

CASOS CLINICOS

El espectro de afectación renal en la sarcoidosis: presentación de tres casos

R. Peces, A. S. Laurés, R. A. Navascués, J. Baltar, M. Seco, F. Ortega, R. Marín y J. Alvarez Grande

Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Hospital Central de Asturias. Oviedo

RESUMEN

En este trabajo recogemos nuestra experiencia de tres pacientes con sarcoidosis y nefropatía que presentaron tres tipos diferentes de lesión renal: una nefritis intersticial granulomatosa, una glomerulosclerosis segmentaria y focal y una glomerulonefritis membranosa. Estos casos sirven para ilustrar las diferentes formas de presentación clínica y de evolución de esta asociación clinicopatológica. Así mismo, se discute la posible relación patogénica de los dos procesos. En todos los casos la mejoría de la enfermedad sarcoidea tras el tratamiento con esteroides se acompañó de una evolución favorable de la afectación renal, con mejoría de la función renal en un caso y disminución o remisión de la proteinuria en los otros dos.

Palabras clave: **Sarcoidosis. Nefritis granulomatosa. Glomerulonefritis.**

RENAL MANIFESTATIONS OF SARCOIDOSIS. REPORT OF THREE CASES

SUMMARY

We report three patients with different renal manifestations of sarcoidosis. These cases serve to illustrate different forms of clinical presentation and evolution in this clinicopathological association. One case presented with granulomatous interstitial nephritis and two cases with secondary glomerulonephritis (focal and segmental glomerulosclerosis and membranous glomerulonephritis). Treatment with steroids improved the renal function in one case and resulted in a decrease or remission in proteinuria in the other two. These cases provide further evidence that secondary nephropathy associated with sarcoidosis should be treated with steroids. We review the possible relationship between glomerulonephritis and sarcoidosis and speculate on the etiopathogenesis that might link the two.

Key words: **Sarcoidosis. Granulomatous nephritis. Glomerulonephritis.**

INTRODUCCION

El espectro de afectación renal en la sarcoidosis es muy variado, y va desde la nefrocalcinosis y nefrolitiasis secundarios a hipercalcemia¹⁻³, pasando por la nefropatía intersticial granulomatosa³⁻⁸ hasta diversas formas de afectación glomerular⁸⁻²⁵. Entre las lesiones glomerulares, la glomerulonefritis membranosa es la lesión

predominante que se encuentra con mayor frecuencia como sustrato morfológico del síndrome nefrótico⁸⁻¹³. Aunque menos frecuentes, se han descrito también lesiones de glomerulonefritis membranoproliferativa^{14,15}, glomerulonefritis mesangial IgA^{16,17}, nefropatía por cambios mínimos¹⁸, glomerulosclerosis segmentaria y focal¹⁹⁻²², vasculitis sistémica^{23,24} y amiloidosis²⁵. La heterogeneidad y la rareza de las lesiones glomerulares asociadas a la sarcoidosis indican que dicha asociación puede ser un hallazgo fortuito; sin embargo, existen algunos datos inmunológicos que sugieren la existencia de una interrelación entre la enfermedad granulomatosa y algunos tipos de lesión glomerular.

Correspondencia: Dr. R. Peces
Servicio de Nefrología
Hospital Central de Asturias
Celestino Villamil, s/n
33006 Oviedo

Recibido: 4-VII-97
En versión definitiva: 3-XI-97
Aceptado: 10-XI-97

En este trabajo recogemos nuestra experiencia de tres pacientes con sarcoidosis y nefropatía que presentaron tres tipos diferentes de lesión renal. En todos los casos la mejoría de la enfermedad sarcoidea tras el tratamiento con esteroides se acompañó también de mejoría o remisión de la afectación renal.

CASOS CLINICOS

Caso 1

Mujer de 68 años hospitalizada por presentar astenia, poliuria y disnea de 4 meses de evolución. En la exploración presentaba palidez de piel y mucosas, tensión arterial de 140/60 mmHg y estertores crepitantes basales en la auscultación pulmonar. En la analítica tenía hemoglobina de 8,3 g/dl, hematócrito 25%, urea 140 mg/dl, creatinina 6,8 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 5,7 ml/minuto, calcio total 8,3 mg/dl, proteínas totales 6,7 g/dl y albúmina 2,5 g/dl. El sedimento urinario mostró 3-4 hematíes y 6-7 leucocitos por campo, y la proteinuria fue de 1+. Las radiografías de tórax demostraron un infiltrado intersticial bilateral en ambas bases. Un test de la tuberculina fue negativo. Los riñones tenían una forma y tamaño normal. Un estudio de la médula ósea fue normal. La paciente rehusó realizar otras exploraciones invasivas por lo que fue dada de alta. Tres meses más tarde ingresó en situación similar practicándose una biopsia renal que mostró un infiltrado intersticial linfocitario difuso, con granulomas y células gigantes multinucleadas así como áreas de atrofia tubular (fig. 1). Los glomérulos y los vasos fueron normales y la inmunofluorescencia fue negativa. La paciente recibió tratamiento con prednisona a dosis de 60 mg/día que se redujo de forma progresiva al cabo de 2 meses a una dosis de mantenimiento de 20 mg/día. La función renal mejoró lentamente y, a los 10 meses, la creatinina era de 3,3 mg/dl, el aclaramiento de creatinina de 20 ml/minuto y la radiografía de tórax fue normal. Veinte meses después un nuevo empeoramiento de la

función renal fue tratado con un ciclo de prednisona (50 mg/día durante un mes y luego dosis decrecientes hasta un total de 4 meses) con buena respuesta.

Caso 2

Varón de 31 años, hospitalizado por presentar astenia, anorexia, dolor torácico y edemas de miembros inferiores. Al ingreso tenía una tensión arterial de 120/60 mmHg y el resto de la exploración no mostró nada reseñable a excepción de los edemas. El sedimento urinario fue normal, la proteinuria 8,3 g/24 h, la creatinina sérica 1 mg/dl, el aclaramiento de creatinina 86 ml/minuto, las proteínas totales 5,9 g/dl, la albúmina 2,1 g/dl, el colesterol 639 mg/dl y el calcio total 9 mg/dl. En la radiografía de tórax se observaron imágenes reticulonodulares distribuidas de forma homogénea bilateralmente, así como la presencia de adenopatías hiliares y laterotraqueales bilaterales. Un test de tuberculina fue negativo y repetidas investigaciones para bacilos ácido-alcohol resistentes fueron también negativas. El análisis del material obtenido por biopsia bronquial reveló un gran número de granulomas gigantomocelulares sin necrosis caseosa. Además, en el líquido del lavado broncoalveolar se observó linfocitosis (46%, siendo lo normal $7 \pm 2\%$). La determinación de las subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo, mostró un gran número de células T activadas (CD3 + DR + ,58%). La espirometría reveló la existencia de un síndrome restrictivo, y la capacidad de difusión alvéolo-capilar de monóxido de carbono se encontró disminuida. La gammagrafía con gallium-67 mostró una captación difusa en ambos pulmones. Los niveles séricos de la enzima de conversión de angiotensina (ECA) fueron 292 U/l (normal 8-52 U/l). La ecografía mostró unos riñones de forma y tamaño normal. La biopsia renal percutánea puso de manifiesto una glomeruloesclerosis segmentaria y focal (fig. 2) sin lesiones tubulointersticiales o vasculares, con inmunofluorescencia negativa. El paciente recibió tratamiento con prednisona a dosis de 60 mg/día durante un mes y luego dosis decrecientes hasta quedar con una dosis

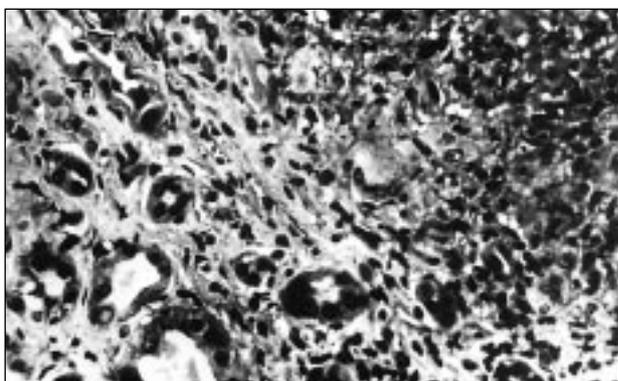


Fig. 1.—Biopsia renal mostrando granulomas no caseificantes en el intersticio. HE x 500.

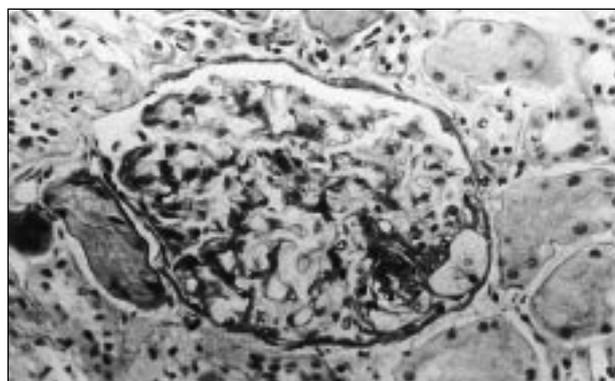


Fig. 2.—Glomérulo mostrando una esclerosis segmentaria y numerosas células espumosas cargadas de grasa. HE x 250.

de mantenimiento de 20 mg/día. Con ello mejoraron los síntomas generales y un mes después se observó la resolución del patrón pulmonar, persistiendo sin embargo las adenopatías hiliares bilaterales. Los niveles de ECA se redujeron a 130 U/l y la proteinuria descendió a 4,2 g/24 h. Dos meses más tarde las proteínas totales y la albúmina sérica se habían normalizado, la proteinuria era de 3 g/24 h y los niveles de ECA eran de 63 U/l. En los cinco meses siguientes la proteinuria desapareció y la dosis de prednisona se redujo progresivamente hasta suspenderse. A los 9 meses del comienzo de la enfermedad las adenopatías mediastínicas habían desaparecido.

Caso 3

Varón de 31 años hospitalizado por presentar edemas generalizados, polaquiuria y disnea de medianos esfuerzos de un mes de evolución. En la exploración tenía una tensión arterial de 120/60 mmHg y edemas generalizados. En la analítica presentaba: creatinina 1,3 mg/dl, aclaramiento de creatinina 102 ml/minuto, proteínas totales 3,8 g/dl, albúmina 1,3 g/dl, colesterol 374 mg/dl, triglicéridos 330 mg/dl y calcio total 7,8 mg/dl. Un test de la tuberculina fue negativo. Los niveles de ECA fueron de 145 U/l. En el sedimento urinario presentaba 13-15 hematías y 25-30 leucocitos por campo y la proteinuria fue de 17 g/24 h. En la radiografía de tórax se observaron adenopatías hiliares bilaterales. La TAC toracoabdominal mostró lesiones pleuroparenquimatosas en ambos lóbulos superiores, adenopatías en los troncos supraaórticos, así como en la región pre e infracarinal, retrocava e hiliares bilaterales. La biopsia de una adenopatía axilar izquierda mostró linfadenitis crónica granulomatosa no caseificante. Los riñones tenían una forma regular y un tamaño normal. La biopsia renal percutánea mostró glomerulos con asas capilares engrosadas con pequeños depósitos subepiteliales, siendo los túbulos, el intersticio y los vasos normales. La inmunofluorescencia reveló la presencia de depósitos difusos de IgG y C3 de carácter finamente granular a lo largo de las asas capilares (fig. 3).

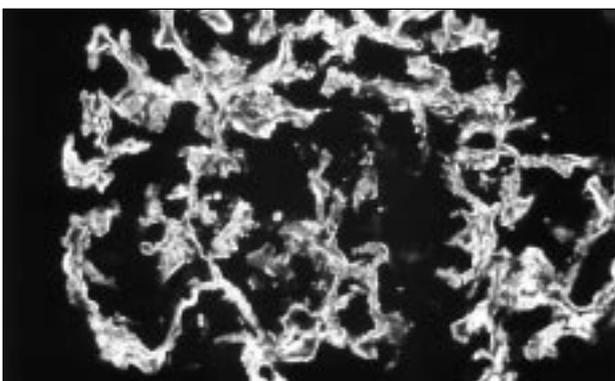


Fig. 3.—Glomérulo mostrando un depósito finamente granular de IgG a lo largo de las asas capilares (x 500).

Con el diagnóstico de sarcoidosis y glomerulonefritis membranosa se inició tratamiento con prednisona a dosis de 75 mg/día el primer mes y luego a días alternos otro mes. Tras 2 meses de tratamiento desaparecieron los síntomas generales y mejoró el síndrome nefrótico, siendo las proteínas totales 5 g/dl, la albúmina 3 g/dl y la proteinuria 4,1 g/24 h. La dosis de prednisona se redujo progresivamente y a los 5 meses de iniciado el tratamiento, estando con 20 mg/día de prednisona, la proteinuria era 3,9 g/24 h. Cuatro meses después el paciente tenía creatinina, 1,1 mg/dl, proteínas totales 5,1 g/dl, albúmina 3,4 g/dl, colesterol 250 mg/dl, proteinuria 5,7 g/24 h y niveles de ECA 90 U/l. En la radiografía de tórax persistían las adenopatías hiliares bilaterales por lo que se mantuvo el tratamiento esteroideo durante 3 meses más a dosis de 20 mg/día. Doce meses después de iniciado el tratamiento con esteroides persiste una ligera proteinuria pero sin síndrome nefrótico.

DISCUSION

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida caracterizada por la formación de granulomas epitelioides no caseificantes en múltiples órganos¹. La formación de granulomas en el riñón es un hallazgo relativamente frecuente y en algunos casos se puede acompañar de deterioro de la función renal de mayor o menor magnitud, como ocurrió en el caso 1³⁻⁸. Estos pacientes suelen responder bien al tratamiento con esteroides, aunque con frecuencia la alteración de la función renal no se recupera por completo, observándose, en los casos en los que se realizó una segunda biopsia renal, la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular, justificando así que la respuesta a largo plazo a los esteroides sea sólo parcial.

La asociación a la sarcoidosis de cualquier forma de glomerulonefritis podría ser un mero hecho casual, o bien pudiera ser que ambos procesos dependieran de una alteración inmunológica común. En nuestros dos pacientes (casos 2 y 3), el inicio del síndrome nefrótico y las manifestaciones clínicas de la sarcoidosis fueron simultáneos y la evolución paralela, sugiriendo una relación causal entre la enfermedad granulomatosa y la lesión glomerular. Además, la mejoría y la resolución del síndrome nefrótico bajo el tratamiento esteroideo, guardó una relación estrecha con el control de las manifestaciones sistémicas de la sarcoidosis. Este mismo efecto se ha comprobado en otros estudios en relación con la glomerulonefritis membranosa y con la glomeruloesclerosis segmentaria y focal^{8,12,13,19}.

La sarcoidosis se caracteriza por el desarrollo de granulomas intersticiales y la formación de un proceso inflamatorio constituido por linfocitos T y células mononucleares fagocíticas que liberan citoquinas (IL-1 β , IL-2, IL-6, interferón γ y TNF α), que contribuyen al reclutamiento y activación celular^{1,26}. A su vez estas citoquinas podrían ser, en algunos casos,

R. PECES y cols.

las responsables de un aumento de la permeabilidad glomerular (nefropatía por cambios mínimos y glomeruloesclerosis segmentaria y focal)²⁷⁻³⁰. Es posible también que estas mismas alteraciones inmunológicas favorezcan la formación y/o el depósito de inmunocomplejos, dando lugar a otros tipos de lesión glomerular (glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis proliferativa y vasculitis). Otro soporte que apoya la existencia de una relación de base inmunogénica entre las alteraciones de la sarcoidosis y las lesiones glomerulares lo proporciona, indirectamente, la respuesta de ambos procesos a los esteroides, que como es sabido ejercen un efecto sobre la linfopoyesis de células T y bloquean la producción de citoquinas²⁶.

Aunque la medida de la ECA tiene poca sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sarcoidosis^{1,31,32}, en nuestra experiencia, en los dos casos en los que se determinaron los niveles de ECA, su evolución en el tiempo se ha revelado como un buen indicador de actividad de la sarcoidosis, al modificarse con el tratamiento esteroideo y coincidir su descenso o normalización con la mejoría clínica de la enfermedad^{6,31,32}.

En resumen, el espectro de afectación renal en la sarcoidosis es muy variado, existiendo una clara relación entre el cese de la actividad sarcoidea en respuesta al tratamiento con esteroides y la mejoría o remisión de las manifestaciones renales.

BIBLIOGRAFIA

1. Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 336: 1224-1234, 1997.
2. Casella FJ, Allon M: The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 3: 1555-1562, 1993.
3. McCurley T, Salter J, Glick A: Renal insufficiency in sarcoidosis. A clinical and pathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 114: 488-492, 1990.
4. Mills PR, Burns AP, Dorman AM, Sweny PJ, Moorhead JF: Granulomatous sarcoid nephritis presenting as frank haematuria. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1649-1651, 1994.
5. Ortega F, Riesgo I, Baños M, Morales JM, Marín R, Gago E, Gómez E, Alvarez Grande J: Recuperación parcial de una grave nefropatía granulomatosa de origen sarcoideo. *Nefrología* 1: 63-65, 1981.
6. Hannedouche T, Grateau G, Noël LH, Godin M, Fillastre JP, Grünfeld JP, Jungers P: Renal granulomatous sarcoidosis: report of six cases. *Nephrol Dial Transplant* 5: 18-24, 1990.
7. Alcázar JM, Bello I, Arteaga J, Ruilope L, Barrientos A, Rodicio JL: Sarcoidosis and renal failure. *Nephron* 29: 281, 1981.
8. Khan IH, Simpson JG, Cato GRD, MacLeod AM: Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis. *Nephron* 66: 459-461, 1994.
9. Salomon MI, Poon TP, Hsu KC, King EJ, Tchertkoff V: Membranous glomerulopathy in a patient with sarcoidosis. *Arch Pathol* 99: 479-483, 1975.
10. Mariani AF, Clifton S, Davies DJ, Dawborn JK, Fitzgerald JE, Ible BU, Niall JF, Ryan GB: Membranous glomerulonephritis associated with sarcoidosis. *Aust N Z J Med* 8: 420-425, 1978.
11. Taylor RG, Fisher C, Hofibrand BI: Sarcoidosis and membranous glomerulonephritis: A significant association. *Br Med J* 284: 1297-1298, 1982.
12. Jones B, Fowler J: Membranous nephropathy associated with sarcoidosis. Response to prednisolone. *Nephron* 52: 101-102, 1989.
13. Oliver Rotellar JA, García C, Martínez Veja A: Response to prednisone in membranous nephropathy associated with sarcoidosis. *Nephron* 54: 195, 1990.
14. 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* 105: 478-481, 1981.
15. Molle De, Baumelou A, Beaufile L, Vannier R, Legrain M: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with pulmonary sarcoidosis. *Am J Nephrol* 6: 386-388, 1986.
16. Vanhille Ph, Beudoin D, Mougenot B, Striker L, Lemaître V, Fleury D, Gobert P: Glomérulonéphrite rapidement progressive à dépôts mésangiaux d'IgA au cours d'une sarcoïdose. *Néphrologie* 5: 207-209, 1986.
17. Nisar A, Gokal R: Simultaneous occurrence of IgA nephropathy and sarcoidosis in the context of pre-existent minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 65: 310-312, 1993.
18. Mündlein E, Greten T, Ritz E: Graves' disease and sarcoidosis in a patient with minimal-change glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 860-862, 1996.
19. Peces R, de la Torre M, Sánchez Fructuoso A, Escalada P: Focal segmental glomerulosclerosis associated with pulmonary sarcoidosis. *Nephron* 65: 656-657, 1993.
20. Lee SM, Michael AF: Focal glomerular sclerosis and sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 102: 572-575, 1978.
21. Godin M, Fillastre JP, Ducastelle T, Hemet J, Morere P, Nouvet G: Sarcoidosis, retroperitoneal fibrosis, renal artery involvement and unilateral focal glomerulosclerosis. *Arch Intern Med* 140: 1240-1242, 1980.
22. Hakaim AG, Stilmant MM, Kauffman J, Schmitt G, Joshi P, Carpinito G, Cho SI: Successful renal transplantation in a patient with systemic sarcoidosis and renal failure due to focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 19: 493-495, 1992.
23. Watson L, Hill CM, Biggart JD, Russell CJ, Garrett PJ: Sarcoidosis and primary systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1631-1633, 1996.
24. Ahuja TS, Mattana J, Valderrama E, Sankaran R, Singhal PC, Wanger JD: Wegener's granulomatosis followed by development of sarcoidosis. *Am J Kidney Dis* 28: 893-898, 1996.
25. Rainfray M, Meyrier A, Veleyre D, Tazi A, Battesti JP: Renal amyloidosis complicating sarcoidosis. *Thorax* 43: 422-423, 1988.
26. Pinkston P, Saltini C, Müller-Quemheim J, Crystal RG: Corticosteroid therapy suppresses spontaneous interleukin 2 release and spontaneous proliferation of lung T lymphocytes of patients with active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 139: 755-760, 1987.
27. Peces R, Sánchez L, Gorostidi M, Alvarez J: Minimal-change nephrotic syndrome associated with Hodgkin's lymphoma. *Nephrol Dial Transplant* 6: 155-158, 1991.
28. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M: A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 40: 453-460, 1991.
29. Fiser RT, Arnold WC, Charlton RK, Steele RW, Childress SH, Shirkey B: T-lymphocyte subsets in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 40: 913-918, 1991.
30. Bricio T, Molina A, Egido J, González E, Mampaso F: IL 1-like production in adriamycin induced nephrotic syndrome in the rat. *Clin Exp Immunol* 87: 117-121, 1992.
31. Nosal A, Schleissner LA, Mishkin ES: Angiotensin I converting enzyme and gallium scan noninvasive evaluation of sarcoidosis. *Ann Intern Med* 90: 328-331, 1979.
32. Sharma P, Smith I, Maguire G, Stewart S, Shneerson J, Brown MJ: Clinical value of ACE genotyping in diagnosis of sarcoidosis. *Lancet* 349: 1602-1603, 1997.