



OSTRE CEWKOWO-ŚRÓDMIĄSZOWE ZAPALENIA NEREK O CIĘŻKIM PRZEBIEGU

Severe manifestation of acute tubulointerstitial
nephritis



Zuzanna Frankiewicz, Grzegorz Słocharski, Maria Różańska, Stanisław Niemczyk

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

Grzegorz Słocharski – 0000-0002-7999-4196

Streszczenie: Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (OCŚZN) może być przyczyną ostrej niewydolności nerek. Charakteryzuje się obecnością komórek zapalnych w śródmiąższu nerki z towarzyszącym obrzękiem oraz uszkodzeniem cewek nerkowych. Wśród wielu przyczyn OCŚZN najważniejszą wydaje się reakcja immunologiczna na przyjmowane leki, w szczególności na antybiotyki i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Leczenie OCŚZN opiera się na usunięciu czynnika wywołującego chorobę i stosowaniu leczenia przeciwzapalnego w postaci sterydoterapii. W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku OCŚZN. Diagnostyczną biopsję nerki wykonano z powodu przedłużającego się bezmocz. Chora wymagała przejściowego 11-dniowego leczenia nerkozastępczego i sterydoterapii. Uzyskano powrót prawidłowej funkcji nerek.

Abstract: Acute tubulointerstitial nephritis (TIN) can cause acute kidney failure. It is characterized by presence of inflammatory cells in the renal interstitium, interstitial edema and renal tubules damage. Among many causes of TIN, the most important seems the drug-induced immune response, especially associated with antibiotics or non-steroidal anti-inflammatory drugs. Treatment of TIN is based on removal of causative agent and on anti-inflammatory treatment with steroids. The paper presents the case report of TIN. A kidney biopsy was performed for prolonged anuria. The patient required a transient 11-day renal replacement therapy and steroid course. Kidney function was restored.

Słowa kluczowe: hemodializa, ostre uszkodzenie nerek, biopsja nerki, ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, sterydoterapia.

Keywords: hemodialysis, acute kidney injury, kidney biopsy, acute tubulointerstitial nephritis, steroid therapy.

DOI 10.53301/lw/151860

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.06.2022

Zaakceptowano do druku: 04.07.2022

Autor do korespondencji:

Grzegorz Słocharski
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii
i Dializoterapii, Warszawa
e-mail: gsplocharski@wim.mil.pl

Wstęp

Śródmiąższ w połączeniu z cewkami nerkowymi stanowi znakomitą większość masy nerek, stąd wszelkie stany zapalne w tych strukturach mogą prowadzić do upośledzenia funkcji nerek. Początkowo za najczęstszą przyczynę OCŚZN uważano czynniki infekcyjne, natomiast obecnie największą rolę w rozwoju tego schorzenia przypisuje się reakcjom immunologicznym związanym z przyjmowanymi lekami, w szczególności niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi i niektórymi antybiotykami [1, 2]. Do OCŚZN może dochodzić również w przebiegu chorób autoimmunologicznych [3]. W obrazie histopatologicznym nerek u pacjentów z OCŚZN charakterystyczne są uszkodzenie śródmiąższu i cewek nerkowych z naciekiem zapalnym w obrębie tych struktur i towarzyszącym obrzękiem, ale bez uszkodzenia kłębuszków nerkowych oraz naczyń. Nacieki stanowią w szczególności limfocyty i monocyty, ale też eozynofile, co może wskazywać na polekowe tło choroby [4, 5, 6].

Opis przypadku

50-letnia kobieta została przyjęta do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM z powodu cech ostrego uszkodzenia nerek. Pacjentka kilka dni przed przyjęciem do szpitala odczuwała pieczenie w podbrzuszu i ból głowy, z powodu którego przyjęła kilka tabletek ibuprofenu oraz kwasu acetylosalicylowego. Po dwóch dniach wystąpiły u chorej nudności i wymioty treścią pokarmową, osłabienie, obrzęki podudzi, anuria oraz pogorszenie tolerancji wysiłku. Chora przebyła dwukrotnie zakrzepicę żył głębokich kończyny dolnej prawej, poza tym w wywiadach bez obciążzeń.

Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym średnim, wydolna krążeniowo i oddechowo (BP 130/70 mmHg, ASM 70/min, SpO₂ 97%, bez cech zastoju w krążeniu płucnym). Zwracały uwagę obrzęki twarzy, podbrzusza i kończyn dolnych.

Wykonano badania laboratoryjne, w których stwierdzono podwyższone parametry czynności nerek (kreatynina 6,9 mg/dl [N: 0,5-0,9], mocznik 97 mg/dl [N: 15-43]), podwyższone CRP (6,9 mg/dl [N: 0-0,8]) bez leukocytozy, małopłytkowość (137 tys./ μ l [N: 150-400]), limfopenię (0,55 tys./ μ l [N: 0,9-4,5]), hiponatremię (124 mmol/l [N: 136-145]), kwasicę nieoddechową z pH 7,33. Oprócz tego odnotowano hipoalbuminię (3,2 g/dl [N: 3,9-4,9]), hiperfosfatemię (6,1 mg/dl [N: 2,6-4,5]) i podwyższone stężenie parathormonu (122,4 pg/ml [N: 15-65]), stężenie wapnia zjonizowanego wynosiło 1,11 mmol/l [N: 1,15-1,35]. Wykonano przesiewowe badania w kierunku wirusów hepatotropowych (HBsAg, anty-HBs, anty-HCV, anty-HIV) i panel autoimmunologiczny (przeciwciała: ANA, cANCA, pANCA, anty-GBM i kardiolipinowe) – wyniki były ujemne. Ponadto wykazano obniżone stężenia składowych dopełniacza: C3 (24 mg/dl [N: 90-180]) i C4 (2 mg/dl [N: 10-40]), nie stwierdzono obecności białka monoklonalnego w proteinogramie. Z powodu utrzymującej się anurii w początkowym okresie hospitalizacji niemożliwe było wykonanie badania ogólnego moczu.

USG układu moczowego wykazało podwyższoną echogeniczność miąższu obu nerek ze wzmożonym zróżnicowaniem korowo-rdzeniowym i hiperechogenicznymi, liniowymi wtrętami w obrębie piramid nerkowych. Układy kielichowo-miedniczkowe były dystalnie nieco poszerzone, bez złożeń. W tętnicach segmentowych obu nerek zauważono wysoką oporowość przepływu. Całokształt obrazu mógł odpowiadać zmianom cewkowo-śródmiaższowym lub ostrej martwicy cewek nerkowych.

W radiogramie klatki piersiowej opisano cechy miernie nasilonego zastojów w krążeniu małym i podejrzenie płynu w jamach opłucnowych.

Początkowo podjęto próbę zachowawczego leczenia ostrego uszkodzenia nerek, jednak wobec utrzymywania się anurii i narastania wykładników retencji azotowej, w trzeciej dobie hospitalizacji wdrożono u pacjentki hemodializoterapię. Z powodu podejrzenia ostrego cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek włączono sterydoterapię: pięć dożylnych wlewoń metyloprednizolonu po 500 mg/dobę, następnie doustnie prednizon 40 mg/dobę w stopniowo redukowanych dawkach. Od 10. doby hospitalizacji, po dwóch tygodniach anurii, zaobserwowano stopniowy powrót diurezy. Dializoterapię kontynuowano do 13. doby pobytu (łącznie 11 dni). Po powrocie diurezy wykonano badanie ogólne moczu, które wykazało: białkomocz 15 mg/dl, krwinkomocz i obniżony ciężar właściwy moczu (1,005 g/l [N: 1,016-1,035]), bez innych nieprawidłowości. Dobowy białkomocz wyniósł 857 mg.

Oprócz tego z powodu podejrzenia infekcyjnego podłoża ostrego uszkodzenia nerek u pacjentki wdrożono empiryczną antybiotykoterapię (ciprofloksacyna, ceftriakson) i pobrano krew na posiew (jałowy).

W efekcie zastosowanego leczenia odnotowano poprawę stanu chorej: redukcję obręzków, wykładników stanu zapalnego i parametrów funkcji nerek (w dniu wypisu kreatynina 1,1 mg/dl, mocznik 33 mg/dl, CRP 0,8 mg/dl).

W celu wyjaśnienia przyczyny ostrego uszkodzenia nerek z przedłużającą się anurią i niskimi stężeniami składowych dopełniacza wykonano diagnostyczną biopsję nerki. Wynik odpowiadał zapaleniu cewkowo-śródmiaższowemu z niespecyficznym obrazem, który nasuwał jednak podejrzenie etiologii polekowej (naciek licznych eozynofiliów i plazmacytów).

W trakcie hospitalizacji rozwinęła się u chorej niedokrwistość normocytarna (hemoglobina 8,5 g/dl) z towarzyszącymi małopłytkowością i limfopenią, co w połączeniu z naciekiem komórek jednojądrzastych w biopsji nerki dawało podejrzenie procesu rozrostowego z układu krwiotwórczego. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową szpiku kostnego i konsultowano hematologicznie, nie potwierdzając choroby rozrostowej. Diagnostyka niedokrwistości została pogłębiona, wykluczono niedobór żelaza, witaminy B12 i hemolizę, stwierdzono niedobór kwasu foliowego, wdrożono jego suplementację.

Pacjentka przebywała w szpitalu 21 dni. Wypisano ją w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem przyjmowania prednizonu w stopniowo zmniejszanej dawce (od 30 do odstawienia w kontroli ambulatoryjnej).

Po 9 miesiącach pacjentka została przyjęta planowo do Kliniki w celu oceny prowadzonego leczenia. Badanie podmiotowe, przedmiotowe i badania dodatkowe nie wykazały istotnych odchyień od normy.

Dyskusja

Obraz kliniczny OCŚZN jest niespecyficzny – od postaci asymptomatycznych do przebiegających z licznymi objawami, takimi jak ból: brzucha lub okolicy lędźwiowej, nudności i wymioty, osłabienie, gorączka, osutka, bóle stawowe. U zdecydowanej większości pacjentów dochodzi do uszkodzenia nerek z upośledzeniem ich funkcji, ale tylko wyjątkowo wymagających wprowadzenia dializoterapii. O rozpoznaniu tej choroby stanowi całokształt obrazu klinicznego i wywiady w kierunku potencjalnych przyczyn OCŚZN. Najbardziej miarodajnym narzędziem diagnostycznym w OCŚZN jest diagnostyczna biopsja nerki, jednak w większości przypadków, zwłaszcza u chorych ze współistniejącymi obciążeniami, diagnostyka OCŚZN bazuje na obrazie klinicznym ze względu na ryzyko związane z wykonaniem biopsji nerki [6, 7].

Leczenie OCŚZN opiera się na przerwaniu kontaktu z czynnikiem wywołującym chorobę. Ponadto ze względu na zapalne tło tego schorzenia, bardzo często konieczne jest wprowadzenie leczenia immunosupresyjnego, naj-

Tabela 1. Profil stężeń kreatyniny, mocznika oraz wartości CRP w surowicy krwi w trakcie hospitalizacji.

Dzień hospitalizacji	1	2	3	4	6	8	10	11	12	15	18	19	21
Kreatynina (mg/dl)	6,9	7,8	10,2	9,5	10,4	9,1	5,1	4,9	3,4	2,7	1,6	1,4	1,1
Mocznik (mg/dl)	97	115	139	111	125	180	122	156	116	92	76	52	33
CRP (mg/dl)	6,5	8,3	11,5	13,9	9,9	3	-	0,8	0,9	-	0,8	-	-

częściej w postaci sterydoterapii, aczkolwiek jak dotąd nie zostały ustalone ściśle wytyczne co do schematu leczenia tej choroby [8, 9].

Opisany przypadek pacjentki z ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek potwierdza, iż obraz kliniczny tej choroby może być niespecyficzny. W przytoczonym opisie nie znajdujemy objawów uznawanych za najbardziej charakterystyczne, takich jak: gorączka, osutka i eozynofilia, natomiast zwraca uwagę rozwój ciężkiej niewydolności nerek z towarzyszącą anurią i obrzękami obwodowymi oraz nieprawidłowości w obrazie morfologicznym krwi obwodowej, przypominające procesy rozrostowe w obrębie układu krwiotwórczego [6]. Pacjentka, mimo stosunkowo młodego wieku i nielicznych współistniejących obciążeń, rozwinęła ciężką postać ostrego uszkodzenia nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego i sterydoterapii. Mimo konieczności długotrwałej hospitalizacji, efekty zastosowanego leczenia były zadowalające, co obrazuje istotny spadek parametrów nerkowych i wykładników stanu zapalnego (Tabela 1). Efekty leczenia były trwałe, co potwierdzają badania wykonane w czasie kontrolnej hospitalizacji.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek pacjentki z ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek pokazuje, że ta choroba może wystąpić u osoby stosunkowo młodej, bez bogatego wywiadu chorób współistniejących. A nawet niewielkie dawki tak łatwo dostępnych i często stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych mogą w krótkim czasie doprowadzić do ciężkiej niewydolności nerek, wymagającej nawet wdrożenia leczenia nerkozastępczego, co pokazuje, jak ciężki przebieg kliniczny może przyjmować OCŚZN. Z praktycznego punktu widzenia obserwacje te prowadzą do wniosków, że rozwój OCŚZN jest możliwy u pacjentów w każdej grupie wiekowej, a objawy mogą być różnorodne. Dlatego niezwykle ważna jest wzmożona czujność diagnostyczna, pozwalająca uniknąć poważnych konsekwencji zdrowotnych OCŚZN, wynikających z braku rozpoznania lub jego znaczącego opóźnienia.

W opisywanym przypadku pacjentka została w pełni wyleczona. Należy jednak pamiętać o regularnej obserwacji chorych po przebytych OCŚZN ze względu na zwiększone ryzyko ponownego rozwoju tej jednostki chorobowej.

Piśmiennictwo

1. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*, 2010; 6 (8): 461-470
2. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int*, 2015; 87 (2): 458-464
3. Zhang P, Cornell LD. IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2017; 24 (2): 94-100
4. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int*, 1989; 35 (5): 1257-1270
5. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *JASN*, 1998; 9 (3): 506-515
6. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*,

2010; 77 (11): 956-961

7. Ulinski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, Bensman A, Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol*, 2012; 27 (7): 1051-1057
8. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32(4): 577-587
9. Mose FH, Birn H, Hoffmann-Petersen N, Bech JN. Prednisolone treatment in acute interstitial nephritis (PRAISE) – protocol for the randomized controlled trial. *BMC Nephrol*, 2021; 22 (1): 161