



## CEWKOWO-ŚRÓDMIĄSZOWE ZAPALENIE NEREK – SERIA PRZYPADKÓW Z JEDNEGO OŚRODKA

Tubulointerstitial nephritis - a case report series  
from one center



Zuzanna Krystyna Frankiewicz, Grzegorz Splocharski, Magdalena Mosakowska, Aleksandra Rymarz, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

**Streszczenie:** Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (CŚZN) jest chorobą dotyczącą osoby w szerokim przedziale wiekowym, od ludzi młodych bez chorób współistniejących po osoby starsze z licznymi obciążeniami chorobowymi. Ze względu na niespecyficzny przebieg i niejednokrotnie trudną do uchwycenia etiologię stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Celem pracy była analiza 3-letniej częstości CŚZN oraz ocena trudności diagnostycznych, sposobów i efektów leczenia na podstawie analizy hospitalizacji w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM. Zaprezentowano opisy 14 pacjentów ze zdiagnozowanym CŚZN. Przedstawiono objawy, sposoby leczenia i wyniki. Czterech chorych miało biopsję nerki. U trzech osób konieczne było czasowe prowadzenie leczenia nerkozastępczego. U ponad połowy chorych funkcja nerek nie powróciła do normy lub do stanu sprzed choroby.

**Abstract:** Tubulointerstitial nephritis (TIN) is a disease that affects a wide range of age groups – from young patients without comorbidities to elderly with multiple burdens of the disease. It is a diagnostic and therapeutic challenge due to its non-specific course and etiology that's often difficult to define. The aim of the study was to analyze the 3-year frequency of TIN and to assess the diagnostic difficulties, methods and effects of treatment based on the analysis of hospitalizations in the Department of Internal Medicine, Nephrology and Dialysis Military Institute of Medicine. The paper presents descriptions of fourteen patients diagnosed with TIN with their symptoms, treatments and results. Four patients had a kidney biopsy. Three patients needed temporary dialysis. In more than half of discussed patients kidney function has not returned to normal or to the values from before the onset of the disease.

**Słowa kluczowe:** ostre uszkodzenie nerek, przewlekła choroba nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, biopsja nerki, polekowe uszkodzenie nerek.

**Keywords:** acute kidney injury, chronic kidney disease, tubulointerstitial nephritis, renal biopsy, drug-induced kidney injury.

DOI 10.53301/lw/151859

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.06.2022

Zaakceptowano do druku: 04.07.2022

**Autor do korespondencji:**

Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Warszawa

e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

### Wstęp

Cewki i śródmiąższ stanowią razem ponad 95% masy nerek. Uzasadnia to potrzebę lepszego zrozumienia fizjologii i patologii tych części narządu. CŚZN jest pierwotnym uszkodzeniem cewek i miąższu, które prowadzi do upośledzenia funkcji nerek. Ostra postać CŚZN jest najczęściej wynikiem reakcji toksycznych, alergicznych lub infekcyjnych. Postacie przewlekłe tej choroby zwykle wiążą się z predyspozycją genetyczną, zaburzeniami metabolicznymi czy ekspozycją na toksyczne czynniki środowiskowe. Pierwotnie jako główną przyczynę CŚZN traktowano czynniki infekcyjne, jednak ostatnio dominującą rolę w etiologii CŚZN przypisuje się czynnikiem immunologicznym indukowanym przez ksenobiotyki m.in. antybiotyki lub niesteroidowe leki przeciwzapalne [1].

Identyfikacja czynników etiologicznych CŚZN ma podstawowe znaczenie zarówno w leczeniu, jak i w zapobieganiu występowania tej choroby. Częstość CŚZN w materiale biopsyjnym jest zmienna i zależy przede wszystkim od wieku pacjentów, stosunku ostrego uszkodzenia nerek do przewlekłej choroby nerek w badanej populacji oraz przyjętej metodologii [2, 3, 4, 5].

### Cele pracy

Ocena częstości występowania CŚZN oraz ocena trudności diagnostycznych, sposobów i efektów leczenia na podstawie analizy hospitalizacji w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii w Wojskowym Instytucie Medycznym przez okres 3 lat.

## Metodologia

Poniżej przedstawiono przegląd 14 pacjentów z CŚZN diagnozowanych i leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii w latach 2020-2022. W tym okresie było 2902 hospitalizacji dotyczących 1613 chorych. Stanowi to 0,48% hospitalizacji i 0,87% chorych. Wyselekcjonowano ich z użyciem wyszukiwarki systemu AMMS (*Asseco Medical Management Solutions*), używając możliwości wyszukiwania według kodu ICD-10 rozpoznania. Wyszukano chorych, którzy wśród rozpoznań końcowych mieli co najmniej jedno z zakresu N10-12. Uzyskano 16 wyników, z których odrzucono 2 z błędnie przypisanym kodem ICD-10 (walidacji dokonano na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej). W dokumentacji sprawdzono następujące dane: możliwy czynnik wywołujący, dane kliniczne i demograficzne, parametry funkcji nerek wyjściowe i przy wypisie z Kliniki oraz przeprowadzone postępowanie terapeutyczne. Dane te zostały zaprezentowane w Tabeli 1. Potencjalny czynnik wywołujący chorobę został określony na podstawie wywiadów zebranych przez lekarzy przyjmującego i prowadzącego. Przedstawiono krótkie opisy przypadków.

## Opis przypadków

### Pacjent nr 1

Kobieta 64 lata, w stanie ogólnym dość dobrym, przyjęta do szpitala z rozpoznaniem ostrego uszkodzenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: zakażenie układu moczowego (ZUM) na miesiąc przed hospitalizacją leczone azytromycyną i pogorszenie stanu ogólnego od tego czasu, bóle brzucha i okolicy lędźwiowej. Przy przyjęciu: kreatynina 4 mg/dl, eGFR 11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 62 mg/dl, CRP 3,4 mg/dl, krwinkomocz, leukocyturia, białkomocz 30 mg/dl. Prawdopodobne przyczyny CŚZN: polekowe (azytromycyna)/infekcja (ZUM). Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekty leczenia: redukcja stężenia kreatyniny do 1,6 mg/dl, mocznika do 23 mg/dl i CRP do 3 mg/dl, wzrost eGFR do 32 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pacjent nr 2

Mężczyzna 67 lat, w stanie ogólnym dobrym, przyjęty do szpitala z podejrzeniem cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: przyjmowanie cyprofloksacyny z metronidazolem przez 10 dni (po cholecyستکتomii) na miesiąc przed hospitalizacją, bóle brzucha. Przy przyjęciu: kreatynina 4,2 mg/dl, eGFR 14 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 128 mg/dl, hiperkaliemia 5,8 mmol/l. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (cyprofloksacyna). Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekty leczenia: redukcja stężenia kreatyniny do 2 mg/dl i mocznika do 80 mg/dl, wzrost eGFR do 33 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, normokaliemia, spadek CRP do wartości prawidłowych.

### Pacjent nr 3

Kobieta 31 lat, w stanie ogólnym dobrym, przyjęta do szpitala początkowo do Kliniki Chirurgii z powodu podejrzenia zapalenia wyrostka robaczkowego, następnie przekierowana do Kliniki Nefrologii z uwagi na podwyższone parametry nerkowe. Dane wskazujące na CŚZN:

przyjmowanie cyprofloksacyny oraz doraźnie ketoprofenu z drotaweryną na ok. 6 dni przed hospitalizacją z powodu bólu prawego śródbrzusza i częstego oddawania moczu oraz temperatury do 38°C. Przy przyjęciu: kreatynina 2,6 mg/dl, eGFR 21 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 46 mg/dl, CRP 13,6 mg/dl, białkomocz 15 mg/dl. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (cyprofloksacyna, ketoprofen). Zastosowane leczenie: płynoterapia dożylna, furosemid. Efekty leczenia: poprawa funkcji nerek – przy wypisie kreatynina 1,5 mg/dl, eGFR 41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 22 mg/dl; redukcja CRP do 0,2 mg/dl.

### Pacjent nr 4

Mężczyzna 21 lat, przyjęty do szpitala w stanie ogólnym średnim z powodu ostrego uszkodzenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: ból w okolicy lędźwiowej na ok. 4 dni przed hospitalizacją, leczony doraźnie ibuprofenem i ketoprofenem, rzadsze oddawanie moczu i niewielkie się jego pienienie, dodatni obustronnie objaw Goldflama. Przy przyjęciu: kreatynina 2,4 mg/dl, eGFR 34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, białkomocz 100 mg/dl, w dobowej zbiórce moczu (DZM) 551 mg/dl. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowa (ibuprofen, ketoprofen). Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekty leczenia: spadek stężenia kreatyniny do wartości 1,1 mg/dl, normalizacja eGFR, ustąpienie dolegliwości bólowych.

### Pacjent nr 5

Kobieta 63 lata, w stanie ogólnym dość dobrym, przyjęta do szpitala z powodu omdlenia. Dane wskazujące na CŚZN: przyjmowanie lewofloksacyny i klarytromycyny w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 na ok. dwa miesiące przed hospitalizacją. Przy przyjęciu: kreatynina 1,8 mg/dl, eGFR 28 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 104 mg/dl, leukocytoza 15 tys./μl, eozynofilia 1,08 tys./μl (N: 0,05-0,5), leukocyturia. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (lewofloksacyna, klarytromycyna)/poinfekcyjne (infekcja SARS-CoV-2). Zastosowane leczenie: płynoterapia. Efekty leczenia: spadek stężenia kreatyniny do 1,1 mg/dl, normalizacja eGFR i redukcja stężenia mocznika do 32 mg/dl.

### Pacjent nr 6

Mężczyzna 21 lat, przyjęty do szpitala z powodu ostrego uszkodzenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: bóle w okolicy lędźwiowej na kilka dni przed hospitalizacją. Przy przyjęciu: kreatynina 6,3 mg/dl, eGFR 11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 86 mg/dl, CRP 3,0 mg/dl, białkomocz 5,1 mg/dl (DZM: 306 mg/24 h). W USG: pogrubienie miąższu nerek, podwyższenie echogeniczności kory obu nerek, zaburzone różnicowanie korowo-rdzeniowe – zmiany świadczące o zapaleniu nerek. Potwierdzenie CŚZN w diagnostycznej biopsji nerek (DBN) wykonanej ze względu na brak poprawy funkcji nerek, mimo leczenia zachowawczego – ostre uszkodzenie nabłonka cewkowego z odczynem zapalnym w śródmiąższu. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: nieznaną. Zastosowane leczenie: cyprofloksacyna (z powodu podejrzenia ZUM), następnie sterydoterapia. Efekty leczenia: spadek stężenia kreatyniny do 1 mg/dl, mocznika 37 mg/dl, normalizacja eGFR, redukcja CRP do wartości prawidłowych, ustąpienie dolegliwości bólowych.

Tabela 1. Podsumowanie najważniejszych danych klinicznych u opisanych pacjentów.

Pacjent (nr)	Wiek (lata)	Kreatynina (mg/dl) N: 0,5-0,9	Mocznik (mg/dl) N: 15-43	CRP (mg/dl) N: 0-0,8	Wyjściowe wyniki badań		Triada objawów (wysypka, gorączka, ból)	Leczenie (bez sterydoterapii/hemodializa)	DBN	Potencjalna przyczyna	Odpowiedź na leczenie
					krwinkomocz	leukocyturia					
1	64	4	62	3,4	+	+	Bóle okolicy L-S	sterydoterapia	-	Infekcja (ZUM), polekowe (azytromycyna)	Cr: 1,6 Urea: N CRP: 3
2	61	4,2	128	1,2	-	-	Ból brzucha	sterydoterapia	-	polekowe (cyprofloksacyna)	Cr: 2 Urea: 80 CRP: N
3	31	2,6	46	13,6	-	-	Ból brzucha, temp. 37,6°	bez sterydoterapii	-	polekowe (cyprofloksacyna, ketoprofen)	Cr: 1,5 Urea: N CRP: N
4	21	2,4	N	N	-	-	Bóle okolicy L-S	sterydoterapia	-	Polekowe (ibuprofen)	Cr: 1,1
5	63	1,8	104	N	+	-	-	bez sterydoterapii	-	polekowe (lewofloksacyna)	Cr: 1,5 Urea: 54
6	21	6,3	86	3	-	-	Bóle okolicy L-S	sterydoterapia	CŚZN	nieznana	Cr: 1,0 Urea: N CRP: N
7	20	8,7	180	9	-	+	-	hemodializa, sterydoterapia	CŚZN	Infekcja, polekowe (amoksylicyna, cyprofloksacyna)	Cr: 2,0 Urea: 88 CRP: N
8	20	11,4	179	1	-	+	-	hemodializa, sterydoterapia	-	nieznana	Cr: 2 Urea: 88 CRP: N
9	62	1,8	56	N	+	-	-	bez sterydoterapii	CŚZN	polekowe (mesalazyna)	Bez zmian
10	71	6	113	1,2	-	+	-	sterydoterapia	-	nieznana	Cr: 3,8 Urea: 192 CRP: N
11	71	2,6	103	N	-	+	-	sterydoterapia	-	infekcja	Bez zmian
12	57	3,3	136	N	+	-	Ból okolicy L-S, wysypka	sterydoterapia	-	polekowe (ibuprofen), infekcja	Cr: 1,5 Urea: 98
13	61	4,72	96	N	+	+	-	sterydoterapia	CŚZN	polekowe (azatiopryna)	Cr: 2,5 Urea: 77
14	57	5,4	273	1,4	+	+	-	hemodializa, bez sterydoterapii	-	polekowe (ibuprofen)	Cr: 2,5 Urea: 77 CRP: N

Legenda: Cr – kreatynina, Urea – mocznik, CRP – białko C-reaktywne, DBN – białko C-reaktywne, DZM – diagnostyczna biopsja nerki, DZM – dobowy zbiórka moczu, N – zakres normy dla danego parametru.

**Pacjent nr 7**

Kobieta 20 lat, w stanie ogólnym średnim, przyjęta do Kliniki Nefrologii z powodu podejrzenia sepsy i ostrego uszkodzenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: przyjmowanie antybiotyków na ok. 1 tydzień przed hospitalizacją (amoksylicyna z klawulanianem, klindamycyna, cyprofloksacyna) z powodu infekcji ogólnoustrojowej. Przy przyjęciu: kreatynina 8,7 mg/dl, eGFR 6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 180 mg/dl, CRP 9,0 mg/dl leukocytoza 14 tys./μl, kwasica metaboliczna z pH 7,3, hiperfosfatemia, hipokalcemia, hipoproteinemia z hypoalbuminemią, oliguria 150 ml/dobę, krwinkomocz. Potwierdzenie CŚZN w biopsji nerki (naciek limfocytów w śródmiąszku z obecnością eozynofili sugerującymi reakcję nadwrażliwości). Biopsja była wykonana z powodu braku poprawy mimo leczenia zachowawczego. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (amoksylicyna z klawulanianem, klindamycyna, cyprofloksacyna)/infekcja ogólnoustrojowa. Zastosowane leczenie: hemodializa (łącznie 2 zabiegi), sterydoterapia, antybiotykoterapia (meropenem z wankomycyną deeskalowane następnie do lewofloksacyny z kloksacyliną według uzyskanych posiewów). Efekty leczenia: ustąpienie stanu zapalnego i kwasicy, poprawa funkcji nerek (przy wypisie kreatynina 1,9 mg/dl, mocznik 77 mg/dl, eGFR 34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), powróciła diureza.

**Pacjent nr 8**

Mężczyzna 62 lata, w stanie ogólnym dobrym, przyjęty do szpitala z powodu ostrego uszkodzenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: PChN; przebyte AKI na tle ostrego CŚZN ok. 4 lata wcześniej, leczone doraźnie hemodializami; znaczne zmniejszenie ilości oddawanego moczu zauważone przez pacjenta na 3 dni przed hospitalizacją, niewielkie obrzęki kończyn dolnych. Przy przyjęciu: kreatynina 11,4 mg/dl, eGFR 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 179 mg/dl, hiperkaliemia 6,3 mmol/l, kwasica metaboliczna z pH 7,29, krwinkomocz, białkomocz 100 mg/dl (DZM: 1305 mg/24h). Prawdopodobna przyczyna CŚZN: nieznana. Zastosowane leczenie: 1 zabieg hemodializy a następnie sterydoterapia. Efekty leczenia: szybki powrót diurezy (3-4 l/dobę), poprawa funkcji nerek (przy wypisie kreatynina 2 mg/dl, mocznik 88 mg/dl, eGFR 34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ustąpienie kwasicy metabolicznej, normokaliemia.

**Pacjent nr 9**

Kobieta 33 lata, w stanie ogólnym dobrym, przyjęta do szpitala z powodu wzrostu stężenia kreatyniny w badaniach kontrolnych, w celu kwalifikacji do diagnostycznej biopsji nerki. Dane wskazujące na CŚZN: przyjmowanie mesalazyny z powodu rozpoznanego 2 lata wcześniej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG). Przy przyjęciu: kreatynina 1,8 mg/dl, mocznik 56 mg/dl, eGFR 32 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, leukocyturia; potwierdzenie CŚZN w DBN (rozległy naciek limfocytów w śródmiąszku i nabłonku cewkowym). Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (mesalazyna)/autoimmunologiczne (WZJG). Zastosowane leczenie: odstawienie mesalazyny. Efekty leczenia: stabilnie upośledzona funkcja nerek. W perspektywie dalsza obserwacja chorej w celu kontroli przebiegu CŚZN po odstawieniu mesalazyny.

**Pacjent nr 10**

Mężczyzna 71 lat, w stanie ogólnym średnim, przyjęty do szpitala z powodu wzrostu stężenia kreatyniny w badaniach kontrolnych. Dane wskazujące na CŚZN: PchN. Przy przyjęciu: kreatynina 6 mg/dl, mocznik 113 mg/dl, eGFR 9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, krwinkomocz. Chory został włączony na 3 miesiące do przewlekłego programu dializ w innym ośrodku. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: nieznana. Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekty leczenia: stały spadek stężenia kreatyniny do 2,6-3 mg/dl, eGFR 21-24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stężenie mocznika ok. 150 mg/dl. Po trzech miesiącach od wypisu ze szpitala w wyniku zmniejszenia dawki prednizonu do 2,5 mg/dobę odnotowano ponowne zaostrzenie niewydolności nerek, które ustąpiło po ponownym zwiększeniu dawki sterydu. Nie wymagał dializ.

**Pacjent nr 11**

Mężczyzna 71 lat, w stanie ogólnym dość dobrym, przyjęty do Kliniki Nefrologii w celu oceny funkcji nerek i wdrożenia dalszej diagnostyki. Dane wskazujące na CŚZN: w wywiadzie AKI ok. miesiąc wcześniej w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 ze wzrostem kreatyniny wtedy do 8,8 mg/dl, eGFR 6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, od tamtego czasu leczenie prednizonem z redukcją dawki do 5 mg/dobę do dalszego odstawienia. Przy przyjęciu: kreatynina 2,6 mg/dl, eGFR 24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 103 mg/dl, krwinkomocz, białkomocz 9,6 mg/dl (DZM: 347 mg/24 h). Stężenie kreatyniny pozostało podwyższone. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: poinfekcyjna.

**Pacjent nr 12**

Kobieta 57 lat, w stanie ogólnym dość dobrym, przyjęta do Kliniki Nefrologii z powodu podwyższonego stężenia kreatyniny. Dane wskazujące na CŚZN: przebyta infekcja kataralna ok. 3 miesiące wcześniej, od czasu której występował nawracający ból okolicy lędźwiowej, promieniujący do krocza i częstomocz; drobnoplamista osutka na skórze brzucha. Z powodu wspomnianych bólów pacjentka przyjmowała przewlekle ibuprofen w dawce 400 mg. Przy przyjęciu: kreatynina 3,3 mg/dl, eGFR 14 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 136 mg/dl, leukocytoza 12 tys./μl, leukocyturia. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (NLPZ), poinfekcyjne. Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekt leczenia: redukcja stężenia kreatyniny do 1,5 mg/dl i mocznika do 98 mg/dl, wzrost eGFR do 36 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ustąpienie dolegliwości bólowych.

**Pacjent nr 13**

Kobieta 61 lat, w stanie ogólnym średnim, przyjęta do Kliniki Nefrologii w celu leczenia cewkowo-śródmiąszkowego zapalenia nerek stwierdzonego 4 miesiące wcześniej po wykonaniu wówczas DBN, która potwierdziła diagnozę. Dane wskazujące na CŚZN: PChN, przyjmowanie azatiopryny (zakończone 4 miesiące przed hospitalizacją) z powodu rozpoznanego 2 lata wcześniej WZJG; narastająca męczliwość i osłabienie od ok. 4 miesięcy. Przy przyjęciu: kreatynina 4,72 mg/dl, eGFR 9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 96 mg/dl, kwasica metaboliczna z pH 7,21, krwinkomocz, leukocyturia, białkomocz 33,2 mg/dl (DZM: 978 mg/24h). Dodatkowe obciążenia: podejrzenie



SLE (z powodu dodatnich ANA). Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (azatiopryna). Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekty leczenia: spadek stężenia kreatyniny do 2,5 mg/dl i mocznika do 77 mg/dl, wzrost eGFR do 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Z uwagi na utrzymujące się niskie stężenie kreatyniny w badaniach kontrolnych zredukowano po miesiącu dawkę prednizonu do 10 mg/dl.

#### Pacjent nr 14

Mężczyzna 57 lat, w stanie ogólnym dość ciężkim, przyjęty do Kliniki Nefrologii z powodu ostrego uszkodzenia nerek w celu wykonania pilnej hemodializy z uwagi na ciężką hiperkaliemię. Dane wskazujące na CŚZN: przyjmowanie dużych ilości ibuprofenu (6 tabletek na dobę) z powodu narastających od dwóch tygodni bólów kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym (prawdopodobnie z powodu dyskopatii stwierdzonej w badaniu TK). Przy przyjęciu: kreatynina 5,4 mg/dl, eGFR 11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mocznik 273 mg/dl, CRP 1,4 mg/dl, leukocytoza 15 tys./μl, hiperkaliemia 8,5 mmol/l, hiponatremia 130 mmol/l, kwasica metaboliczna z pH 7,09, krwinkomocz, leukocyturia, białkomocz 100 mg/dl. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (ibuprofen). Zastosowane leczenie: 2 zabiegi hemodializy, empiryczna antybiotykoterapia (cyprofloksacyna, ceftriakson). Efekty leczenia: spadek stężenia kreatyniny do 1,1 mg/dl i mocznika do 66 mg/dl, normalizacja eGFR, normalizacja stężenia sodu i potasu, a także wykładników stanu zapalnego, ustąpienie kwasicy metabolicznej.

#### Dyskusja

##### Postać i etiologia CŚZN

Ostre CŚZN charakteryzuje się obecnością nacieków zapalnych i miejscowego obrzęku w obrębie mięszu nerek. Nacieki zapalne zawierają limfocyty T, monocyty i granulocyty kwasochłonne. W biopsji nerki typowo stwierdza się zapalenie i uszkodzenie cewkowo-mięszowej struktury nerek bez zajęcia kłębuszków i naczyń [6]. Termin „śródmięszowe zapalenie nerek” został po raz pierwszy użyty w 1898 r. przez Councilmana, który opisał obraz histopatologiczny nerek w materiale sekcyjnym pochodzącym od zmarłych na błonicę lub szkarlatynę [7]. Choroba charakteryzuje się nagłym początkiem, mniej typowy jest przewlekły przebieg prowadzący stopniowo do schyłkowej niewydolności nerek. Objawy obejmują nudności, wymioty, złe samopoczucie, gorączkę, bóle brzucha lub okolicy lędźwiowej, bóle stawowe, często pojawia się wysypka. Żaden z wymienionych objawów nie jest patognomiczny, mówimy tu raczej o triadzie lub tetradzie objawów, które mogą razem wskazywać na CŚZN. Pojawienie się eozynofilii w rozmazie krwi obwodowej może wskazywać na polekową etiologię choroby.

Przyczyną CŚZN najczęściej są leki (ponad 70-80% przypadków) [2, 8]. Praktyka pokazuje, że każdy lek może być przyczyną CŚZN, jednak najczęstszymi induktorami CŚZN są niesteroidowe leki przeciwzapalne i antybiotyki. CŚZN mogą wywołać także inhibitory pompy protonowej, furosemid, fenytopina, sole litu, acyklowir, allopurinol [2]. Podobną sytuację stwierdziliśmy u naszych chorych.

U pacjentów z polekowym CŚZN średni czas między rozpoczęciem przyjmowania leku i pojawieniem się objawów uszkodzenia nerek wynosi 10 dni [9]. Trzeba jednak pamiętać, że objawy uszkodzenia mogą wystąpić już w pierwszej dobie stosowania niektórych antybiotyków lub dopiero po kilku miesiącach w przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

W pozostałych przypadkach przyczyną CŚZN mogą być czynniki infekcyjne, zarówno bakteryjne (np. paciorkowce, gronkowce, legionella, yersinia), wirusowe (np. CMV, HCV, EBV, wirus świnki) lub może być powikłaniem w przebiegu chorób układowych (np. SLE, choroba Sjögrena, sarkoidoza). W pewnym odsetku przypadków przyczyna schorzenia pozostaje nieznana [2].

Badaniem pozwalającym postawić pewne rozpoznanie CŚZN jest diagnostyczna biopsja nerki, jednak ze względu na jego inwazyjny charakter zastosowanie jest ograniczone do konkretnych sytuacji klinicznych:

- niejednoznaczny obraz kliniczny,
- postępujące pogorszenie czynności nerek,
- brak poprawy pomimo odstawienia leku, który podejrzewano o przyczynę choroby.

U naszych chorych biopsję wykonano u 4 z 14 osób. Głównym powodem był niejasny obraz kliniczny i przedłużanie się niewydolności nerek.

##### Leczenie CŚZN

W piśmiennictwie, jako podstawowe w leczeniu CŚZN działania, wymienia się usunięcie czynnika wywołującego i standardowe postępowanie w ostrym uszkodzeniu nerek lub przewlekłej chorobie nerek. Niejasna pozostaje rola glikokortykosteroidów. Ich zastosowanie jest polecane w uznanych podręcznikach klinicznych, jednak nie istnieją randomizowane badania kliniczne potwierdzające zasadność takiego postępowania, zaś dostępne piśmiennictwo nie dostarcza jednoznacznych danych co do wyboru konkretnego leku i jego dawki [10, 11].

71% prezentowanych przypadków miało związek ze stosowaniem leków, dla których znany jest potencjał do wywoływania CŚZN, co wydaje się zgodne z piśmiennictwem. Najczęściej rozwój choroby wiązano z lekami z grupy NLPZ i fluorochinolonów, znanymi jako klasyczne przyczyny CŚZN. Uwagę zwraca, że w 21% przypadków nie ustalono możliwej przyczyny choroby. 36% grupy stanowią osoby w młodym wieku (poniżej 40. rż.), u 40% z nich nie udało się rozpoznać czynnika wywołującego chorobę, co wskazuje na dużą trudność w diagnostyce i leczeniu tej grupy chorych. 14% pacjentów było dodatkowo obciążonych chorobą autoimmunologiczną, co mogło przyczynić się do rozwoju CŚZN. Przebieg choroby był różnicowany od postaci skąpoobjawowych z powolnym narastaniem stężenia kreatyniny, aż po postaci o dynamicznym przebiegu, z towarzyszącą głęboką kwasicą nieoddechową i ciężkimi zaburzeniami jonowymi, które wymagały pilnego podjęcia leczenia nerkozastępczego. W porównaniu z danymi zawartymi w Tabeli 2, krwinkomocz, leukocyturia i białkomocz nienerczycowy wystąpiły u odpowiednio 50%, 43% i 57%. Żaden z pacjentów nie rozwinął białkomoczu nerczycowego, a 7% miało prawidłowe wyniki badania ogólnego moczu. Oznacza

to, że wprawdzie CŚZN typowo przebiega z nieprawidłowościami w badaniu moczu, jednak nie można jednoznacznie określić charakterystycznego układu odchyłań w zakresie parametrów, które się na to badanie składają. Eozynofilię stwierdzono u 7% pacjentów, stanowi to jednocześnie 10% chorych z polekowym CŚZN. Potwierdza to, że niezależnie od etiologii objaw ten w przebiegu CŚZN występuje rzadko. Pozostałe objawy zawarte w Tabeli 2. były obecne u 7% chorych (gorączka i osutka) lub nie wystąpiły wcale (ból stawów). U 87% chorych leczenie przyniosło zadowalające efekty, stwierdzono istotną poprawę funkcji nerek. 21% pacjentów wymagało pilnego rozpoczęcia hemodializ, jednak w wyniku podjętego leczenia wszyscy uniezależnili się od leczenia nerkozastępczego. U 71% chorych zastosowano glikokortykosteroidy: początkowo wlewy metyloprednizolonu, modyfikowane do prednizonu w stopniowo redukowanej dawce. Od podawania glikokortykosteroidów odstąpiono u 29% chorych – postępowanie takie dotyczyło chorych w dobrym stanie ogólnym z miernie podwyższonymi parametrami czynności nerek.

**Tabela 2.** Objawy i częstość ich występowania u 121 pacjentów z CŚZN o etiologii głównie polekowej (91%), w tym wywołanym przez NLPZ (41%) [2].

Ostre uszkodzenie nerek	100%
Ostre uszkodzenie nerek wymagające dializy	40%
Ból stawów	45%
Gorączka	36%
Osutka	22%
Eozynofilia (>500 eozynofiliów w mm <sup>3</sup> krwi obwodowej)	35%
Krwinkomocz	67%
Krwiomocz	5%
Leukocyturia	82%
Białkomocz nienercycowy	93%
Białkomocz nercycowy	2,5%
Zespół nercycowy	0,8%

## Podsumowanie

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek jest chorobą o niejednorodnym obrazie klinicznym z groźnymi powikłaniami, która wymaga szybkiego wdrożenia leczenia. Jej częstość jest większa w populacji starszej (> 65. r.ż.) i u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek, jednak należy ją brać pod uwagę również w diagnostyce różnicowej przewlekłej choroby nerek u ludzi młodych [12]. Przebieg choroby zwykle odbiega od typowego opisywanego w literaturze, więc istotne jest dokładne zebranie wywiadów lekarskich, zwłaszcza dotyczących przyjmowanych (również okazjonalnie) leków, przebytych infekcji. Diagnostyczna biopsja nerki jest badaniem rozstrzygającym, jednak obciążonym ryzykiem powikłań i niedostępnym poza dużymi ośrodkami nefrologicznymi. Rokowanie zwykle jest korzystne, pogarsza się w wypadku długotrwałego przebiegu choroby związanego z włóknieniem w obrębie śródmiąższu, długotrwałą ekspozycją na czyn-

nik wywołujący i według niektórych prac opóźnionym wdrożeniem glikokortykosteroidów [13, 14]. Leczenie opiera się głównie na glikokortykosteroidach, co wydaje się zasadne ze względu na zapalne podłoże choroby, jednak łagodne postaci choroby mogą ulegać samoistnej regresji. Chorzy po przebytych CŚZN powinni podlegać stałej opiece nefrologicznej ze względu na ryzyko nawrotów choroby.

## Piśmiennictwo

1. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 461–70
2. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*, 2010; 77: 956–61
3. Roy S, Awogbemi T, Holt RCL. Acute tubulointerstitial nephritis in children– a retrospective case series in a UK tertiary paediatric centre. *BMC Nephrol*, 2020; 21: 17
4. Li L-S, Liu Z-H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*, 2004; 66: 920–3
5. Goicoechea M, Rivera F, Lopez-Gomez JM, on behalf of all the members of the Spanish Registry of Glomerulonephritis. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2013; 28: 112–5
6. Barratt J, Topham P, Carr S, Arici M, Liew A, editors. Tubular and interstitial disease. In: *Oxford Desk Reference Nephrology*. Oxford University Press, 2021: 140–84
7. Councilman WT. ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS. *J Exp Med*, 1898; 3: 393–420
8. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-Proven Acute Interstitial Nephritis, 1993-2011: A Case Series. *Am J Kidney Dis*, 2014; 64: 558–66
9. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*, 2001; 60: 804–17
10. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32: 577–87
11. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, et al. Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018; 13: 1851–8
12. Clavé S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, Tsimaratos M. Acute tubulointerstitial nephritis in children and chronic kidney disease. *Arch Pédiatrie*, 2019; 26: 290–4
13. Hadded S, Harzallah A, Chargui S, et al. Étiologies et facteurs pronostiques des néphropathies interstitielles aiguës. *Néphrologie Thérapeutique*, 2021; 17: 114–9
14. González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*, 2008; 73: 940–6