

# Kroonilise neerupuudulikkuse ja hüperkaltseemiaga patsiendi haigusjuhu kirjeldus

Tarvo Rajasalu, Margus Lember – TÜ ja TÜ Kliinikumi sisekliinik

**Võtmesõnad:** neerukivitõbi, krooniline neerupuudulikkus, hüperkaltseemia, sarkoidoos

**62aastasel naispatsiendil olid anamneesis teada neerukivitõbi, krooniline neerupuudulikkus ja korduvad parempoolse hüdronefroosi episoodid. Kaks aastat pärast neerukivitõve diagnoosimist määrati patsiendil seerumi ioniseeritud kaltsiumi sisaldus ja leiti selle suurenemine. Hüperkaltseemia kõige sagedasemad põhjused – primaarne hüperparatüreosis ja maligne tuumor – uuringutega kinnitust ei leidnud. Rindkere kompuutertomograafia leiu ja mediastiinumi lümfisõlmede histoloogilise uuringu alusel diagnoositi patsiendil sarkoidoosi.**

62aastase kroonilist neerupuudulikkust põdeva naispatsiendi suunas nefroloog 2006. a juunis endokrinoloogi vastuvõtule seoses hüperkaltseemiaga. Patsiendi kaebusteks olid nahasügelus, subfebriilne kehatemperatuur ja õine higistamine, samuti seljavalud ja labajalgade tuimus.

Ambulatoorse kaardi andmetel oli patsient külastanud endokrinoloogi juba 2001. a, kaebusteks polüdüpsia ja polüuuria. Polüuuria võimalikele endokriinsetele põhjustele mõeldes oli tookord patsienti uuritud nii suhkurtõve, magediabeedi kui ka hüperkaltseemia suhtes. Seerumi kaltsiumi ja parathormooni

sisaldus olid normis piires, kreatiniini sisaldus oli minimaalselt suurenenud (96  $\mu\text{mol/l}$ ). Uuringutega välistati ka suhkurtõbi ja magediabeet ning kokkuvõttes ei olnud endokriinhaiguse diagnoosimiseks alust. Küll oli selle haigestumise käigus perearsti teostatud uuringutes leitud vähene C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine (32 mg/l) ja sette-reaktsiooni kiirenemine (76 mm/h), samuti oli rindkere röntgenogrammil tegemist kopsuujoonise tugevnemisega parahilaarselt ja alaväljades ning vasakus kopsus oli kopsuujoonis fibrootiline. Nende kõrvalekallete edasine käsitus 2001. a pole teada.

Järgnenud aastatel oli patsiendi probleemiks vererõhu kõrgenemine ja üldine halb enesetunne. Perearsti poolt 2003. a tehtud uuringutes leiti seerumi kreatiniini suurenenud väärtus (176  $\mu\text{mol/l}$ ) ja neerude ultraheliuuringul ilmnesid parema neeru konkrementid läbimõõduga 0,8 ja 1,0 cm. Patsient suunati korduvalt uroloogi ja nefroloogi konsultatsioonile nefrolitiaasi, kroonilise püelonefriidi ja kroonilise neerupuudulikkuse diagnoosiga ning jäeti nende spetsialistide jälgimisele. Kreatiniini väärtused olid selle aja jooksul vähese kasvutendentsiga ja lisandus ka renaalne aneemia. Hüperkaltseemiale kui nefrolitiaasi ühele võimalikule põhjusele sellel perioodil ei mõeldud.

2005. a oktoobris diagnoosis nefroloog patsiendil ultraheliuuringu alusel parempoolse hüdronefroosi ning haige suunati edasi uroloogi konsultatsioonile. Hüdronefroosi ravimiseks paigaldati parema ureeteri stent, ent kuu aega pärast stendi eemaldamist tekkis hüdronefroos uuesti. Seekord lahendati

**Tabel 1.** Patsiendi analüüside dünaamika aastatel 2001–2006

	Laboratoorne näitaja koos referentsvahemikuga			
	Kreatiniin 44–80 µmol/l	Hemoglobiin 120–160 g/l	Ioniseeritud kaltsium 1,17–1,29 mmol/l	Parathormoon 1,3–6,8 pmol/l
2001	96	125	1,21	5,89
2003	176	109		
2004	226	93		0,58
2005	351	97	1,7	< 0,32
2006	528	84	1,59	0,655

probleem operatiivsel teel. Nefroskoobiga oli parema neeru pelvikoureteraaalsegmendi piirkonnas nähtav kividetriit, mis purustati tangide ja litotriptoriga ning tükid eemaldati. Nende haigestumiste käigus tekkis patsiendil ka edasine jääkainete sisalduse suurenemine veres, seerumi kreatiniini sisaldus oli maksimaalselt 528 µmol/l.

2005. a oktoobris kontrolliti patsiendil seerumi ioniseeritud kaltsiumi väärtust ning leiti selle suurenemine (1,7 mmol/l). Seda leidu kinnitasid mitu järgmist analüüsi. Samal ajal oli seerumi parathormooni (PTH) sisaldus normist väiksem (< 0,32 pmol/l, referentsvahemik 1,3–6,8 pmol/l). Patsiendi olulisemate laboratoorsete näitajate dünaamika aastatel 2001–2006 on esitatud tabelis 1.

Endokrinoloogi ambulatoorsel vastuvõtul oli juba varasemate uuringute alusel selge, et hüperkaltseemia ei ole sel patsiendil tingitud primaarsest hüperparatüreoosist, sest see eeldaks parathormooni kõrget taset, mitte selle väiksemaid väärtusi. Arvesse ei tulnud ka kroonilise neerupuudulikkuse

tõttu tekkinud nihked, sest neerufunktsiooni halvenemise tagajärjel tekkivat sekundaarset hüperparatüreoosi iseloomustab samuti parathormooni sisalduse suurenemine, kusjuures kaltsiumi väärtus on samal ajal vähenenud või normi piires. Seega võib öelda, et suure kaltsiumi- ja väikse parathormooniväärtuse kombinatsioon peegeldab olukorda, kus seerumi kaltsiumi sisalduse suurenemine ei ole seotud kõrvalkilpnäärmete haigusega. Hüperkaltseemia võimalikud endokriinsed ja mitteendokriinsed põhjused on esitatud tabelis 2.

Kõige sagedasemaks mitteendokriinse hüperkaltseemia põhjuseks on maligne kasvaja. 50%-l juhtudest on tegemist kopsu- või rinnanäärmeartsinoomi või multiipelse müeloomiga, kuid arvesse tulevad ka mitmed muud kasvajapaikmed. Põhjalikumate uuringute tegemiseks hospitaliseeriti patsient 2006. a juulis TÜ Kliinikumi sisekliiniku endokrinoloogia statsionaari. Lisaks hüperparatüreoosile olid selleks hetkeks hormoonuuringute alusel hüperkaltseemia põhjustena välistatud ka türeotoksikoos ja neerupealiste puudulikkus.

Rindkere röntgenogrammil koldelisi ega infiltratiivseid muutusi ei sedastatud, kopsujoonis oli rõhutatud. Mammograafial rinnanäärmetuumorit ei ilmestunud. Seerumi proteinoogramm ning immunoglobuliinide väärtused olid normi piires, monoklonaalset immunoglobuliini seerumis ei leidunud. Patsiendi luuüdiuuring näitas normilähedast vereloome seisundit. Sellega oli maligne tuumor patsiendi võimaliku hüperkaltseemia põhjusena suure tõenäosusega välistatud. Viite, et patsiendil võiks olla tegemist hoopis **sarkoidoosiga**, andis an-

**Tabel 2.** Hüperkaltseemia põhjused

## Endokriinsed põhjused

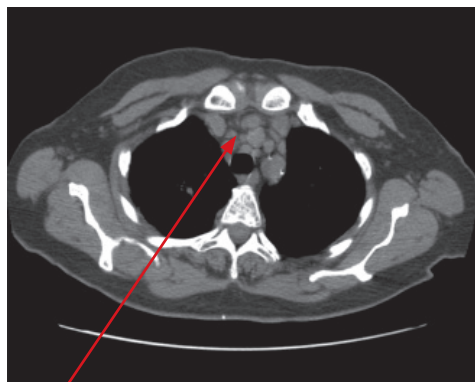
- Primaarne hüperparatüreoos
- Türeotoksikoos
- Neerupealiste puudulikkus

## Maliigsed kasvajad

- Kopsukartsinoom
- Rinnanäärmeartsinoom
- Plasmotsütoom
- Teised paikmed: pea- ja kaelapiirkond, neerud ja kuseteed, söögitoru, naissooelundid

## Muud põhjused

- Ravimid: D-vitamiin, tiasiiddiureetikumid
- Immobilisatsioon
- Sarkoidoos
- Perekondlik hüpokaltsiuriline hüperkaltseemia



Sarkoidoos: pretrahheaalsed lümfisõlmed keskseinandis

Joonis 1A. Rindkere KT-uuring.

Sarkoidoos: sõlmelised paksendid peribronhovaskulaarselt



Sarkoidoos: traktsiooni bronhektaasiad

Joonis 1B. Rindkere KT-uuring.

giotensiini konverteeriva ensüümi sisalduse suurenemine veres (200 U/l, referentsvahemik 8–52 U/l). Rindkereelundite kompuu-

tertomograafilise uuringu (vt joonis 1A, 1B) leid sobis samuti selle diagnoosiga. Patsiendil olid mediastiinumis sedastatavad suurenenud lümfisõlmed diameetriga 1,2–2,6 cm pre- ja paratracheaalsel, aordikaare ees, aortopulmonaalaknas ja subkarinaalsel. Üksikuid kuni 1,3 cm läbimõõduga lümfisõlmi leidis ka mõlemal pool kopsuhiilustes. Lisaks sellele oli kopsukoos eri piirkondades näha subpleuraalseid sõlmi ja peribronhovaskulaarseid sõlmelisi paksendeid, samuti fibroosi, kopsujoonise deformatsiooni ja traktsiooni bronhektaase.

Biopsiamaterjali võtmine bronhoskoopial ei õnnestunud ja diagnoosi kinnitamiseks vajaliku histoloogilise materjali saamiseks tuli teha mediastinoskoopia, mille käigus eemaldati patsiendil mõned pretrahheaalsed lümfisõlmed. Histoloogiliselt oli kõigis nendes lümfisõlmedes tegemist hiidrakke sisaldavate sarkoidsete granuloomidega.

**Sarkoidoosi** ravi ja edasist jälgimist juhitis pulmonoloog. Raviks hakkas patsient alates 2006. a augusti algusest saama prednisolooni algannuses 40 mg päevas, kuu aja pärast vähendati annust 30 mg-ni. Ravi foonil patsiendi enesetunne paranes, palavikku ei esinenud ja nahasügelus vähenes. Selge positiivne dünaamika ilmnes ka laboratoorses näitajates: seerumi kaltsiumi tase normaliseerus ja kreatiniini sisaldus vähenes (vt tabel 3).

Kiirele paranemisele järgnes aga patsiendi seisundi ootamatu halvenemine 30. septembril 2006, kui patsiendil tekkisid reisil olles äkki valud rindekeres ja õhupuudus. Patsient hospitaliseeriti Viljandi haiglasse. Esialgsetes uuringutes puudusid viited müokardiinfarktile, aordianeürüsmile või ägeda- le kõhule. Kopsude röntgenogrammil ilmes- tusid mõlema kopsu hiilustes ning paremal

Tabel 3. Analüüside dünaamika ravi foonil

	Laboratoorne näitaja koos referentsvahemikuga			
	Kreatiniin 44–80 µmol/l	Ioniseeritud kaltsium 1,17–1,29 mmol/l	Fosfaat 0,87–1,45 mmol/l	Parathormoon 1,3–6,8 pmol/l
16.08.2006	316	1,35	2,2	1,45
21.08.2006	276	1,21	1,8	
19.09.2006	248	1,17	1,3	

ka ülaväljas parahilaarselt varjustused, mis viitasid pneumooniale. Hingamispuudulikkuse süvenemise tõttu vajas patsient intubeerimist ja ta toodi üle Tartu Ülikooli Kliinikumi pulmonoloogilise intensiivravi osakonda. Kliinikumi saabudes oli patsient šokiseisundis, analüüsides esinesid leukopeenia ( $0,7 \times 10^9/l$ ), C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine (125 mg/l), troponiin T väärtus oli normi piires. Kopsude röntgenogramm oli kahepoolse pneumoonia leid süvenenud. Vaatamata intensiivravi meetmetele süvenesid patsiendil hüperkaltseemia, atsidoos ja hemodünaamika häired ning patsient suri, olles viibinud haiglaravil kokku 10 tundi. Lahangule suunamise diagnoosid olid kahepoolne pneumoonia, äge hingamispuudulikkus ja septiline šokk.

Lahangul esines sarkoidoosile iseloomulik fibroseerumine kopsudes ning keskseinandri ja peribronhiaalsetes lümfisõlmedes, samuti leiti fibroseerunud sarkoidoosi tunnuseid maksas ja põrnas. Lisaks oli kopsudes tegemist massiivse tursevedelikuga intraalveolaarselt ja rohkete mikroobikolooniatega alveoolide ja bronhide valendikes (eelkõige mikroobide postmortaalsest ülekasvust), kuid põletikuline infiltraat kopsudes puudus. Neerudes leiti väljendunud nefrokaltsiinooos ja nefroskleroos. Leukopeenia põhjus jäi lahangu leiu alusel ebaselgeks, luuüdis oli tegemist mittespetsiifilise mõõduka punaluuüdi hüpoplaasiaga. Lõplikuks patoanatomiliseks põhidiagnoosiks jäi sarkoidoos.

#### ARUTELU

Sarkoidoosi ja hüperkaltseemia seost kirjeldasid esimest korda 1939. a Harrell ja Fisher. Nad tegid ka tähelepaneku, et hüperkaltseemia võib sarkoidoosihagetel manifesteeruda seoses D-vitamiinirikka dieediga, ja oletasid, et hüperkaltseemiat põhjustab sarkoidoosi korral just D-vitamiin (1). D-vitamiini aktiivsete metaboliitide, sh füsioloogiliselt vaid neerude poolt sünteesitava kaltsitriooli  $[1,25(OH)_2D_3]$  avastamine lõi aluse sarkoidoosi ja hüperkaltseemia seose täpsemale uurimisele (2). 1981. a kirjeldati pat-

sienti, kellel puudus neerukude, kuid kellel esines sarkoidoosi haigestudes hüperkaltseemia ja  $1,25(OH)_2D_3$  sisalduse suurenemine, mis viitas selgelt asjaolule, et sarkoidoosi korral toimub kaltsitriooli sünteesi ekstrarenaalselt (3). Adams näitas 1989. a, et  $1,25(OH)_2D_3$  allikaks on sarkoidoosi korral haiguse poolt aktiveeritud makrofaagid (2). Kaltsitriooli patogeneetiline tähendus sarkoidoosi korral pole siiani selge, kuid arvatakse, et tegemist võib olla protektiivse teguriga, et ära hoida kontrollimatu immunoloogiline reaktsioon, mille sarkoidoos potentsiaalselt vallandada võiks. Spetsiifilisi intratsellulaarseid D-vitamiini retseptoreid on leitud mitmetel immuunrakkudel, sh aktiveeritud lümfotsüütidel, makrofaagidel ja dendriitrakkudel, ning D-vitamiinil nähakse tänapäeval olulist rolli immuunmodulaatorina (4).

Hüperkaltseemia esinemissageduseks on sarkoidoosipatsientidel eri uuringutes leitud 2–63%, kõige suurem näib see protsent olevat Põhja-Ameerika uuringutes (5). Kõige usaldusväärsemaks võib pidada uuringut, milles vaadeldi 3676 sarkoidoosiga patsienti maailma eri regioonidest ja hüperkaltseemia levimuseks sarkoidoosi haigetel saadi 11% (6). Hüperkaltseemiast veelgi sagedasemaks peetakse sarkoidoosiga patsientidel hüperkaltsiuria esinemist (5).

Sarkoidoosiga seoses tekivad hüperkaltseemia allub hästi glükokortikoidravile. Seerumi kaltsiumi sisalduse vähenemist täheldatakse juba 3–5 päeva jooksul pärast ravi algust (5). Ka meie kirjeldatud patsiendil andis prednisoloonravi kiire positiivse efekti, seda nii laboratoorsete näitajate kui ka subjektiivsete vaevuste osas. Laboratoorsetes analüüsides normaliseerusid ioniseeritud kaltsiumi ja fosfaadi väärtused ning parathormooni produktsioon suurenes. Samal ajal vähenes ka seerumi kreatiniini sisaldus, viidates neerufunktsiooni paranemisele ja hüperkaltseemiale ning kaltsiuriale kui põhilistele kroonilist neerupuudulikkust põhjustanud teguritele, seda nii otseselt kui ka kaudselt nefrolitiaasi ja kroonilise püelonefriidi kaudu. Otsene sarkoidoosikolletest

põhjustatud neerukahjustus esineb harva (7) ja see ei olnud ka käsitletud juhul lahangu patohistoloogilise leiu alusel täheldatav.

Haiguspilti ja lahangu patohistoloogilisi muutusi arvestades oli meie kirjeldatud patsiendil tegemist kroonilise sarkoidoosivormiga. Ei ole välistatud, et esmane haigestumine tekkis juba 2001. a, kui patsiendil esinesid tagasihoidlikud muutused kopsude röntgenogrammil koos vähese C-reaktiivse valgu tõusu ja settereaktsiooni kiirenemisega. Samuti on raske öelda, millal manifesteerusid hüperkaltseemia ja kaltsiuria, sest seerumi kaltsiumi väärtus on patsiendil esimest korda dokumenteeritud alles 2005. a, kuid nefrolitiaas ja neerupuudulikkus esinesid juba 2003. a alates.

Vaatamata sarkoidoosi ravi hilinemisele võib ravi efekti pidada heaks. Kahjuks tekkis patsiendil 2 kuu möödudes fulminantne haigestumine ja pärast 10tunnist haiglaraivil viibimist patsient suri. Patoloog pidas surmale viinud põhjuseks ägedat kardiopulmonaalset puudulikkust, mis lahkes kliiniliste ja uuringute andmete alusel tehtud kahepoolse pneumoonia ja septilise šoki diagnoosist. Tartus käesoleva aasta 30. aprillil toimunud kliinilis-patoanatomilise konverentsi arutelu käigus tõdeti siiski, et lahangu puudusid küll pneumoonia patomorfoloogilised tunnused, kuid kliinilisi andmeid arvestades ei saa selle haigusjuhtumi puhul pneumooniat põhijahausena siiski välistada. Liiatigi oli patsient, arvestades tema subjektiivset enesetunnet ja vere bio-

keemiliste näitajate positiivset dünaamikat, sarkoidoosist paranemas. Seega, sarkoidoos ei saanud vahetult viia kirjeldatud ägeda haigusseisundini. Põletiku fulminantset kulgu soodustava tegurina oli tõenäoliselt oluline roll glükokortikoidravil.

**Kokkuvõtteks** võib öelda, et nefrolitiaasiga patsientidel on kindlasti väga oluline seerumi kaltsiumisisalduse määramine. Hüperkaltseemia tuleb nefrolitiaasi põhjusena arvesse ligikaudu 5%-l juhtudest (8). Enamasti on seerumi kaltsiumisisalduse suurenemine sellistel haigetel tingitud primaarsest hüperparatüreoosist. Seerumi parathormooni sisalduse mõõtmine võimaldab kiiresti eristada kõrvalkilpnäärmete ületalitluseisundit muudest hüperkaltseemia põhjustest. Primaarse hüperparatüreoosi korral tagab õigeaegne kirurgiline ravi enamiku patsientide tervistumise. Ülal kirjeldatud haigusjuht näitab, et ka sarkoidoosist põhjustatud hüperkaltseemia, nefrolitiaasi ja kroonilise neerupuudulikkuse korral paraneb haige sarkoidoosi tõhusa raviga nimetatud tüsistustest. Nefrolitiaasi ja hüperkaltseemiaga haigete eduka ravi aluseks on muidugi häire põhjuse väljaselgitamine ja selleks vajalike uuringutega ei tohiks mitte mingil juhul viivitada.

#### TÄNUAVALDUS

Täname kolleegi prof Alan Altrajat, dr Siiri Mesikeppi, dr Jüri Vahtramäed ja dr Triini Ermi ettekannete ja arutelude eest esitatud haigusjuhu käsitlemisel.

*Tarvo.Rajasalu@kliinikum.ee*

#### KIRJANDUS

1. Harrell GT, Fisher S. Blood chemical changes in Boeck's sarkoid with particular reference to protein, calcium and phosphatase values. *J Clin Invest* 1939;18(6):687-93.
2. Adams JS. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18(3):765-78.
3. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E et al. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981;305(8):440-3.
4. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(2):80-90.
5. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:442-7.
6. James DG, Neville E, Siltzbach LE. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;278:321-34.
7. Altraja A, Püttsepp E. Sarkoidoos - olemus, diagnostika ja ravi. *Eesti Arst* 2006;85(7):460-71.
8. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

**SUMMARY****A patient with chronic renal failure and hypercalcemia: a case history**

A patient with chronic renal failure was referred to the endocrinologist due to hypercalcemia. The patient had visited the nephrologist and the urologist for regular follow-ups due to nephrolithiasis and chronic renal failure during the 2-year period 2003–2005 and had developed repeatedly hydronephrosis of the right kidney. Serum calcium was not determined until 2005.

In order to clarify the cause of hypercalcemia, the patient underwent a systematic examination in the Department of Internal Diseases of Tartu University Hospital. The level of ionized calcium level had been between 1.59 and 1.7 mmol/l and the level of serum creatinine had reached 528  $\mu\text{mol/l}$  during the episodes of hydronephrosis. The patient's parathormon was suppressed, which excluded the primary hyperparathyroidism as the cause of hypercalcemia. Elevated levels of angiotensin converting enzyme (200 U/l, normal range 8–52 U/l) and enlarged mediastinal lymph nodes and peribronchovascular nodules on computed tomography were suggestive of sarcoidosis. Histological examination of the foci revealed a typical sarcoidosis.

Treatment with prednisolone, 40 mg daily, led to a significant improvement of patient symptoms. The level of serum calcium

returned to normal in three weeks and serum creatinine dropped to 248  $\mu\text{mol/l}$ .

However, two months later the patient was admitted to the intensive care unit with a clinical picture of septic shock probably due to fulminant pneumonia as suggested by chest X-ray. After 10 hours the patient died. On autopsy, the lungs, the hilar and the mediastinal lymph nodes as well as the liver and the spleen were affected by fibrotic sarcoidosis whereas no patomorphologic features of pneumonia were found in the lungs. However, considering the clinical and X-ray findings, pneumonia as the primary cause of death can not be excluded in this particular case. The treatment with prednisolone may have facilitated the fulminant course of infectious disease.

In the discussion the role of the active form of vitamin D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – in occurrence of hypercalcemia in sarcoidosis is delineated and the natural history of the disease in the depicted case is analysed. It is important to emphasize that in patients with nephrolithiasis the measurement of the level of serum calcium is necessary and, if elevated, prompt elucidation of the etiology of hypercalcemia is desirable. In diseases like primary hyperparathyroidism and sarcoidosis hypercalcemia is potentially curable.