

Rasch progrediente schwere Niereninsuffizienz

So kann sich eine systemische Sarkoidose auch präsentieren

Irene Bätcher^a, Andrea Dubach-Schär^{a, b}, Jörg Neuweiler^c, Isabelle Binet^a

^a Nephrologie/Transplantationsmedizin, Dept. Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen

^b Dialysezentrum, Regionalspital Thun


^c Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen

Fallbeschreibung


Bei der routinemässigen Verlaufskontrolle eines 76-jährigen Patienten mit einem seit acht Jahren bekannten und bisher nicht behandelten niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphom vom B-CLL-Typ zeigte sich eine progrediente Niereninsuffizienz mit einem Rückgang der geschätzten Kreatininclearance von 40 ml/min (Serumkreatinin 134 µmol/l) auf 15 ml/min (Serumkreatinin 349 µmol/l) während der letzten vier Monate. Gleichzeitig fiel erstmals im langjährigen Verlauf eine albuminkorrigierte Hyperkalzämie von 2,8 mmol/l (ionisiertes Kalzium 1,4 mmol/l) auf. Zum Zeitpunkt der Lymphomdiagnose hatte bereits eine am ehesten vaskulär bedingte Niereninsuffizienz (Serumkreatinin 97 µmol/l) bei normalem Serumkalzium (2,2 mmol/l) bestanden. Anamnestisch berichtete der Patient, seit zirka vier Wochen an vermehrter Müdigkeit zu leiden, begleitet von einem Gewichtsverlust von 4 kg und Durst. In der persönlichen Anamnese bestand ausser der CLL der Zustand nach einem Myokardinfarkt mit PTCA-Stenting vor ebenfalls acht Jahren mit aktuell unverändertem echokardiographischem Befund. Neben Azetylsalizylsäure, Candesartan und Simvastatin nahm er keine weiteren Medikamente ein. Der körperliche Status war unauffällig, speziell konnten keine vergrösserten Lymphknoten oder eine Splenomegalie palpirt werden. Auch der Blutdruck lag mit 128/77 mm Hg im Normbereich. Das Urinsediment war bland, im 24-h-Urin zeigte sich eine Proteinurie von 1,26 g/Tag mit tubulärem Profil. Der Kalzium/Kreatinin-Urinquotient im 2. Morgenurin bei Eintritt war mit 0,26 mg/mg (Normwert <0,14 mg/mg) erhöht. In der Sonographie waren die Nieren knapp normal gross mit nicht abgrenzbarer Rindenmarkgrenze und verschwommenem Parenchym.

Im Rahmen der Hyperkalzämieabklärung fanden sich ein supprimiertes Parathormon (9,3 ng/l, Norm 15–65 ng/l), ein erniedrigtes 25-Hydroxy-Vitamin-D₃ (63 nmol/l, Norm 76–250 nmol/l) und ein im Normbereich liegendes 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ (Calcitriol) (38 ng/l, Norm 20–67 ng/l). Bei einer isoliert erhöhten alkalischen Phosphatase (161 U/l, Norm 53–128 U/l), einem leicht erhöhten PSA (4,46 µg/l, Norm <2 µg/l) und der sonographisch nachweisbaren Prostatahyperplasie mit zystischen Veränderungen und Verkalkungen wurde anfänglich an ein ossär metastasierendes Prostatakarzinom gedacht. Eine Knochenszintigraphie war jedoch unauffällig, und auf eine Prostatabiopsie wurde verzichtet.

Trotz Normalisierung des Serumkalziums unter ausreichender Hydrierung wurde bei nur leicht regredien-

ter Niereninsuffizienz eine Woche nach Sistieren der Azetylsalizylsäure eine Nierenbiopsie durchgeführt. Diese zeigte eine granulomatöse interstitielle Nephritis mit nicht verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen, teilweise mit eosinophiler zellfreier zentraler Nekrose (Abb. 1 ) , sowie eine diskrete Nephrokalzinose. Die Glomeruli waren unauffällig.

Eine medikamentöse Ursache war bei über Jahre unveränderter Behandlung unwahrscheinlich, ebenso bestanden keine Hinweise auf eine Brucellose, einen Morbus Wegener, eine Histoplasmose oder eine atypische Mykobakteriose, so dass differentialdiagnostisch einzig noch eine Sarkoidose, eine Tuberkulose oder sarkoidähnliche Granulome im Rahmen der CLL in Frage kamen.

Bei positivem Quantiferontest, einer diskreten Verminderung der CO-Diffusion in der Lungenfunktion und fraglichen Hilusveränderungen im konventionellen Röntgenbild wurde ein HRCT der Lungen durchgeführt. Dieses zeigte zahlenmässig vermehrte, jedoch abgrenzbare mediastinale Lymphknoten von benignem Aspekt, narbige Veränderungen in den Lungenspitzen beidseits und mehrere bis maximal 6 mm grosse Verdichtungen unklarer Ätiologie. Eine Bronchoskopie mit Lavage und transbronchialer Biopsie ergab einen erhöhten CD4/CD8-Quotienten sowie mehrere Granulome und *asteroid bodies* (Abb. 2 ) . Säurefeste Stäbchen konnten keine nachgewiesen werden. Auch die PCR-Unter-

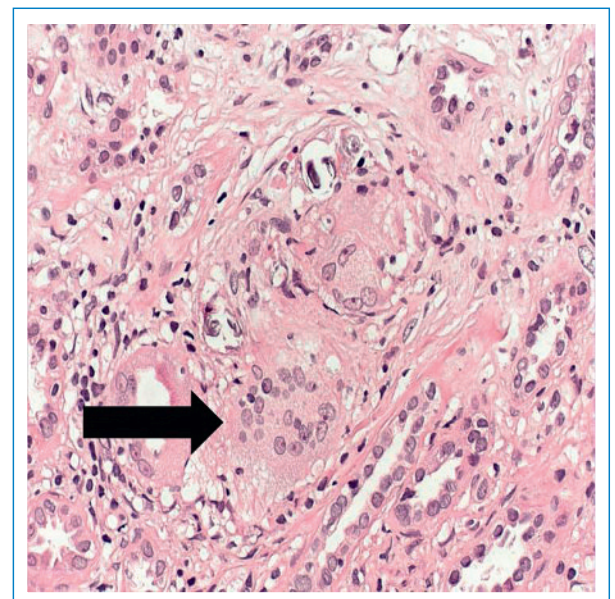


Abbildung 1

Niere mit epitheloid-riesenzelligen Granulomen (→).

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

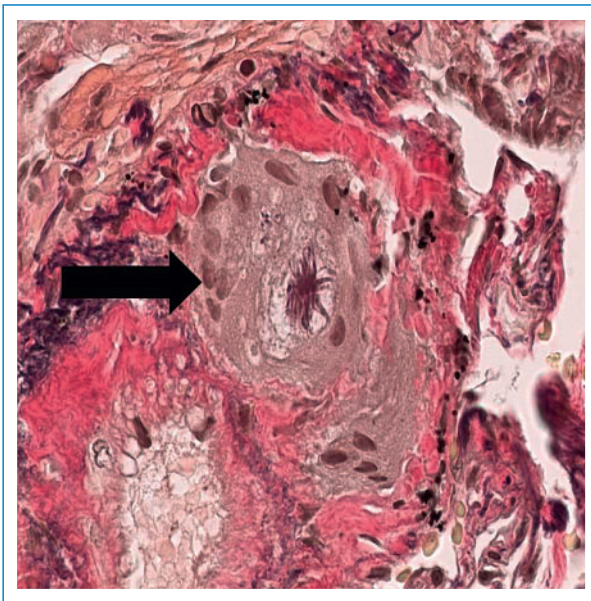


Abbildung 2
Lungengewebe mit riesenzellhaltigem Mikrogranulom und intrazytoplasmatischem *asteroid body* (→).

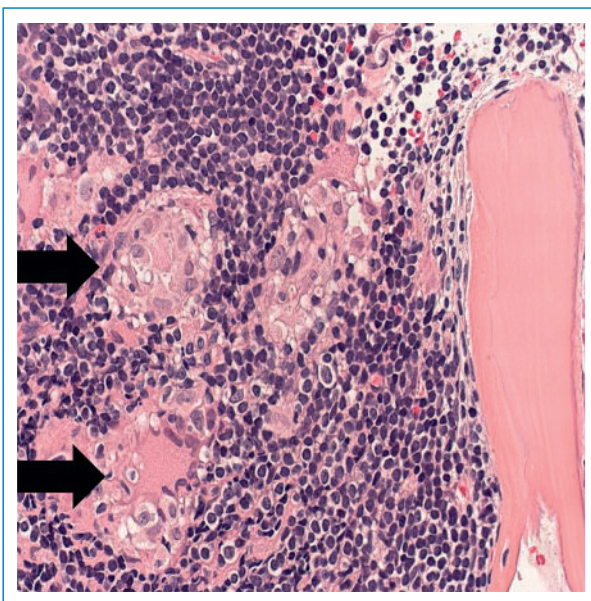



Abbildung 3
Knochenmark mit epitheloid-riesenzelligen Granulomen (→) sowie Infiltraten der B-CLL.

suchung bezüglich Mykobakterien im Nierenbiopsiegewebe erbrachte ein negatives Resultat.

Wegen einer passageren Thrombozytopenie wurde zudem eine Knochenmarkspunktion durchgeführt; auch darin wurden Granulome ohne säurefeste Stäbchen nachgewiesen (Abb. 3 )

Somit wurde die Diagnose einer systemischen Sarkoidose mit Nieren-, Lungen- und Knochenmarkbefall gestellt. Hierzu passte auch das erhöhte *Angiotensin-Converting Enzyme* (82,1 U/l, Norm 18–55 U/l), formal fehlte aber ein erhöhter 1,25-Vitamin-D-Spiegel, wobei im Rahmen der schweren Niereninsuffizienz eigentlich ein tiefer 1,25-Vitamin-D-Spiegel zu erwarten wäre und somit der im Normbereich liegende Wert als pas-

send interpretiert werden kann. Unter einer systemischen Steroidtherapie (Prednison 1 mg/kg KG/d) zeigte sich innert 20 Tagen eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion auf das vorbestehende Niveau (Serumkreatinin 133 $\mu\text{mol/l}$, geschätzte Kreatininclearance 38 ml/min). Unter der sekundären Isoniazidprophylaxe gab es im Verlauf keine Hinweise für eine Steroid-induzierte Tuberkuloseaktivierung.

Kommentar

Die Sarkoidose ist eine Multisystemerkrankung, welche mit einer granulomatösen Entzündung einhergeht. Obwohl seit der Erstbeschreibung dieser Erkrankung mehr als hundert Jahre vergangen sind, ist die Ätiologie nach wie vor unklar. Die Diagnose basiert auf dem Nachweis von nichtverkäsenden Granulomen in den beteiligten Organen und dem gleichzeitigen Ausschluss anderer granulomatöser Entzündungen wie chronischer Pilzinfektionen, Tuberkulose, atypischer Mykobakterien und Morbus Wegener. In diesem Fall von besonderem Interesse ist die Frage, ob es sich um sarkoidähnliche Granulome bei bekanntem Low-grade-Hodgkin-Lymphom handeln könnte. Der zeitliche Verlauf (Erstdiagnose CLL acht Jahre vor der Sarkoidose) sowie die spezifischen Befunde in der Bronchoskopie (CD4/CD8-Quotient 6,6, *asteroid bodies*) sprechen für eine Sarkoidose [1]. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Lunge, Haut, Lymphknoten und Augen.

Eine renale Beteiligung kann sich bei bereits gesicherter Diagnose oder als erste und/oder einzige Manifestation zeigen [2]. Am häufigsten ist die Hyperkalzämie, welche bis zu 50% der Patienten betrifft. Sie kommt durch eine vermehrte glomeruläre Kalziumfiltration im Rahmen der Hyperkalzämie (s. unten) und eine verminderte Reabsorption von Kalzium durch die Suppression der PTH-Sekretion durch das Calcitriol bzw. die Hyperkalzämie zustande und begünstigt das Auftreten einer Nephrolithiasis. Die bei 10–20% der Patienten vorkommende Hyperkalzämie kann durch die Begleitnatriurese und die induzierte ADH-Resistenz mit Polyurie zu einem prärenalen akuten Nierenversagen führen. Die Effekte einer akuten Hyperkalzämie sind in der Regel reversibel, hingegen kann sich bei einer länger bestehenden Hyperkalzämie eine irreversible Niereninsuffizienz durch Ausbildung einer Nephrokalzinose entwickeln [3]. Dies ist die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz bei der Sarkoidose. Die Hyperkalzämie erklärt sich durch eine gesteigerte extrarenale Calcitriolproduktion als Folge einer erhöhten 1α -Hydroxylase-Aktivität in den Granulomen und pulmonalen Makrophagen und der hierdurch gesteigerten intestinalen Kalzium- und Phosphatabsorption [4]. Im Gegensatz zur physiologischen 1α -Hydroxylase-Aktivität in der Niere fehlt in den Granulomen die Downregulation durch hohe Calcitriolspiegel. Als mögliche Ursache der hohen 1α -Hydroxylase-Aktivität in den Granulomen wird deren Stimulation durch lokal gebildetes PTH-related-peptide (PTHrp) diskutiert [4]. Zudem sind in der Literatur Sarkoidosefälle beschrieben, bei denen die Hyperkalzämie mit normwertigen Calcitriol- und

erhöhten systemischen PTHrp-Konzentrationen assoziiert war [4].

Bei unserem Patienten lag das 25-Hydroxy-Vitamin-D₃ unterhalb der Norm, das 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ im Normbereich, wobei dies für den Grad der Niereninsuffizienz höher als erwartet war und somit die erhöhte Kalzurie erklärt. Das PTHrp wurde nicht bestimmt. Da die Hyperkalzämie erstmals mitten im Sommer nachgewiesen wurde, könnte eine vermehrte UV-abhängige Bildung von Vitamin-D-Vorstufen einen vorbestehenden Vitamin-D-Mangel korrigiert und so zur Manifestation beigetragen haben. Ebenso ist es denkbar, dass es durch die herrschenden sommerlichen Temperaturen zu einer Dehydratation kam und die Hyperkalzämie hierdurch zusätzlich verstärkt wurde. Die isolierte Erhöhung der alkalischen Phosphatase ist differentialdiagnostisch durch einen gesteigerten Knochenumbau im Rahmen der Sarkoidose erklärt.

Bei bis zu 30% der biopsierten Sarkoidosepatienten sind lichtmikroskopisch interstitielle Granulome in der Niere nachweisbar, welche jedoch nur selten zu einer Niereninsuffizienz führen. Leukozyturie und eine leichte tubuläre Proteinurie (<1g/d) sind häufig die einzigen Zeichen dieser interstitiellen Nierenbeteiligung. Es kann jedoch auch zu tubulären Funktionsstörungen (Fanconisyndrom, renal-tubuläre Azidose) und selten zu einer rasch progredienten Niereninsuffizienz kommen [5].

Nebst der klassischen granulomatösen interstitiellen Nephritis werden im Rahmen der Sarkoidose selten auch verschiedene Glomerulopathien (u.a. membranöse Glomerulonephritis, fokal-segmentale Glomerulosklerose) beschrieben [3, 5].

In den Granulomen wird neben Calcitriol auch *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) gebildet [3]. Eine er-

höhte Serum-ACE-Aktivität wird deshalb bei verschiedenen granulomatösen Erkrankungen nachgewiesen. Die Sensitivität einer erhöhten ACE-Aktivität bei Sarkoidosepatienten beträgt 50%, die Spezifität hingegen 90%. Das ACE eignet sich gut als Aktivitätsmarker, scheint aber bei einer rein renalen Sarkoidose eher ungenügend anzugeben [6].

Therapie der Wahl bei der granulomatösen interstitiellen Nephritis als Folge einer Sarkoidose sind systemische Steroide (Prednison 1 mg/kg KG/Tag). Meist zeigt sich hierdurch eine rasche Verbesserung der Nierenfunktion. Rezidive treten jedoch häufig auf, wenn die Steroiddosis unter 10 mg/Tag reduziert wird [3].

Korrespondenz:

Dr. med. Isabelle Binet
Nephrologie/Transplantationsmedizin
Kantonsspital
CH-9007 St.Gallen
isabelle.binet@kssg.ch

Literatur

- 1 Dunphy CH, Panella MJ, Grosso LE. Low-grade B-cell lymphoma and concomitant extensive sarcoidlike granulomas: Arch Pathol Lab Med. 2000;124:152-6.
- 2 Fernandez-Giron F, Fernandez Mora F, Conde-Garcia J. Granulomatous interstitial nephritis, hypercalcemia and rapidly progressive kidney failure secondary to sarcoidosis with exclusive renal involvement. Am J Nephrol. 2001;21:514-6.
- 3 Berliner AR, Haas M, Choi Michael J. Sarcoidosis: The nephrologist's perspective. Am J Kidney Dis. 2006;48:856-70.
- 4 Conron M, Young C, Benyon HLC. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. Rheumatology. 2000;39:707-13.
- 5 Muther RS, Mc Carron DA, Bennett WM. Granulomatous sarcoid nephritis: a cause of multiple renal tubular abnormalities. Clin Nephrol. 1980;14:190-7.
- 6 Mahevas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory and histologic presentation and outcome in 47 patients. Medicine (Baltimore). 2009;88:98-106.