

Böbrek tutuluşundan Sjögren Sendromunu tanımak

Gülay Aşcı

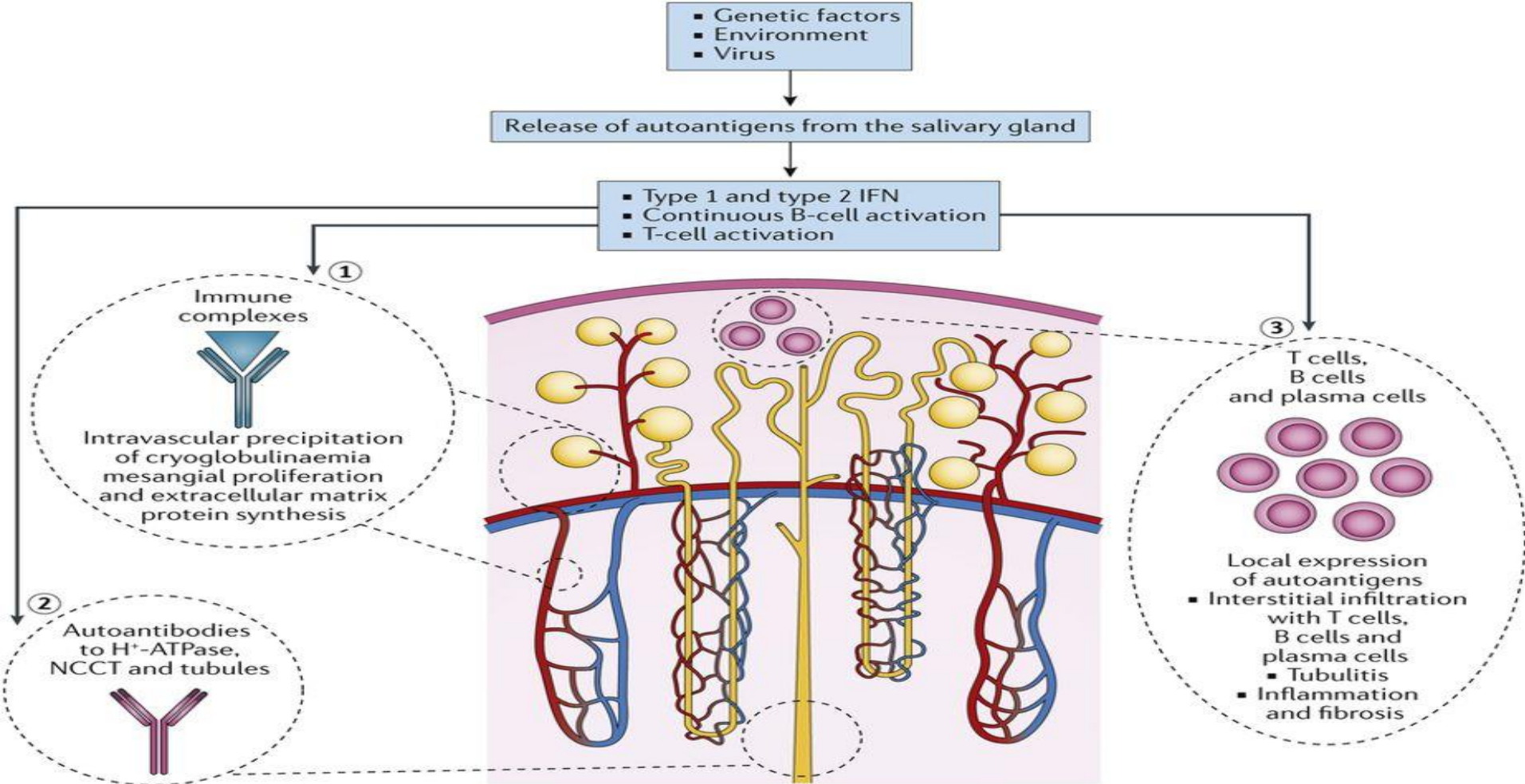
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji Bilim Dalı

- Primer Sjögren sendrom (pSS) sıklığı genel popülasyonda %0.01-%0.1, genellikle 50 yaş, **9/1 kadın** dominansı
- Ana bulgu lenfosit infiltrasyonu nedeni ile egzokrin bezlerin fonksiyon bozukluğu (kuru göz ve kuru ağız) ancak multisistemik tutulum görülebilir
- Sistemik bulgular nadir olsa da hayatı tehdit edici olabilir

Renal tutulum

- ❑ **Tubulointerstisyel tutulum (TIN) en sık** (interstisyumda lenfosit infiltrasyonu)
- ❑ Poliklonal B hücre proliferasyonuna bağlı olarak **kriyoglobulinemi** : Küçük damar vaskülit ve MPGN ikinci en sık tutulumlar
- ❑ Kronik otoimmün B hücre aktivasyonu sonucu Non-hodgkin B hücre lenfoma en ciddi komplikasyon (%2-9). **Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması** en sık form (tükrük bezler, lenfoid doku ve nadiren böbrek tutulumu)



Renal hastalık sıklığı

- ❑ Heterojen (izole elektrolit bozukluğu ve nefrolitiazisten glomerulonefrit ve TIN'e kadar, akut veya kronik)
- ❑ **Çoğunlukla asemptomatik** ve klinik anlamı olmayabilir
- ❑ Her vaka araştırıldıkça sıklık yüksek çıkabilir

Table 1 | Prevalence of renal involvement in patients with primary Sjögren syndrome

Study	Country	Diagnostic criteria	Number of patients	Renal involvement % (n)
Goules et al. (2000) ²⁸	Greece	European–1993*	471	4.2 (20)
Skopouli et al. (2000) ⁷¹	Greece	At least 3 AECG criteria	261	11.0 (30)
Bossini et al. (2001) ³	Italy	European–1993*	60	27.0 (16)
Garcia-Carrasco et al. (2002) ⁷²	Spain	European–1993*	400	6.0 (25)
Ramos-Casals et al. (2008) ⁷³	Spain	AECG or European–1993*	1010	5.0 (48)
Maripuri et al. (2009) ²¹	USA	AECG	7,276	0.3 (24)
Lin et al. (2010) ⁸	China	AECG	473	33.5 (192)
Seror et al. (2010) ¹³	Europe	AECG	96	14.58 (14)
Malladi et al. (2012) ⁶	International	AECG	886	1.0 (9)
Goules et al. (2013) ²⁵	Greece	AECG	715	4.9 (35*)
Gottenberg et al. (2013) ¹⁴	France	AECG	395	2.8 (11)
Ramos-Casals et al. (2014) ⁷⁴	Spain	AECG	921	4.3 (40)
Baldini et al. (2014) ⁷	Italy	AECG and/or European–1993*	1115	1.7 (19)

AECG, American–European Consensus Group criteria. *European–1993 refers to the European criteria published by Vitali et al. in 1993¹⁰. †This study includes 20 patients from the study of Goules et al. published in 2000²⁸.

- ❑ 60 pSS hastası, (Avrupa kriterlerine göre)
 - ❑ 24 saatlik idrar, elektrolitler
 - ❑ Bikarbonat
 - ❑ İdrar kültürü, idrar ph, idrar osmolarite
 - ❑ Sabah idrar osmolarite düşük olanlara su kısıtlama testi
 - ❑ İdrar ph>5.5 ise amonyum klorür yükleme testi
 - ❑ Böbrek biyopsi

- ❑ **%27 tubuler veya glomeruler bozukluk kanıtı**
- ❑ %13 GFR düşük
- ❑ %5 belirgin distal tubuler asidoz
- ❑ %7 hipokalemi
- ❑ %20 proteinüri
- ❑ %21'de üriner konsantrasyon defekti
- ❑ 1 hipopotasemik paralizi, 1 nefrotik sendrom, 1 nefrolitiazis
- ❑ 9 renal biyopsi: 6 TIN, 3 GN (tanı süresi daha kısa)

Renal hastalık klinik bulgular

□ İzole elektrolit bozuklukları

- ▣ Distal RTA hiperkalsiüri ve hipositratüri ile birlikte
- ▣ Diabet insipidus
- ▣ Fanconi sendromu
- ▣ Bartter sendromu
- ▣ Gitelman sendromu

□ Nefrolitiazis (dRTA'ya sekonder)

□ Nefrokalsinozis (dRTA'ya sekonder)

Renal hastalık klinik bulgular

- Akut tubulointerstisyel nefrit
- Kronik tubulointerstisyel nefrit
- Glomeruler hastalık
 - ▣ MPGN (krioglobulinemi)

- Renal semptomlar genellikle >50 yaş, çocuk ve adolesanlarda nadir
- **pSS tanısından 2-7 yıl sonra**
 - TIN 2 yıl, GN 8 yıl sonra
 - Histolojiden bağımsız 2-3 yıl sonra
 - pSS tanı anında yaklaşık %50 !
- ESSDAI skorunun bir parçası, hastalık aktivitesi (daha çok glomerüler, TIN ?)
 - Nonspesifik (normal idrar sedimenti ve proteinüri <0.5 g/gün, RTA yok, stabil bb fonksiyonu)
 - Yüksek aktivite (şiddetli proliferatif glomerüler tutulum, ağır proteinüri, hematüri ve KBY<60 ml/min/1.73 m²)

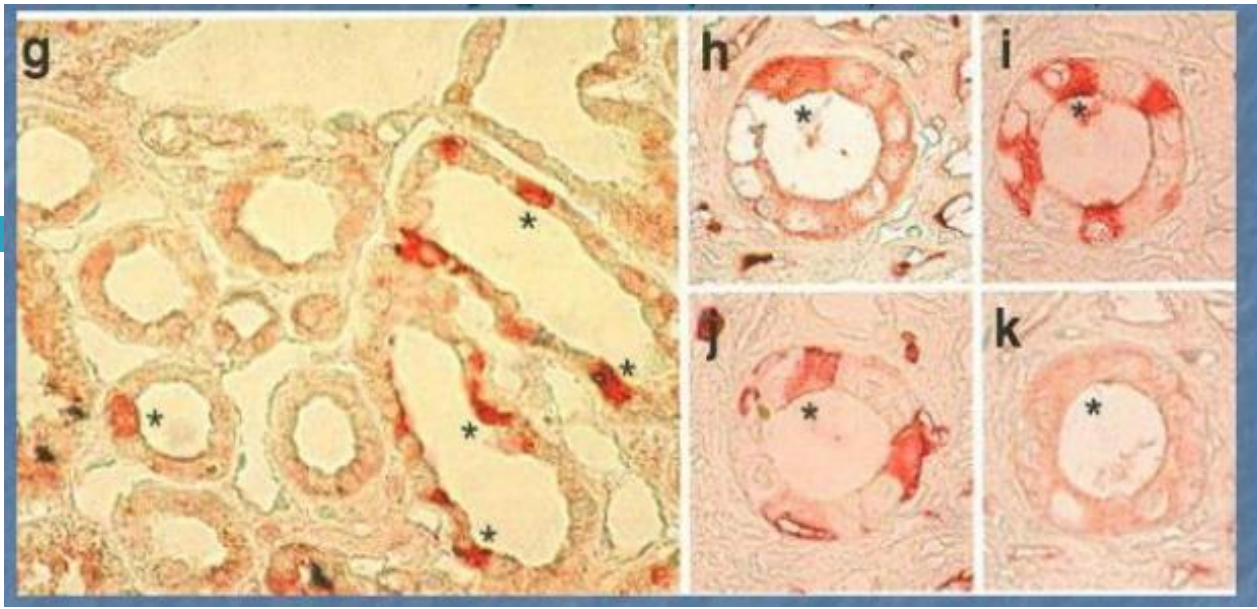
Tubulointerstisyel hastalık

- Renal disfonksiyonu olan pSS hastaların biyopsisinde 2/3 TIN

Renal biopsy finding	Study	Diagnostic criteria	Positive biopsies/ total biopsies (%)
Tubulointerstitial nephritis	Bossini et al. (2001) ³	European-1993*	6/9 (66.0)
	Ren et al. (2008) ²²	AECG	33/41 (80.5)
	Maripuri et al. (2009) ²¹	AECG	17/24 (71.0)
	Lin et al. (2010) ⁸	AECG	21/61 (33.0)
	Goules et al. (2013) ²⁵	AECG	12/33 (33.0)

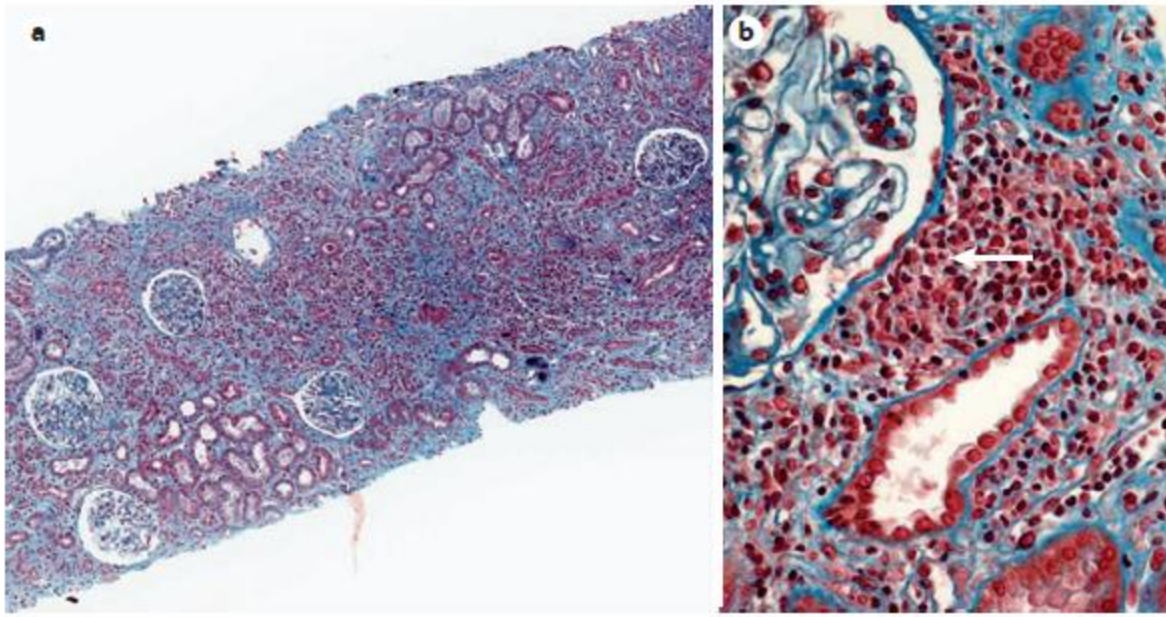
- Sessiz seyir, düşük proteinüri, serum kreatinin yüksekliği
- Tubuler proteinüriyi saptamak zor, KBY 4-5 olunca HT= **çoğunlukla tanı konamıyor**

- Yılda iki kez proteinuri, serum creatinine, GFR (eGFR), plasma elektrolitler (serum bikarbonat ve fosfat), sabah idrar pH and osmolarite bakılması öneriliyor.
- Sıklıkla kronik böbrek hastalığı, tubuler proteinüri ve RTA (distal >proksimal)
- **Tubulointerstisyel hücre infiltrasyonu (T hücreleri, B hücreleri, plasma hücreleri, nadiren otoantikörler)**
 - İnterstisyel infiltrasyon.....fibrozis
 - Tubulit.....distal RTA (toplayıcı tüplerde H-ATPaz ve distal tubulde tiyazid duyarlı NaCl kotransporter (NCCT) yokluğu)
 - Karbonik anhidraza karşı antikor (tükürük bez ve tubul epitel)



Hasta serumu ile enkübe böbrek tubulleri:
immunkompleks (g,h), apikal H-ATPaz antikor
(i,j), k(kontrol)

Devuyst O Kidney Int 2009

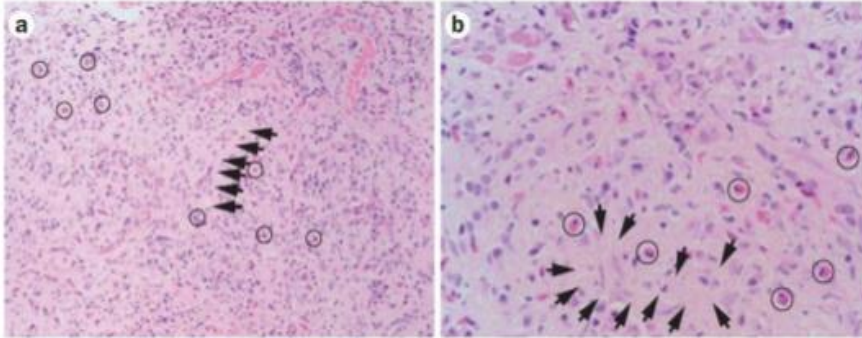


- Fokal veya diffüz, T ve B hücre infiltrasyonu eşit oranda,
 - %10 B hücre dominant, %25 plazma hücre dominansı
 - **B hücre aktivasyonunun belirgin olduğu klinikte TIN daha sık**

Ayırıcı tanı

□ IgG4 ilişkili hastalık

HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF IgG4-RELATED KIDNEY DISEASE: TUBULOINTERSTITIAL LESIONS



Lymphoplasmacytic infiltrate within the renal interstitium, with abundant eosinophils (circled). Strongly evident among the cellular infiltrate are interlacing fibrils of storiform fibrosis (arrows).

High-power view of IgG4-related tubulointerstitial nephritis, showing eosinophils (circled) and storiform fibrosis (arrows).

Nat. Rev. Nephrol. 11, 599–609 (2015)

IgG4+/IgG+plasma hücre >%40, >%10 IgG4+PH

Sarkoidoz, TINU
pSS'de granülom nadir

Tubulointerstitial nephritis

- Infection (pyelonephritis, tuberculosis, leptospirosis, hantavirus)
- Drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), β -lactam antibiotics, allopurinol)
- Sarcoidosis
- IgG4-associated disease
- Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome
- Idiopathic
- Haemopathy (lymphoma, chronic or acute leukaemia)
- Toxin exposure (Chinese herbs)

Elektrolit bozuklarının çoğunda TIN var!

- ❑ **DİSTAL RTA en sık**, bağlayıcı segment ve toplayıcı tüplerin tutulumu, (sıklık %5-%33-% 70)
 - ❑ **Hipokalemi**
 - ❑ Nefrolitiazis, nefrokalsinozis (hiperkalsiüri ve hipositratüriye bağlı)
- ❑ **Tam dRTA**: metabolik asidoz, idrar $\text{pH} > 5.5$ ve (+) idrar anyon gap
- ❑ **Parsiyel dRTA**: Normal bikarbonat, NH_4Cl yüklemesinde rağmen idrar $\text{pH} > 5.5$

❑ Renal konsantrasyon defektleri

- ❑ Niktüri, poliüri, diabetes insipidus gözlenebilir
- ❑ Semptomlar genellikle hafif

❑ Proksimal RTA: daha az sıklıkta (%3-5)

- ❑ Asidoz, normal AG, hipofosfatemi, hipoürisemi, glikozüri
- ❑ Klinik bulgu nadir: osteomalazi, kırık

❑ Edinsel Gitelman sendromu (NCCT etkilenmesi)

- Renal hipokalemi (hipokalemi ile birlikte yüksek K atılımı, >20 mEq/L)
- hypomagnezemi, renin-ald yüksek, metabolik alkaloz (sekonder), hipokalsiüri
- Çoğunlukla TIN var !

- Edinsel Bartter Sendromu: Tuz kaybına bağlı volüm kontraksiyonu, yüksek renin-aldo, renal hipokalemi
 - hiperkalsiüri

HCV dışı krioglobulineminin (MPGN) en sık nedeni pSS

MPGN secondary to cryoglobulinaemia	Bossini <i>et al.</i> (2001) ³	European-1993*	1/9 (11.0)
	Ren <i>et al.</i> (2008) ²²	AECG	2/41 (4.9)
	Maripuri <i>et al.</i> (2009) ²¹	AECG	2/24, (8.0)
	Goules <i>et al.</i> (2013) ²⁵	AECG	10/33 (30.0)

- Kriyoglobulinemiye sekonder MPGN %5-30
 - ▣ HT, proteinüri, hematüri, akut nefritik sendrom ve hızlı ilerleyen GN

pSS'da HCV(+) %14, kriyoglobulinemisi olan pSS'nin %47 HCV(+).

- Krioglobulinemiye bağlı MPGN çoklu organ tutulumuna neden olabilir.
 - Hasta sağkalımı pSS+TIN'e göre daha kötü; ama renal sağkalım daha iyi ?
 - Plazmaferez+Rituximab ile renal prognoz iyi, ancak diğer IS tedavilerle RKÇ yok

Patofizyoloji

- Otoimmün B hücrelerinin sürekli stimülasyonu
- İmmunkompleks ilişkili MPGN
 - IgG, IgM, IgA, kappa, lambda ve kompleman (C3, C1q)
 - Hipergammaglobulinemi ve serumda immunkompleksler pSS'de ana özellik.....B hücre stimülasyonu.....IgG Fc fragman ekspresyonu...RF...tip 2 ve 3 krioglobulinemi
 - MK gammapati ve lenfoma

- ❑ **Otoantijen ?** Epitelyal hücrelerin virus veya T hücreleri ile desktrüksiyonu
- ❑ IK ve/veya RF ile birlikte glomerülde krioglobulin olarak çökme.....klasik kompleman yolağı aktivasyonu...mezenjial ve subendotelyal hasar...glomerül bazal membranında çift kontur

Renal histoloji

- Tanı için IF şart
- Krioglobulin birikimi genellikle mezenjial ve subendotelyal
- IgM ve IgG'den oluşan trombüsler
- Ekstrakapiller proliferasyon sık değil

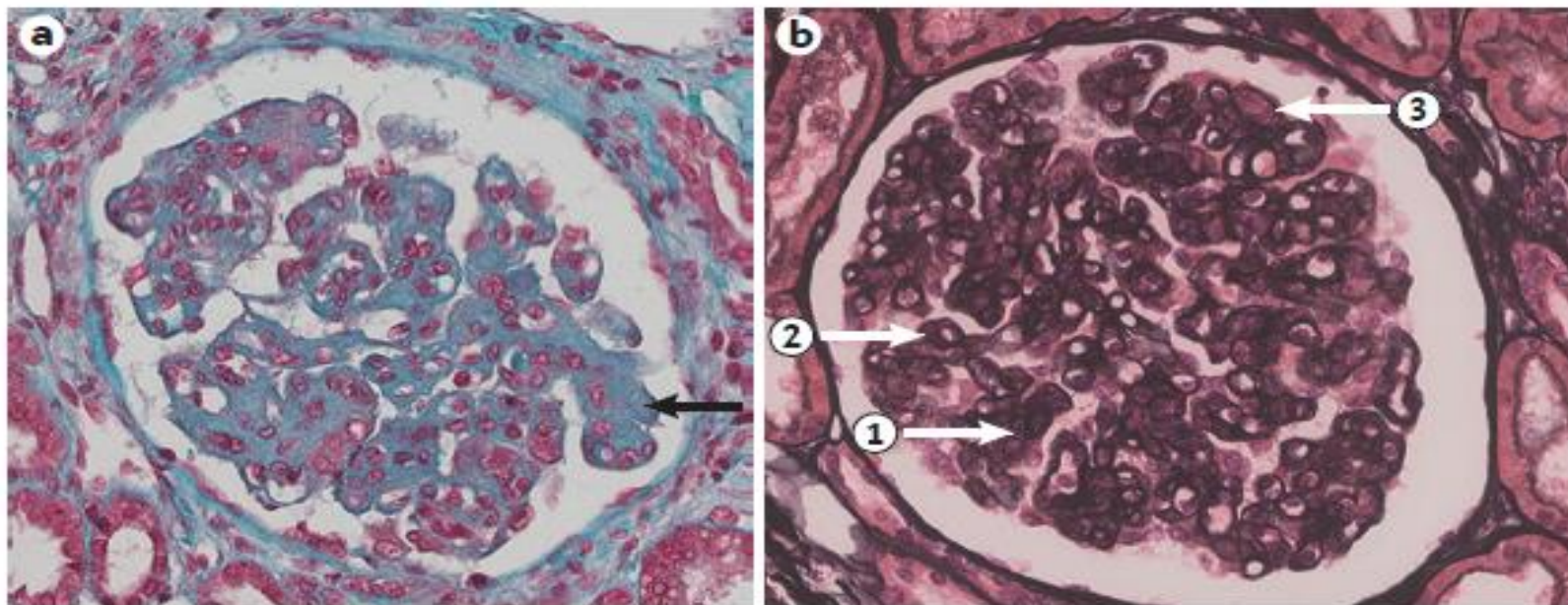
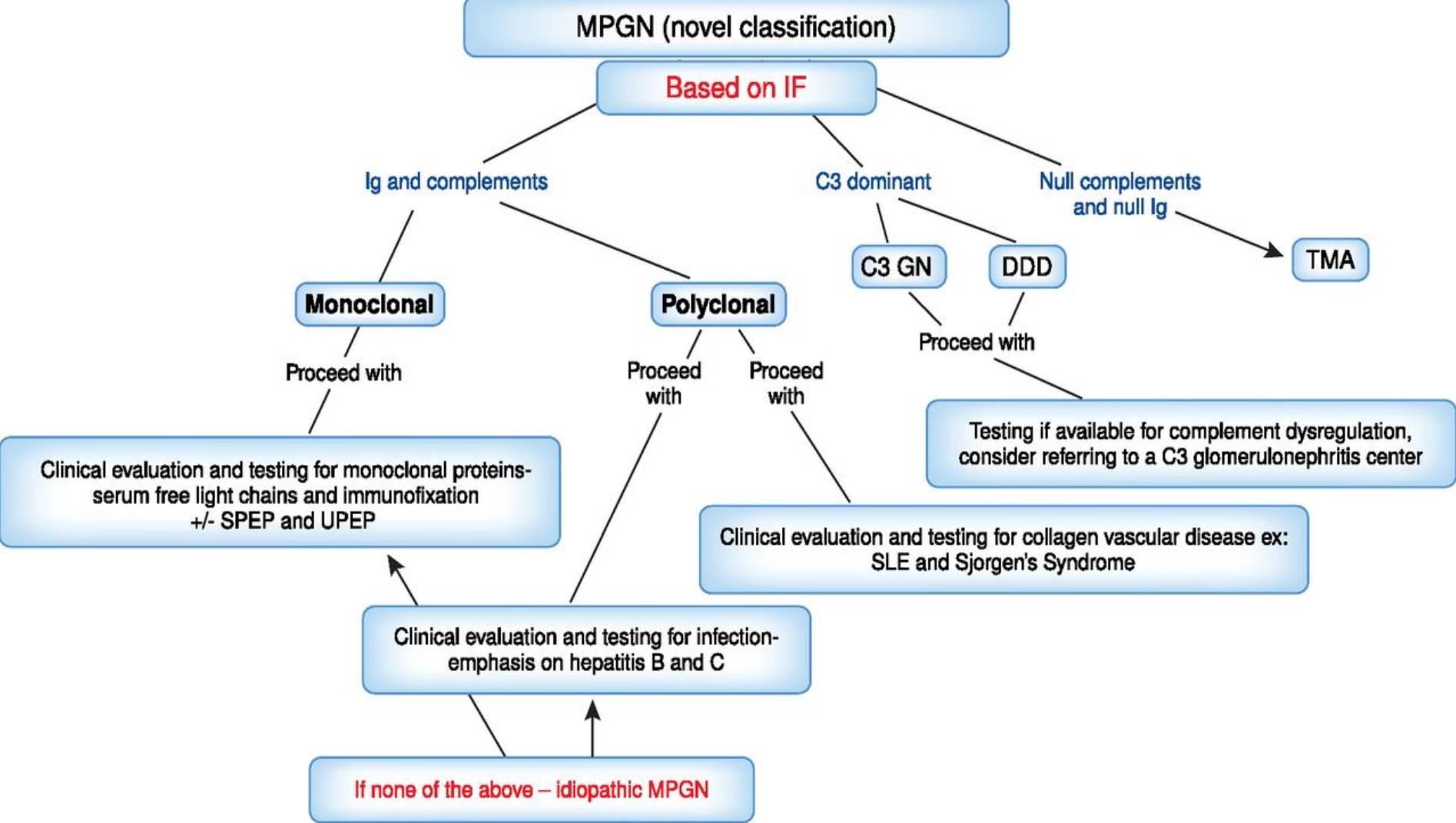


Figure 3 | Typical histologic presentation of MPGN secondary to cryoglobulinaemia in a patient with pSS. a | Masson trichrome staining of a



MGN

- Sekonder MGN etiyolojisinde pSS olmakla birlikte;
 - Erişkinlerdeki en sık nefrotik sendrom nedeni MGN
 - Spesifik tanımlanmış glomerüler veya podosit antijeni yok
 - Kanıt yok

- ❑ IgA NP (%1-22)
- ❑ FSGS (%1-8)
- ❑ MLH (%2-4)
- ❑ ANCA ilişkili vaskülit ? (pSS da ANCA(+) %6-17 ama klinik yok)
- ❑ KANIT YOK

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2017;56:362–370

doi:10.1093/rheumatology/kew376

Advance Access publication 7 December 2016

Original article

A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome

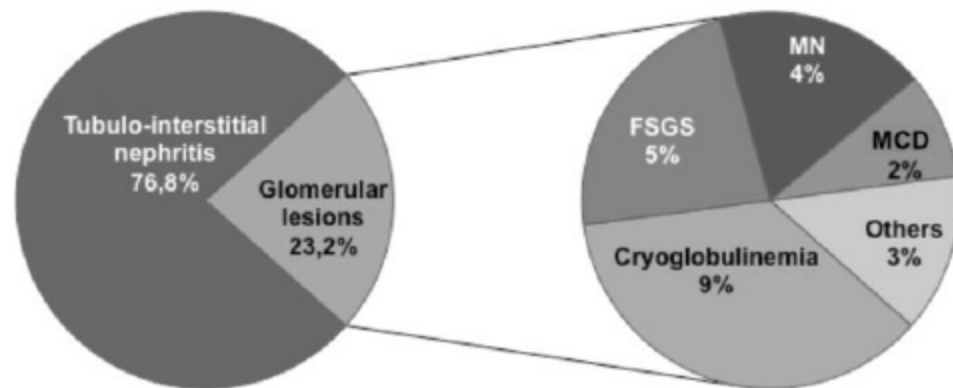
Magali Jasiek^{1,*}, Alexandre Karras^{2,*}, Véronique Le Guern^{3,†},

Number of patients	95
Demography	
Gender	86 F/9 M
Age, median (IQR)	49.0 (17.9–87.3)
pSS diagnosis, <i>n</i> (%)	
AECG criteria (<i>n</i> = 95)	82 (86.3)
Enlarged criteria only (<i>n</i> = 95)	13 (13.7)
Other autoimmune diseases associated with pSS (<i>n</i> = 95)	11 (11.6)
Dry eyes (<i>n</i> = 93)	91 (97.8)
Subjective (<i>n</i> = 93)	82 ^a (88.2)
Objective (<i>n</i> = 65)	56 (86.2)
Dry mouth (<i>n</i> = 94)	89 (93.7)
Subjective (<i>n</i> = 94)	87 ^b (92.6)
Objective (<i>n</i> = 42)	32 (76.2)
ESSDAI, median (IQR)	16.0 (9–41)
Comorbidities, <i>n</i> (%)	
Hypertension (<i>n</i> = 95)	27 (28.4)
Diabetes (<i>n</i> = 95)	7 (7.4)
Hypertension and diabetes (<i>n</i> = 95)	6 (6.3)
Immunological features, <i>n</i> (%)	
ANA (+) (<i>n</i> = 95)	85 (89.5)
Anti-SSA (+) (<i>n</i> = 95)	73 (76.8)
Anti-SSB (+) (<i>n</i> = 93)	50 (53.8)
Anti-SSA and SSB (–) (<i>n</i> = 95)	22 (23.2)
Salivary gland biopsy (+),	82 (96.5)
Chisholm score ≥ 3 , (<i>n</i> = 85)	
RF (+) (<i>n</i> = 82)	53 (64.6)
Cryoglobulinaemia (+) (<i>n</i> = 89)	26 (29.2)
Low C3 (<800 mg/l) (<i>n</i> = 75)	13 (17.3)
Low C4 (<150 mg/l) (<i>n</i> = 76)	27 (35.5)
Hypergammaglobulinaemia (≥ 16 g/l) (<i>n</i> = 81)	55 (67.9)

TABLE 2 Characteristics of renal involvement at presentation

Number of patients	95
Age, median (IQR), years	50.9 (7–87.3)
Delay between renal symptoms and pSS, median (IQR), months	0 (–265.7, 352.1)
Delay between renal symptoms/pSS, <i>n</i> (%)	
A least 1 year before	10 (10.5)
Simultaneous (1 year)	55 (57.9)
1–5 years after	20 (21.1)
> 5 years after	10 (10.5)
Renal dysfunction (eGFR <60), <i>n</i> (%)	82 (86.3)
Acute kidney injury	30 (31.6)
CKD	52 (54.7)
Proteinuria	
Presence, <i>n</i> (%)	25 (26.3)
Dosage, mean (s.d.), g/day	1.4 (0.3)
Isolated electrolyte disturbances, <i>n</i> (%)	17 (17.9)
Lithiasis, <i>n</i> (%)	9 (9.5)
Nephrocalcinosis, <i>n</i> (%)	5 (5.3)
CKD stages, <i>n</i> (%)	
II (≥ 60 ml/min/1.73 m ²)	13 (13.7)
IIIa (45–59 ml/min/1.73 m ²)	16 (16.8)
IIIb (30–44 ml/min/1.73 m ²)	34 (35.8)
IV (15–29 ml/min/1.73 m ²)	23 (24.2)
V (<15 ml/min/1.73 m ²)	8 (8.4)
Unknown	1 (1.1)

Fig. 1 Renal biopsy findings in the 95 patients with pSS



FSGS: focal and segmental glomerulosclerosis; MCD: minimal change disease; MN: membranous nephropathy; MPGN: membrano-proliferative glomerulonephritis (related to cryoglobulinaemia); TIN: tubulointerstitial nephritis.



Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: A retrospective study of 103 biopsy-proven cases from a single center in China

Hua-Xia Yang, Jing Wang, Yu-Bing Wen, Yun-Yun Fei, Meng-Di Jiang, Meng-yu Zhou, Wen Zhang, Hang Li, Xue-Mei Li, Feng-Chun Zhang, Xue-Wang Li, Xuan Zhang, Li-Meng Chen

First published: 21 September 2017 | <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13182>

2005-2015 arası, 2096 pSS hastası, vaka-kontrollü (n=103)

Table 1 Characteristics of pSS patients with biopsy-proven renal involvements and comparisons with SS-only patients

	SS-renal (N = 103)	SS-only (N = 206)	P-value
Gender, female/male	91/12	186/20	0.597
Age at onset, years, mean $\pm$ SD	45.2 $\pm$ 14.3	43.3 $\pm$ 12.5	0.427
Disease duration, months, median (IQR)	24 (69)	36 (78)	0.547
Nephropathy onset SS, n (%)	42/103 (40.8)	/	/
Dry eyes, n (%)	71 (68.9)	168 (81.6)	0.030
Dry mouth, n (%)	81 (78.6)	172 (83.5)	0.184
Enlargement of salivary glands, n (%)	67 (65.0)	154 (74.8)	0.075
Arthralgia, n (%)	31 (30.1)	76 (36.9)	0.237
Lymphadenopathy, n (%)	19 (18.4)	25 (9.7)	0.135
Lung involvement, n (%)	16 (15.5)	86 (41.7)	<0.001
Interstitial lung disease, n (%)	7 (6.8)	60 (29.1)	<0.001
Liver involvement, n (%)	7 (6.8)	28 (14.6)	0.076
Peripheral nerve involvement, n (%)	1 (1.0)	10 (4.9)	0.082
Hematologic involvement, n (%)	43 (41.7)	104 (50.5)	0.168
Anemia, n (%)	27 (26.2)	48 (23.3)	0.573
Leukocytopenia, n (%)	15 (14.6)	82 (40.0)	<0.001
Thrombocytopenia, n (%)	2 (1.9)	10 (4.9)	0.212

Table 1 Characteristics of pSS patients with biopsy-proven renal involvements and comparisons with SS-only patients

	SS-renal (<i>N</i> = 103)	SS-only (<i>N</i> = 206)	<i>P</i> -value
Antinuclear antibody, <i>n</i> (%)	67/97 (69.1)	158 (76.7)	0.157
Anti-Ro/SSA antibody, <i>n</i> (%)	70/97 (72.2)	158 (76.7)	0.394
Anti-La/SSB antibody, <i>n</i> (%)	24/95 (25.3)	40 (19.4)	0.249
Rheumatoid factor, <i>n</i> (%)	40/64 (62.5)	82/126 (65.0)	0.726
Elevated immunoglobulin G, <i>n</i> (%)	49/97 (50.5)	146 (70.9)	0.001
Elevated immunoglobulin A, <i>n</i> (%)	33/91 (36.3)	68 (33.0)	0.585
Elevated immunoglobulin M, <i>n</i> (%)	10/90 (11.1)	26 (12.6)	0.715
Hypocomplementemia, <i>n</i> (%)	11/91 (12.1)	30 (14.6)	0.569
Objective xerostomia, [†] <i>n</i> (%)	82 (77.7)	184 (89.3)	0.020
Positive ocular tests, [†] <i>n</i> (%)	87 (84.5)	188 (91.3)	0.072
Focal infiltration of lymphocytes in labial salivary glands, <i>n</i> (%)	34/45 (75.6)	132/166 (79.5)	0.565
Use of corticosteroid, <i>n</i> (%)	99 (96.1)	48 (23.3)	<0.001
Initial dosage of corticosteroid, [‡] mg/day, mean $\pm$ SD	45 $\pm$ 13	8 $\pm$ 3	<0.001
Mortality (%)	4 (4.76)	1 (0.49)	0.025

Table 2 Clinical and pathological findings regarding renal involvements

	SS-renal (N = 103)
Clinical manifestations, <i>n</i> (%)	103 (100)
Proteinuria, <i>n</i> (%)	53 (51.5)
Nephrotic syndrome, <i>n</i> (%)	38 (36.9)
Hematuria, <i>n</i> (%)	41 (39.8)
Renal tubular acidosis, <i>n</i> (%)	58 (56.3)
Hypocalcemia, <i>n</i> (%)	49 (47.6)
Hypokalemia, <i>n</i> (%)	46 (44.7)
Pathological findings, <i>n</i> (%)	103 (100)
Glomerular lesion, <i>n</i> (%)	50 (48.5)
MN, <i>n</i> (%)	37 (35.9)
MsPGN, <i>n</i> (%)	6 (5.8)
IgAN, <i>n</i> (%)	3 (2.9)
MCD, <i>n</i> (%)	4 (3.9)
FSGS, <i>n</i> (%)	3 (2.9)
Tubulointerstitial lesion, <i>n</i> (%)	53 (51.5)
Focal infiltration of lymphocytes, <i>n</i> (%)	38/53 (71.7)
Tubular atrophy, mean $\pm$ SD	2.1 $\pm$ 0.9
Interstitial fibrosis, mean $\pm$ SD	2.1 $\pm$ 0.9

Çıkarım

- ❑ Renal tutulum nadir bir komplikasyon (<%10), prognoz genellikle iyi
- ❑ İnterstisyumun plazma hücreleri ve lenfositlerle infiltrasyonu sonucu oluşan TIN en sık
- ❑ pSS-TIN steroidde yanıt iyi, IS ilaçlar/B-hücre hedefli tedaviler ?
- ❑ pSS-kriyoglobulenemi-düşük C3: MPGN, lenfoma riski yüksek (KS-PLEX-Rituximab)

- Renal hastalık çoğunlukla asemptomatik
 - ▣ Tarama
- Lupus, HCV ve IgG4 ilişkili hastalıkların dışlanması

Renal hastalık taraması yapalım mı ?

- pSS bir hastada sistemik hastalık varsa yılda bir kez
 - ▣ Serum kreatinin, K, HCO₃, CL
 - ▣ Sabah idrar ph, osmolarite, glikozüri, spik
- Problem var ise 6 ayda bir
 - ▣ Serum kreatinin, K, HCO₃, CL, P, ürik asit
 - ▣ Sabah idrar ph, osmolarite, glikozüri, 24-h idrar (proteinüri, kalsiüri, sitratüri,) sedim, kültür
 - ▣ USG
 - ▣ Böbrek biyopsisi tartış