

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA SECONDARIA A NEFRITE GRANULOMATOSA INTERSTIZIALE

T. Papalia, R. Greco, F. Mollica, S. Cassani, R. Bonfiglio

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Annunziata, Cosenza

Acute renal failure in granulomatous interstitial nephritis

Sarcoidosis is a granulomatous disorder with multiorgan involvement which may appear in an isolated form but more often as a systemic disease. We report the case of a 53-year-old woman presenting with acute renal failure, hypercalcemia, elevated 1.25 dihydroxycholecalciferol, and a history of fatigue, weight loss and arthralgia of several months. Kidney biopsy had revealed interstitial noncaseating granulomas, so sarcoidosis was considered as a potential diagnosis after exclusion of other granulomatous disorders. Granulomatous tubulo-interstitial nephritis (GIN) is an uncommon disease with a low, but perhaps underestimated incidence: only about 100 cases have been described in the literature. In these cases it was found that the disease may lead to deterioration of renal function and irreversible progress to end-stage renal disease. The treatment of choice is the administration of steroids. (G Ital Nefrol 2007; 24: 333-7)

KEY WORDS:

Granulomatous interstitial nephritis (GIN), Hypercalcemia, Renal sarcoidosis, Steroids

PAROLE CHIAVE:

Nefrite granulomatosa interstiziale (GIN), Ipercalcemia, Sarcoidosi renale, Steroidi

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Teresa Papalia
U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Ospedale Annunziata
Via F. Migliori, 14
87100 Cosenza
e-mail: teresapapalia@alice.it

CASO CLINICO

Donna caucasica di 53 anni afferiva in nefrologia per insufficienza renale acuta, preceduta alcuni mesi prima da astenia, inappetenza, dolori articolari diffusi, febbricola e perdita di peso (12 Kg). Due mesi prima del ricovero p-creatinina 1.0 mg/dL. Nell'anamnesi patologica remota, a 22 anni, diagnosi di peliosi reumatica, a 24 anni, pleurite dx e *rush* cutaneo, a 46 anni, esordio di diabete mellito di tipo II. All'ingresso in nefrologia la paziente presentava recrudescenza dei dolori articolari, astenia ingravescente, fugace *rush* cutaneo facciale e incremento della creatininemia (4.7 mg/dL). La pressione arteriosa era nella norma, la diuresi era di 1800 mL/die. Gli altri esami di laboratorio mostravano: BUN 60 mg/dL; Ca 11.8 mg/dL; PTHi 6 ng/L; Hb 9.8 g/dL, GB 6800 mm³, ACE e transaminasi nella norma. Il sedimento urinario presentava microematuria, cristalluria e leucocituria sterile. La proteinuria era di 1 g/24 h.

TEST DI VERIFICA

1) Quale diagnosi era ipotizzabile?

- Iperparatiroidismo primitivo
- Neoplasie (mieloma, linfomi, metastasi ossee, K mammario, ovarico, ecc.)
- Endocrinopatie (tireossicosi, feocromocitoma, VIPomi)
- Malattie granulomatose (sarcoidosi, TBC, istoplasmosi, berilliosi, ecc.)
- Farmaci (vitamina D, tiazidici, litio, E2 e anti E2, vitamina A, aminofillina, carbonato di calcio).

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

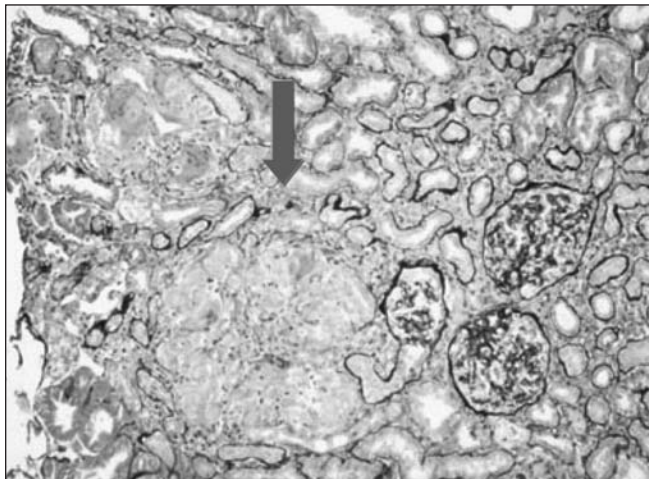


Fig. 1 - Biopsia renale: granuloma interstiziale non caseoso. (Colorazione PAS x 200).

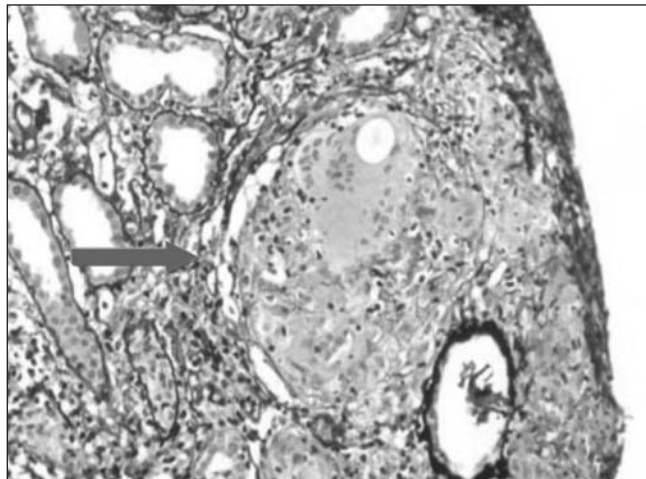


Fig. 2 - Granuloma interstiziale. (Colorazione PAS x 200).

Tra le suddette cause di insufficienza renale acuta con ipercalcemia i nostri dati biomorali consentivano di escludere un iperparatiroidismo (PTH soppresso). La diagnosi di mieloma multiplo era poco probabile perché il quadro sieroproteico era normale e la proteinuria di Bence-Jones era negativa. L'intossicazione da Vitamina D, l'utilizzo cronico di diuretici tiazidici e la *milk-alkali* sindrome secondaria all'assunzione eccessiva di carbonato di calcio, potevano essere esclusi perché non vi erano precedenti anamnestici circa l'uso di tali farmaci. Infine, un normale profilo tiroideo escludeva un quadro conclamato di ipertiroidismo. L'ipotesi di una sarcoidosi sembrava poco plausibile in presenza di Rx torace e TC polmonare ad alta risoluzione negativi e livelli ematici di ACE nella norma. A questo punto la diagnosi più probabile era ipercalcemia da metastasi ossee e/o ipercalcemia neoplastica.

Pertanto la paziente è stata sottoposta a Scintigrafia ossea e a RMN addome che hanno consentito di escludere una ipercalcemia associata a tumori maligni con o senza metastasi ossee. Intanto la paziente continuava a presentare insufficienza renale nonostante i tentativi di correzione dell'ipercalcemia.

TEST DI VERIFICA

2) Cosa avreste fatto a questo punto?

- Ecografia renale
- Biopsia renale
- Scintigrafia con Gallio
- Tine test*
- BAL (lavaggio bronco-alveolare).

Noi abbiamo sottoposto la paziente, che presentava ecograficamente reni di normali dimensioni e morfologia, con aumento dell'ecogenicità bilaterale, a biopsia renale eco-guidata con prelievo di un frustolo di corticale e midollare contenente 12 glomeruli di cui uno scleroialino. La microscopia ottica ha mostrato, nei restanti glomeruli, lieve espansione della matrice mesangiale. A carico dell'interstizio, che appariva edematoso e a tratti fibrotico, era presente un marcato infiltrato flogistico linfo-monocitario peritubulare e si osservavano occasionalmente eosinofili e neutrofili. Le membrane basali tubulari apparivano ispessite, tortuose e con segni di tubuloresi. In poche aree peritubulari e intratubulari erano presenti gruppi di cellule epitelioidi istiocitarie formanti un granuloma senza necrosi caseosa centrale (Figg. 1 e 2). Il reperto era significativo per granulomatosi interstiziale.

TEST DI VERIFICA

3) Tra le cause di granuloma interstiziale, quale ipotesi diagnostica era più verosimile?

- NTI acute indotte da farmaci (beta-lattamici, FANS, anti-convulsivanti)
- Granulomatosi di Wegner
- Sarcoidosi
- Tubercolosi
- Pielonefriti fungine (*Histoplasma capsulatum*)
- Vasculiti
- Tinu Sindrome.

La tubercolosi era stata già esclusa prima ancora della biopsia renale, in quanto, pur in presenza di leu-

cocituria sterile, l'urinocoltura era negativa per micobatteri acido-alcool resistenti e l'Rx torace e il *tine test* erano negativi. L'assenza degli ANCA consentiva di escludere l'ipotesi delle vasculiti ANCA associate, così come la negatività degli indici immunologici (ANA, ENA, C3, C4, crioglobuline) e l'assenza di immunodepositi alla biopsia renale, escludevano le vasculiti in genere. La paziente, che non riferiva sintomi oculari, è stata inoltre sottoposta a diverse valutazioni oftalmologiche, risultate sempre negative. Ciò ha consentito di escludere l'associazione della nefrite tubulointerstiziale e uveite, nota come Tinu Sindrome (1). Inoltre la mancata assunzione, durante e nel periodo antecedente al ricovero, di antibiotici beta-lattamici, fluorochinolonici, rifampicina e sulfonamide, FANS o anticonvulsivanti, l'assenza di eosinofilia ed eosinofilia e la presenza di IRA non oligurica, verosimilmente, escludevano l'ipotesi di una nefrite granulomatosa interstiziale da farmaci.

L'ipercalcemia, l'aumento dell'1.25 idrossiD₃ (90 pg/mL), l'esordio con IRA, il corteo sintomatologico aspecifico (astenia, dimagrimento), la scintigrafia con Gallio negativa per localizzazioni sistemiche e l'esclusione delle altre cause di nefrite granulomatosa interstiziale, ci hanno consentito di porre diagnosi di Granulomatosi interstiziale renale da sarcoidosi.

La paziente è stata pertanto trattata con terapia steroidea *per os* (Deltacortene 1 mg/kg/die), con progressiva normalizzazione della calcemia e della creatinina dopo 2 mesi.

DISCUSSIONE

La sarcoidosi è una patologia granulomatosa sistemica diffusa in tutto il mondo. Le manifestazioni cliniche sono multifforme e dipendono dagli organi coinvolti. La malattia ha un esordio insidioso e un decorso spesso cronico e con episodiche riacacerbazioni e remissioni (2). È più frequente in inverno e in primavera e colpisce prevalentemente i giovani adulti (1). L'eziologia è sconosciuta, sebbene sia stata ipotizzata una patogenesi multifattoriale con il coinvolgimento di agenti infettivi, ambientali, genetici e autoimmunitari (3).

La sarcoidosi può interessare qualsiasi organo, ma sono più frequentemente colpiti il polmone (95%), la cute (15.9%), i linfonodi (15.2%) e l'occhio (11.8%) (4). Le alterazioni renali possono coesistere con il coinvolgimento di altri organi oppure, più raramente, rappresentano l'unica manifestazione della malattia, come nel caso descritto. L'incidenza reale della sarcoidosi renale è difficile da stabilire in quanto la malattia può presentarsi in maniera variabile (5, 6). La nefrite granulomatosa interstiziale (GIN) è riportata approssima-

tivamente in 1/3 dei soggetti con evidenza clinica di malattia renale e sarcoidosi (7). L'insufficienza renale in pazienti con sarcoidosi può anche essere secondaria ad ipercalcemia (11% dei casi) e ad ipercalciuria (62% dei casi) (8). La nefrolitiasi e la nefrocalcinosi sono manifestazioni frequenti di sarcoidosi renale insieme alla deposizione interstiziale di calcio e alla fibrosi tubulointerstiziale (9). La nefrocalcinosi nel 5% dei casi è la più comune causa di insufficienza renale progressiva (10, 18, 19). L'interessamento glomerulare in corso di sarcoidosi non è molto frequente, meno del 2% e può manifestarsi anche in assenza di coinvolgimento polmonare (11, 12). Le glomerulonefriti (GNF) più frequentemente descritte sono la GNF membranosa con o senza *crescents* epiteliali, la GNF membranoproliferativa, la Glomerulosclerosi focale, la GNF proliferativa, la IgA Nephropathy (13). Altre manifestazioni di sarcoidosi renale possono essere i danni tubulari come il diabete insipido nefrogeno e l'acidosi tubulare distale e prossimale (14).

La sarcoidosi dovrebbe quindi essere sempre considerata come una potenziale diagnosi in qualsiasi paziente con ipercalcemia e insufficienza renale acuta. La biopsia renale dovrebbe essere sempre eseguita, se altre cause di ipercalcemia, come mieloma, carcinoma con metastasi secondarie e iperparatiroidismo primario, sono state escluse. Inoltre tale diagnosi dovrebbe essere sempre considerata in pazienti con calcoli renali di origine sconosciuta (17). L'aumentata sintesi di Calcitriolo (1.25 diidrossi vitamina D₃) dai macrofagi delle lesioni granulomatose è al centro dell'alterato metabolismo del calcio e ciò spiega perché l'ipercalcemia e l'ipercalciuria sono le due principali manifestazioni del coinvolgimento renale in corso di sarcoidosi (15, 16).

La diagnosi di sarcoidosi renale si basa sulla presenza, alla biopsia, del granuloma senza necrosi caseosa centrale e sull'assenza di altre cause di flogosi granulomatosa come infezione da funghi, tubercolosi, linfoma, berilliosi o granulomatosi di Wegener.

PATOGENESI DEL GRANULOMA

L'infiltrazione delle cellule mononucleate è il primo step nella formazione del granuloma, in seguito i macrofagi aggregati si differenziano in cellule epiteliodi e in cellule giganti mononucleate (20). I linfociti attivati e dispersi nelle lesioni formano un orlo attorno al granuloma, mentre fibroblasti, mastcellule e fibre collagene, vengono incapsulati nel granuloma sarcoide maturo. Gli omogenati di colture granulomatose mostrano attività 1 alfa idrossilasi e convertono il 25 idrossi vitamina D₃ in 1.25 calcitriolo. Questa capacità, tipica dei macrofagi infiltranti, non è specifica della

sarcoidosi, ma è una modalità comune agli altri disordini granulomatosi (21).

Le colorazioni immunoistochimiche mostrano che la maggioranza dei linfociti entro il granuloma sarcoideo sono CD4+ e che la periferia è composta da T cellule CD4+ e CD8+. Questi linfociti CD4+ che in superficie presentano *markers* di precedenti attivazioni, hanno l'abilità di secernere spontaneamente interleuchina-2, interferon-gamma e altre citochine, iniziando e perpetuando la sarcoidosi (22, 23). Anche le cellule dendritiche recentemente hanno ricevuto attenzione nella fisiopatologia delle reazioni sarcoidosiche (24), esse, infatti, interagiscono con T cellule e provvedono sia al legame di membrana sia all'attivazione dei segnali (24, 25).

La causa della sarcoidosi è sconosciuta, ma una causa infettiva sembra essere plausibile. Numerosi microrganismi sono stati implicati e maggiormente micoplasmi e micobatteri (22, 26).

Anche i fattori genetici sono importanti (27). Il gene più studiato è quello dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (28, 29).

L'ACE, prodotto dalle cellule epitelioidi del granuloma, non è specifico per la sarcoidosi (30), infatti, solo nel 50-60% dei pazienti i livelli sierici sono elevati (9), per cui, più che un indice diagnostico, l'ACE, in corso di sarcoidosi, può essere considerato un *marker* di attività della malattia e di risposta alla terapia (31).

La terapia dei pazienti con sarcoidosi è diretta a ridurre la sintesi di calcitriolo trattando le lesioni granulomatose con steroidi (32). Altre misure precauzionali sono la restrizione di calcio *intake*, il divieto di esposizione al sole e di assunzione di supplementi dietetici contenenti vitamina D, l'incremento dell'introito idrico. L'uso degli steroidi nella sarcoidosi è ormai consolidato e numerosi *trials* hanno mostrato la loro effi-

cacia nel migliorare la funzione renale (34, 35). Gli steroidi sopprimono l'ipercalcemia bloccando la sintesi extrarenale di calcitriolo mediante l'inibizione dell'attività macrofagica 1- α -idrossilasi e il danno flogistico (20). Non esistono Linee Guida relative alle dosi d'induzione con steroidi, alle dosi di mantenimento e alla durata della terapia (33, 34). Terapie prolungate con basse dosi di steroidi sembrano comunque aiutare a preservare la funzione renale e a ridurre le recidive. Farmaci alternativi come gli antimalarici e i citotossici (36) possono essere usati da soli o in combinazione con gli steroidi (30). Sono in corso studi che stanno valutando l'efficacia del micofenolato mofetile e dell'azatioprina (29).

RIASSUNTO

La sarcoidosi è una malattia sistemica granulomatosa caratterizzata da manifestazioni cliniche multiformi. Può coinvolgere uno o più organi da soli o in associazione. Viene riportata la storia di una donna di 53 anni con insufficienza renale acuta, ipercalcemia, incremento del calcitriolo, preceduta, alcuni mesi prima del ricovero, da astenia, dolori articolari diffusi e dimagrimento. La diagnosi è stata possibile per la presenza, alla biopsia renale, di un granuloma interstiziale senza necrosi caseosa centrale e l'esclusione di tutte le altre cause di necrosi granulomatosa non caseosa. La nefrite interstiziale granulomatosa (GIN) sarcoidea è una patologia infrequente e probabilmente sottostimata. In letteratura sono stati descritti solo un centinaio di casi. Poiché i casi fin qui descritti hanno evidenziato possibili evoluzioni verso l'end-stage renal disease, la sarcoidosi non può essere considerata una malattia benigna. La terapia principale della sarcoidosi è rappresentata, al momento, dagli steroidi.

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas K, Hunninghake G. Sarcoidosis. JAMA 2003; 289: 3300-3.
2. Baughman R, Lower E, du Bois R. Sarcoidosis. Lancet 2003; 361: 1111-8.
3. Awasthi A, Nada R, Malhotra P, Goel R, Joshi K. Fatal renal failure as the first manifestation of sarcoidosis diagnosed on necropsy in a young man: a case report. J Clin Pathol 2004; 57: 1101-3.
4. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1885-9.
5. Ohashi N, Yonemura K, Hirano M, et al. A patient with sarcoidosis presenting with acute renal failure. Implications for granulomatous interstitial nephritis and hypercalcemia. Intern Med 2002; 41: 1088-9.
6. Ponce C, Gujral J. Renal failure and hypercalcemia as initial manifestations of extrapulmonary sarcoidosis. South Med J 2004; 97: 590-2.
7. Fernandez-Giron F, Fernandez Mora F, Conde-Garcia J, et al. Granulomatous interstitial nephritis, hypercalcemia and rapidly progressive kidney failure secondary to sarcoidosis with exclusive renal involvement. Am J Nephrol 2001; 21: 514-6.
8. Miyoshi K, Okura S, Watanabe S, et al. Granulomatous interstitial nephritis due to isolated renal sarcoidosis. Clin Exp Nephrol 2004; 8: 279-82.
9. Robson M, Banerjee D, Hopster D, Cairns H. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 280-4.
10. Sander S, Buller G, Perazella M. Hypercalcemia, sarcoidosis, and normal chest radiographs. Am J Med 1995; 99: 437-8.

11. Casella F, Allon M. The Kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1555-62.
12. Sharma O. Hypercalcemia in granulomatous disorders. A clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 442-7.
13. Sheffied EA. Pathology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 741-53.
14. Farge D, Liote F, Turner M, et al. Granulomatous interstitial and chronic renal failure in sarcoidosis: Long term follow-up studies in two patients. *Am J Nephrol* 1986; 6: 21-7.
15. Mason R, Frankel T, Chan Y, et al. Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate. *Ann Intern Med* 1984; 100: 59-61.
16. Lebacqz E, Verhaegen H, Desmet V. Renal involvement in sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1970; 46: 526-9.
17. Singer F, Adams J. Abnormal calcium homeostasis in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 735-7.
18. Rodman J, Mahler R. Kidney stones as a manifestation of hypercalcemic disorders. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 275-85.
19. Rizzato G, Colombo P. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: A prospective study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 167-72.
20. Richer W, Clark M. Sarcoidosis. A clinicopathologic review of 300 cases including 22 autopsies. *Am J Clin Pathol* 1949; 19: 725-9.
21. Utas C, Dogukan A, Patiroglu T, et al. Granulomatous interstitial nephritis in extrapulmonary sarcoidosis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 252-4.
22. Gobel U, Kettritz R, Scheider W, Luft F. The protean face of renal sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 2: 616-23.
23. Hannedouche T, Grateau G, Noel L, et al. Renal granulomatous sarcoidosis: Report of six cases. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 18-24.
24. Khan I, Simpson J, Catto G, MacLeod A. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis. *Nephron* 1994; 66: 459-61.
25. Mills P, Burns A, Dorman A, et al. Granulomatous sarcoid nephritis presenting as frank ematuria. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1649-51.
26. Toda T, Kimoto S, Nishio Y, et al. Sarcoidosis with membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis. *Intern Med* 1999; 38: 882-6.
27. Ikeda A, Nagai S, Kitaichi M, et al. Sarcoidosis with granulomatous interstitial nephritis: Report of three cases. *Intern Med* 2001; 40: 241-5.
28. Mignon F, Mery J, Mougnot B. Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1984; 13: 219-45.
29. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis. The Nephrologist's Perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 856-70.
30. Moudgil A, Przegodzki R, Kher K. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 281-5.
31. Johns C, Michele T. The clinical management of sarcoidosis. A 50 year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 65-111.
32. Longcope W, Freiman D. 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)* 1952; 31: 1-132.
33. Kukura S, Viclicky O, Lacha J. Recurrence of sarcoidosis in renal allograft during pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1640-2.
34. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-34.
35. Rastegar A, Kashgarian M. The clinical spectrum of tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 313-27.
36. O'Leary TJ, Jones G, Yendt R, Lohnes D, Cohan M, Yendt ER. The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1986; 2: 107-13.