakalarda membranöz nefropati, IgA nefropatisi, Minimal Change hastalığı, proliferatif veya kresentrik glomerülonefrit ve fokal segmental glomerüloskleroza içeren çeşitli değişik lezyonlar tanımlanmıştır (5-8). Glomerüler hasarın hangi mekanizma ile oluştuğu bilinmediği gibi sarkoidoz ile olan ilişkisi de kanıtlanabilmiş değildir.

Sarkoidoz tanısı ile takip edilen olgumuzda ortaya çıkan hematüri ve proteinüri ile renal tutulum araştırılmış ve IgA nefropatisi tanısı konularak tedavi başlanmıştır.

## OLGU

Boyundaki şişlik şikâyeti ile lenf nodu biyopsisi yapılan ve biyopsi sonucu kronik granülatöz lenfadenit gelen 21 yaşındaki erkek hasta, granülatöz hastalıkların ayırıcı tanısı açısından kliniğimize başvurdu. Genel durumu iyi olan hastanın vital bulguları ise stabildi. PA akciğer grafisinde her iki hilus dolgun görünümdeydi (Şekil 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT), her iki hiler bölge, prekarinal, subkarinal, sağ paratrakeal, sol aortikopulmoner pencere konglomere lenfadenopatiler vardı (Şekil 2). Olası sarkoidoz yönünden yapılan dermatolojik, oküler ve kardiyak değerlendirmede patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde serum kalsiyumu 10,1 mg/dl, 24 saatlik idrar kalsiyumu 160 mg/gün olarak ölçüldü. Fiberoptik bronkoskopi yapılan hastada sağ orta lob bronşu dıştan bası ile daralmıştı, üst lob intermediate lob ayırıcı karinası küntleşmiş olarak izlendi. Buralardan mukozal biyopsiler alındı.



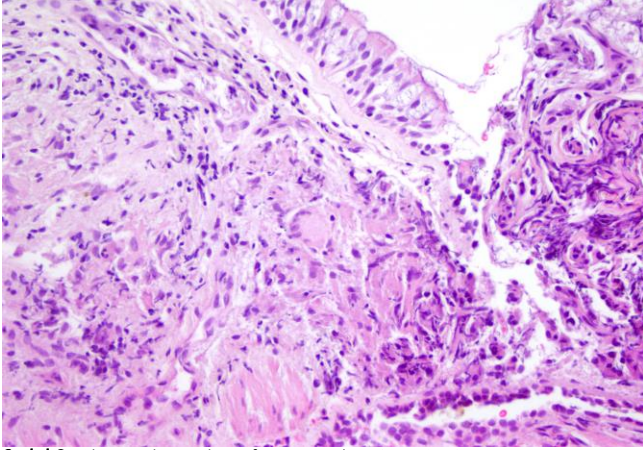
Şekil 1: Bilateral hiler dolgunluk.



Şekil 2: Prekarinal, subkarinal, pretrakeal, prekaval bilateral patolojik boyutta lenfadenopatiler.

BT'de görülen 7 no'lu lenf nodu istasyonuna ince iğne aspirasyon biyopsileri yapıldı. İnce iğne aspirasyon biyopsilerinde ve mukozal biyopsilerde granülatöz inflamasyon izlendi (Şekil 3), aside dirençli basil izlenmedi. Bronkoalveoler lavajda ARB bakıldı ve negatif olarak geldi, kültüründe üreme olmadı. Solunum fonksiyon testlerinde FVC: %89, FEV1: %80, FEV1/FVC: %83, DLCO: 86, DLCO/VA: 117 olarak ölçüldü. Hasta radyolojik olarak evre 1 sarkoidoz kabul edilerek tedavisiz takibe alındı. Semptomatik olmayan hasta beş ay tedavisiz olarak takip edildi.

Takibin beşinci ayında kontrol için başvuran hastanın çekilen akciğer grafisinde bilateral hiluslar dolgun, akciğer parankiminde interstisyel patern belirgin olarak izlendi (Şekil 4). Toraks tomografisinde, önceki ile karşılaştırıldığında mediastinal lenfadenopatilerde anlamlı değişiklik izlenmedi.



Şekil 3: Akciğerde nonkazeifiye granülom (HEx400).

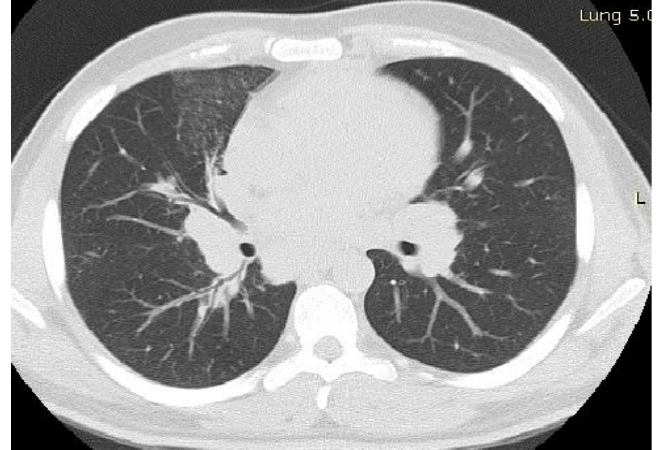
Solunum fonksiyon testleri, FVC: %83, FEV1: %73, FEV1/FVC: %74, DLCO: 76, DLCO/VA: 114 olarak ölçüldü. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde albumin: 3,35 g/dL, tam idrar tetkikinde protein: ++, eritrosit: 25–30, lökosit: 2–3 olarak saptandı. Yapılan kontrol idrar tetkikinde tekrar protein: +++ saptanması üzerine, 24 saatlik idrar proteini ölçüldü. 1290 mg/gün ve kontrolü 1630 mg/gün olarak ölçüldü. ANA (-) negatif olan hastanın renal ultrasonografi’de parankim ekoları grade 1 ile uyumlu artmış olarak izlenmesi üzerine renal biyopsi yapıldı. Sol böbrek iğne biyopsisinde yarım ay oluşumu ile komplike olmuş diffüz proliferatif glomerülo nefrit izlendi. İmmüno Floresan incelemede glomerüllerde diffüz, global, mezengiyal ve paramezengiyal kaba granüller (3+) IgA, (2+) C3, (2+) kappa hafif zincir ve (1+) IgM antikor birikimi saptandı. Histopatolojik ve immüno Floresan bulgular IgA nefropatisi (Şekil 5a-b) ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Evre 2 sarkoidoz ve IgA nefropatisi birlikteliği olarak değerlendirilen hastaya nefroloji konsültasyonu ile birlikte 0,5 mg/kg/gün dozunda prednizolon başlandı. Tedavisinin altıncı ayında olan hastanın 24 saatlik idrar proteini normal seviyelerdedir.

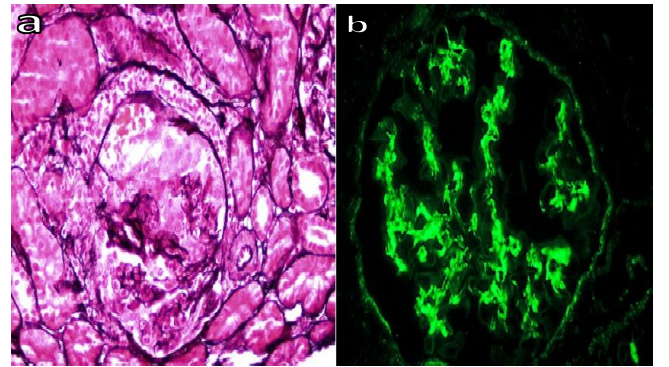
## TARTIŞMA

Sarkoidoz değişen yaygınlıkta ve derecede olmak üzere tüm organları tutabilir (9,10). Ekstrapulmoner sarkoidoz olarak adlandırılan bu tabloda en sık tutulan bölgeleri; deri, göz, retikuloendotelial sistem, iskelet kas sistemi, ekzokrin bezler, kalp, böbrek ve santral sinir sistemi oluşturmaktadır.

Kalsiyum metabolizmasına bağlı görülen anormallikler sarkoidozda en sık karşılaşılan renal ve elektrolit bozukluklarını oluşturmaktadır. Kalsiyum metabolizmasındaki defekt aktive makrofajlar tarafından ekstrarenal kalsitriol üretimine bağlı olarak oluşmaktadır.



Şekil 4: Bilateral hiler lenfadenopati ve buzlu cam görünümü.



Şekil 5 a,b: Endokapiller proliferasyon gösteren ve sellüler yarım ay (kresent) içeren glomerül (a) (HEx400). Mezengial ve paramezengial alanlarda kaba granüler IgA birikimi (b) (immüno Floresan x400).

Sarkoidozda artmış intestinal kalsiyum emilimi, hiperkalsiüri (%50’ye yakın), hiperkalsemi (%10–20) ve nefrokalsinoza neden olabilir. Tedavi edilmezse renal kalsiyum depozisyonu kronik renal yetmezlik ve son dönem böbrek hastalığı ile sonuçlanabilir. Ancak hiperkalsiüri veya nefrokalsinozis olmayan hastalarda renal hasarın olmadığını varsaymak çok doğru olmaz. Sarkoidozda glomerüler tutulum nadir de olsa görülebilir. İzole vakalarda membranöz nefropati, IgA nefropatisi, Minimal Change hastalığı, proliferatif veya kresentrik glomerülo nefrit ve fokal segmental glomerülosklerozu içeren çeşitli değişik lezyonlar tanımlanmıştır (5,8). Ancak glomerüler hasarın hangi mekanizma ile oluştuğu bilinmediği gibi sarkoidoz ile olan ilişkisi de kanıtlanabilmiş değildir.

Berger ve Hinglias ilk kez 1968 yılında IgA nefropatisini tanımlamışlardır (11). IgA nefropatisi dünyada en sık görülen primer glomerülo nefriti oluşturmaktadır. IgA nefropatisi ve sarkoidoz arasında bir ilişki olduğu ifade edilebilir, ancak oldukça tartışmalıdır. Her ikisi de sebebi bilinmeyen sistemik bozukluklardır. Ailesel geçişler hem IgA nefropatisinde hem de sarkoidozda bildirilmiştir (12,13). Tek bir gen sorumlu tutulamaz ancak HLA bağlantısı her iki hastalık içinde söz konusudur (14,15). An-

çak yine de ikisi arasındaki en güçlü bağlantı immünolojik yönden kurulabilir. Her iki hastalıkta da dolaşımda özellikle IgA kompleksleri başta olmak üzere dolaşan immün-komplekslerde bir artış söz konusudur (16,17). Her iki hastalıkta da çoğunlukla benign bir seyir izlenir ve spontan remisyonlar gözlenir.

Tedavisiz olarak takiplerde olan bizim olgumuzda takibin beşinci ayında çekilen akciğer grafisinde parenkimde interstisyel patern belirgin olarak izlenmişti. Evre 2 sarkoidoz olarak değerlendirilen hastanın, bir önceki kontrolüne göre evre 1'den 2'ye geçiş gösterdiği izlenmiştir. Hastanın proteinürisi ve hematürisinin de yine bu dönemde karşımıza çıkması sarkoidozun progresyonu ile IgA nefropatisinin ortaya çıkışı arasında bir bağlantı olabileceğini akla getirmektedir.

Sarkoidoz ile IgA nefropatisi arasında bir ilişki olduğunu ileri süren literatürlerin sayısı gün geçtikçe artmakla birlikte (18,19), varsa bu ilişkinin gösterilebilmesi için ileri bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır. Bu süre zarfında böyle bir ilişkinin var olabileceği sarkoidozlu hastalar takip edilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## KAYNAKLAR

- Okumuş G, Müsellim B, Çetinkaya E, Türker H, Uzaslan E, Yentürk E, et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology* 2011; 16:446-50. [\[CrossRef\]](#)
- Göbel U, Ketritz R, Schneider W, Luft F. The protean face of renal sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:616-23.
- Casella FJ, Allon M. The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1555-62.
- Muther RS, McCarron DA, Bennett WM. Renal manifestations of sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1981; 141:643-5. [\[CrossRef\]](#)
- Goldszer RC, Galvanek EG, Lazarus JM. Glomerulonephritis in a patient with sarcoidosis. Report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105:478-81.
- Jones B, Fowler J. Membranous nephropathy associated with sarcoidosis. Response to prednisolone. *Nephron* 1989; 52:101-2. [\[CrossRef\]](#)
- Van Uum SH, Cooreman MP, Assmann KJ, Wetzels JF. A 58-year-old man with sarcoidosis complicated by focal crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2703-7.
- Dahl K, Canetta PA, D'Agati VD, Radhakrishnan J. A 56-year-old woman with sarcoidosis and acute renal failure. *Kidney Int* 2008; 74:817-21. [\[CrossRef\]](#)
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group, Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(10 Pt 1):1885-9.
- Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Serlin DM, Rosenberg L. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest* 2011; 139:144-50. [\[CrossRef\]](#)
- Berger J, Hinglias N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. [Article in French] *J Urol Nephrol* 1968; 74:694-5.
- Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre VJ, Owen WE. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57:1818-35. [\[CrossRef\]](#)
- Harrington DW, Major M, Rybicki B, Popovich J, Maliarik M, Iannuzzi MC. Familial sarcoidosis: analysis of 91 families. *Sarcoidosis*. 1994; 11:240-3.
- Pasturenzi L, Martinetti M, Cuccia M, Cipriani A, Semenzato G, Luisetti M. HLA class I, II, and III polymorphism in Italian patients with sarcoidosis: The Pavia-Padova Sarcoidosis Study Group. *Chest* 1993; 104:1170-5. [\[Cross-Ref\]](#)
- Gardner J, Kennedy HG, Hamblin A, Jones E. HLA associations in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. *Thorax* 1984; 39:19-22. [\[CrossRef\]](#)
- Donadio JV, Grande JP. Immunoglobulin A nephropathy: a clinical perspective. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1324-32.
- Semenzato G. Immunology of interstitial lung diseases: cellular events taking place in the lung of sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis and HIV infection. *Eur Respir J* 1991; 4:94-102.
- Khan A, Hodges N, Lord M. A Case of Sarcoidosis in a patient with IgA nephropathy. *MedGenMed* 2005; 7: 7.
- Nishiya H, Yoshida H, Tomonari H, Hikita M, Shike T, Takeda Y, et al. Sarcoidosis representing multiple splenic nodules in a patient with IgA nephropathy. [Article in Japanese] *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38:40-5.