
Mirjana Stojković^{*1,2}, Slavica Savić¹, Biljana Nedeljković-Beleslin^{1,2},
Jasmina Ćirić^{1,2}, Miloš Žarković^{1,2}

GREJVSOVA BOLEST I MEMBRANSKI GLOMERULONEFRITIS

Sažetak: Tiroidni hormoni su neophodni za normalan rad i razvoj bubrega. Bubrezi nisu samo organi koji učestvuju u metabolizmu i eliminaciji tiroidnih hormona, već mogu biti i meta njihovog delovanja. Tiroidna disfunkcija dovodi do značajnih promena u glomerularnoj i tubulskoj funkciji, kao i u elektrolitnoj i vodenoj homeostazi, ali je pojava bubrežne bolesti kao posledica bolesti štitaste žlezde redak i neuobičajen događaj. Može se javiti ANCA-posredovan vaskulitis / glomerulonefritis kao posledica lečenja propiltiouracilom, ili je bubrežna bolest posledica autoimunske tiroidne bolesti (Hašimoto tiroiditis i Grejvsova bolest) u kojima pacijenti formiraju antitela na tiroglobulin i TPO. Ovaj tip nefritisa može biti i u vezi sa aplikacijom I131. Najčešći tip glomerulopatije je membranski glomerulonefritis (MGN) udružen sa nefrotskim sindromom, ali se mogu javiti i ređi oblici glomerulonefritisa. Pacijentkinja stara 49 godina sa hipertireozom uzrokovanom Grejvsovom bolešću primljena je u cilju lečenja Grejvsove orbitopatije. Tokom ispitivanja nađena je proteinurija nefrotskog ranga, zbog čega je sprovedena nefrološka dijagnostika i postavljena dijagnoza membranskog glomerulonefritisa. Pacijentkinji je hipertireoza definitivno rešena aplikacijom terapijske doze I131, a s obzirom na dve autoimunske bolesti (orbitopatija i membranski glomerulonefritis), pacijentkinja je lečena kortikosteroidima po

^{1*} Mirjana Stojković, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički Centar Srbije, Dr Subotića 13, 11000 Beograd, mirjana.stojkovic@gmail.com

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

protokolu za bubrežnu bolest. Po završenom lečenju registruje se redukcija proteinurije.

Ključne reči: Grejvsova bolest, hipertireoza, nefrotski sindrom, membranski glomerulonefritis

Tiroidni hormoni su neophodni za normalan rad i razvoj bubrega. Bubrezi nisu samo organi koji učestvuju u metabolizmu i eliminaciji tiroidnih hormona, već mogu biti i meta njihovog delovanja.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja R.D., 49 godina, primljena na Kliniku cilju lečenja Graves orbitopatije. Anamnezno, dve godine pred prijem javili su se znaci i simptomi hipermetabolizma, a dijagnoza hipertiroidizma postavljena godinu dana kasnije, kada je započeta tirosupresivna terapija. Od početka bolesti javljaju se i izbočenost očnih jabučica, izražen otok i crvenilo očnih kapaka, pojačano suženje, osećaj svraba i peckanja očiju, nemogućnost zatvaranja očiju tokom noći i bol u dubini očiju. Prvih godinu dana lečena kao konjuktivitis. Od uvođenja tirosupresivne terapije vratila izgubljenu težinu, tegobe sa očima su se donekle smanjile (otoci kapaka, crvenilo, bol u dubini oka), ali su se javile dvoslike koje su stalne u određenim pravcima pogleda uz utisak pogoršanja vida. LA: histerektomija sa obostranom adnesektomijom i operacija lepog creva. Pušač.

Objektivno, normalno uhranjena, urednog opšteg statusa, TA 120/80 mmHg, puls 68/min.

Prisutni obostrani edemi i gornjih i donjih kapaka bez hiperemije. Palpebralne aperture (PA) simetrično šire (PAOU 12 mm; 0; +1 mm)), prisutna retrakcija kapaka. Bulbusi u protruziji, konjugovano i simetrično pokretni uz ograničenu krajnju abdukciju i elevaciju obostrano (OU Abd 35o, Add 45o, dep 40o, el 20o). Diplopija nema u osnovnom položaju, prisutne pri pogledu u stranu. Prisutna blaga konjunktivalna hiperemija i hemoza. Prisutan otok i hiperemija plika i karunkula. Obostrano lagofthalmus oko 1mm. Zenice kružne, izokorične, simetrične reakcije na svetlost i akomodaciju. Oftalmolog: VOD 0.3+1.0 sph=0.7; VOS 0.3+1.0=0.5; TOU 16 mmHg; Hertel (115mm): OD 22mm; OS 21mm; FOU: nema znakova edema PNO. EHO orbita: OU: zadebljali, hipoehogeni pravi mišići u orbiti. OD MRI 4.7mm; OS MRI 4.4mm. Proširen ehogram orbita, retina na mestu. CT orbita: oba bulbusa u protruziji, izraženije desni. Muskulatura pokretača bulbusa zadebljala: do 12mm (donji pravi obostrano), do 8mm (unutrašnji pravi desno), do 7mm (unutrašnji pravi levo), do 10mm (gornji pravi obostrano).

Palpatorno, štitasta žlezda difuzno uvećana, gr I-II, čvršće konzistencije, pokretna pri gutanju, bez palpabilnih nodusa. EHO štitaste žlezde: žlezda je lako uvećana, grublje, nehomogene strukture, bez izdvajanja fokalnih promena. CD signal u žlezdi je pojačan. Fiksacija I131: povećano nakupljanje radiojoda u štitastoj žlezdi (3h: 44.8%; 24h: 51.6%).

Rezultati laboratorijskih analiza ukazuju na urednu KS i negativan zapaljenski sindrom. Nema poremećaja glikoregulacije ni retencije azotnih materija. Niže vrednosti uk. proteina i albumina uz visoke vrednosti holesterola i granično povišene trigliceride. Elektroliti i hepatogram uredni. U urinu proteinurija +4, kvantitativno, proteinurija nefrotskog ranga. Elektroforeza proteina seruma i urina i imunofiksacija proteina urina uredne. Imunološke analize: ANA /; ANCA /; AMA /; ASMA /; APA /; anti LKM1 /; Urinokulture uredne Tiroidni hormonski status pokazuje suprimovan TSH uz urednu tiroksinemiju. (tabela 1). EHO abdomena: b.o. Oba bubrega normalnog položaja, normalne veličine, oko 11.2cm, parenhim bubrega oko 1.5cm. Bubrezi bez staze, bez konkremenata u njima.

Zbog proteinurije nefrotskog ranga urađena biopsija bubrega, PH nalaz: minimalna mezangijska proliferacija i lakostepeno zadebljanje GBM. IF: iGg +++, zrnasto, C3++/+++ grubo zrnasto, C1q +, grubo zrnasto, ostali nalaz je negativan. Nalaz zrnastih IgG depozita tipično se viđa u membranoznom glomerulonefritisu koji se opisuje u slučajevima Gravesove bolesti. Planirana IHH.

Na osnovu rezultata morfološkog i funkcionalnog ispitivanja zaključeno je da kod pacijentkinje postoji teška orbitopatija (NOSPECS OU: 2a; 3a; 4a; 50; 6a), umerenog stepena kliničke aktivnosti – CAS (CAS OU 4) kod koje bi kortikosteroidna terapija imala koristi. S obzirom na istovremeno postojanje MGN, odlučeno je da se lečenje sprovede pulsni dozama kortikosteroida po protokolu za nefropatiju ((1.5 g methylprednisolona mesečno, tokom 6 meseci). U cilju definitivnog rešavanja hipertiroidizma, aplikovana terapijska doza I131.

Retestiranje po završenoj terapiji: pacijentkinja je terapiju dobro podnela, uz dobijanje 6.5 kg u težini i subjektivni osećaj poboljšanja vida već posle drugog pulsa. Normalno pokreće oči, bez osećaja bola i zatezanja. Oči joj više nisu izbočene, negira peckanje očiju i pojačano suzenje. Otoci kapaka su nestali.

Objektivno, bez edema i hiperemije kapaka. PA simetrično šire (PAOU 11 mm;0; 0mm)), prisutna retrakcija kapaka. Bulbusi u protruziji, oba bulbusa u

lakom konvergensu, konjugovano i simetrično pokretni uz poboljšanje adbukcije i elevacije obostrano (OU Abd 40o, Add 45o, dep 40o, el 30o). Diplopija nema u osnovnom položaju, prisutne pri pogledu u stranu i nagore. Konjunktive uredno prebojene, nema hemoze, plike i karunkuli b.o. Oftalmolog: VOD 0.5, sa+1.5 dsph +1.25 dcyl ax 90o=0.9; VOS 0.5 sa+1.5 dsph + 1.25 dcyl ax 90°=0.7; TOD 20 mmHg; TOS 18 mmHg; Hertel (115mm): OD 22 mm; OS 21 mm; Stanje u celini bolje, vid bolje korigovan. CAS OU 1; NOSPECS OU 2a; 3a; 4a; 5 0; 6 0. Strabolog: pp: OD u konvergensu. Motilitet: ograničena abdukcija OU i elevacija OU. EHO orbita: OD MRI 3.01 mm; OS MRI 3.35 mm. Ehogram orbita malo proširen.

Dva meseca od aplikacije RAI došlo do razvoja postterapijskog hipotiroidizma, uvedena supstitucionna terapija. Laboratorijski nema retencije azotnih materija, proteinurija redukovana. Lako niže vrednosti uk. proteina, lipidogram na terapiji statinom značajno bolji. Tiroidni hormonski status na supstitucionoj terapiji uredan, registrovan pad TPO At, TRAb negativan (tabela 1). EHO abdomena: b.o. Predlog za terapiju od strane nefrologa: Pronison, tbl. 30 mg. Tokom praćenja registruje se dalja redukcija proteinurije.

Diskusija

Tiroidna disfunkcija dovodi do značajnih promena u glomerularnoj i tubulskoj funkciji, kao i u elektrolitnoj i vodenoj homeostazi. Hipotiroidizam dovodi do smanjenja glomerulske filtracije, hiponatrijemije i promena u mogućnosti vodene ekskrecije. Visoke vrednosti tiroidnih hormona dovode do povećane glomerulske filtracije i renalnog protoka. Bubrežne bolesti, sa druge strane, takođe dovode do značajnih promena u tiroidnom hormonskom statusu, a mogu dovesti i do promena u samoj tiroidnoj funkciji. Opisane su i hiper- i hipofunkcija tiroidne žlezde u različitim tipovima glomerulopatija, a, iako ređe, tubulointersticijske bolesti takođe mogu biti povezane sa funkcionalnim poremećajima štitaste žlezde. Nefrotski sindrom dovodi do promene u koncentraciji tiroidnih hormona, u prvom redu zbog gubitka proteina urinom.

Pojava bubrežne bolesti kao posledica bolesti štitaste žlezde redak je i neuobičajen događaj. Može se javiti ANCA-posredovan vaskulitis / glomerulonefritis kao posledica lečenja propiltiouracilom. Drugi slučaj je

udruženost bubrežne bolesti kao posledica autoimunske tiroidne bolesti (Hašimoto tiroiditis i Grejvsova bolest) u kojima pacijenti formiraju antitela na tiroglobulin i TPO. Ovaj tip nefritisa može biti i u vezi sa aplikacijom I131. Najčešći tip glomerulopatije je membranski glomerulonefritis (MGN) udružen sa nefrotskim sindromom (1), ali se mogu javiti i ređi oblici glomerulonefritisa kao što su IgA glomerulonefritis, mezangiokapilarni ili membranoproliferativni glomerulonefritis i glomerulonefritis sa minimalnim promenama (1,2,3). Pregledom literature, do danas je opisano manje od dvadeset slučajeva udruženosti Grejvsove bolesti i MGN.

Imunska aktivacija u okviru tiroidne bolesti može dovesti do formiranja imunih kompleksa – IK (4), a posledica na bubrezima može nastati usled taloženja cirkulišućih IK na bazalnu membranu ili formiranjem IK in situ. Prisustvo IK je često kod pacijenata sa tiroidnim i bubrežnim bolestima (5,6). U studiji koja je obuhvatila 171 pacijenta sa tiroidnom bolešću, prisustvo imunih kompleksa je nađeno u 26% pacijenata u poređenju sa 8% kontrolnih subjekata i u korelaciji je sa prisustvom TPO At, ali ne i sa njihovim titrom (6).

Membranski glomerulonefritis (MNG) čini oko 30% slučajeva nefrotskog sindroma odraslih sa najvećom učestalošću između 30 i 50 godina i odnosom muškarci: žene 2:1. Retko se javlja u dečjem dobu, a najčešći je uzrok nefrotskog sindroma odraslih. U oko 25-30% slučajeva MNG je sekundaran i javlja se kao posledica maligniteta (solidni tumori dojke, pluća, debelog creva), infekcija (hepatitis B, malarija, šistosomijaza), lekova (zlato, živa, penicilamin, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, probenecid), autoimunskih oboljenja (SLE, reumatoidni artritis, primarna bilijarna ciroza, dermatitis herpetiformis, miastenija gravis, Sjegrenov sindrom, Hašimoto tiroiditis, Grejvsova bolest) i drugih sistemskih oboljenja (Fankonijev sindrom, diabetes mellitus, Kronova bolest, sarkoidoza,...) (7).

Pri biopsiji bubrega, svetlosnim mikroskopom se može videti uniformno zadebljanje bazalne membrane duž perifernih kapilarnih petlji. Ova zadebljanja se moraju razlikovati od onih koja se viđaju u amiloidozi i dijabetesu. Imunofluorescenca pokazuje difuzne granularne depozite IgG i C3, a elektronskom mikroskopijom se uočavaju subepitelijalni depoziti. Radom na animalnom modelu MGN sugerira se da glomerularne lezije nastaju kao posledica in situ formiranja

imunih kompleksa. Membranski glomerulonefritis kod tiroidnih autoimunskih bolesti može biti posredovan i TgAt i TPOAt. U svom radu, Shima i saradnici su 2009. godine opisali slučaj japanske devojčice kod koje je MNG izazvan depozitima TPOAt, a ne TgAt što je češće opisivan slučaj (8).

Oko 80% pacijenata sa MGN se prezentuje nefrotskim sindromom i neselektivnom proteinurijom. Mikroskopska hematurija se viđa u do 50% pacijenata. Spontana remisija se javlja u 20-33% pacijenata i to obično posle nekoliko godina trajanja nefrotskog sindroma. Oko jedne trećine pacijenata nastavlja da ima relapse nefrotskog sindroma uz očuvanje uredne bubrežne funkcije, a u oko jedne trećine pacijenata dolazi do razvoja bubrežne insuficijencije ili smrti kao posledica komplikacija nefrotskog sindroma. Muški pol, starije osobe, hipertenzija i perzistiranje proteinurije su prediktori lošije prognoze. Iako su trombotičke komplikacije karakteristika svih nefrotskih sindroma, MGN ima najveću incidencu renalne venske tromboze, plućne embolije i duboke venske tromboze.

Lečenje: Ispitivanja sa glukokortikoidima, nažalost, nisu pokazala konzistentnost u poboljšanju proteinurije ili protekciji bubrega. Za primarni MGN sa perzistentnom proteinurijom >3g/24h preporučuje se i imunosupresivna terapija. Kao dodatna terapija tokom lečenja nefrotskog sindroma preporučuju se ACE inhibitori, statini i oralna antikoagulantna terapija (7).

Tabela 1

	Pre terapije	Posle terapije	kontrola
Urea	5.8	5.0	5.8
Kreatinin	66	83	75
Klirens kreatinina	134 mL/min	85 mL/min	91 mL/min
Proteinurija	4.5 g/24h	2.64 g/24h	1.7g/24h
Albuminurija	>294 mg/24L	1.95 g/24h	
Uk Protein	56	58	
Albumin	32	38	
Holesterol	8.4	5.81	
T _σ	1.82	1.73	
T4	141.8	102.6	110.7
fT4	17.1	14.6	

TSH	<0.01	2.9	5.9
TPOAb	56.8	17.7	
TgAb	13.5	<20.0	
TSHrAb	17.2	<0.1	

Literatura

- Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *EJE* 2009; 160: 503–515.
- Ikeda K, Maruyama Y, Yokoyama M, et al. Association of Graves' disease with Evans' syndrome in a patient with IgA nephropathy. *Internal Medicine* 2001; 40: 1004–10.
- Nishimoto A, Tomiyoshi Y, Sakemi T, et al. N. Simultaneous occurrence of minimal change glomerular disease, sarcoidosis and Hashimoto's thyroiditis. *Am Jour Nephrol* 2000; 20: 425–28.
- Horvath F Jr, Teague P, Gaffney EF, Mars DR & Fuller TJ. Thyroid antigen associated immune complex glomerulonephritis in Graves' disease. *Am Jour Med* 1979; 67: 901–04.
- Calder EA, Penhale WJ, Barnes EW & Irvine WJ. Evidence for circulating immune complexes in thyroid disease. *BMJ* 1974; 6: 30–31.
- Brohee D, Delespesse G, Debisschop MJ & Bonnyns M. Circulating immune complexes in various thyroid diseases. *Clinical and Experimental Immunology* 1979; 36: 379–83.
- Lewis JB, Neilson EG. Disorders of the Kidney and Urinary Tract. *Glomerular Diseases*. Ch 338. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York Mc Grow-Hill, 2015.
- Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, et al. Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (3): 605-08.