



# Gorzka pigułka

Yonatan H. Grad, MD, PhD

Julian L. Seifter, MD

Bruce D. Levy, MD

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Clinical Pathological Conference Series, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA

Harvard Medical School, Boston, USA

Bitter Pills

N Engl J Med 2010;363:1847-51

Tłum. dr n. med. Ewa Magdalena Koźmińska

*W artykule stopniowo przekazujemy doświadczonemu klinicyście informacje o pacjencie (czcionka wytłuszczona). Ekspert na bieżąco je komentuje, pozwalając czytelnikowi śledzić swój tok rozumowania (czcionka zwykła). Na końcu zamieszczono komentarz autorów.*

**60**-letni mężczyzna zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy z powodu trwającego od miesiąca zmęczenia oraz coraz częstszego oddawania moczu, oddawania moczu w nocy i narastającego pragnienia w ostatnim tygodniu. Wcześniej rozpoznano u niego stan przedcukrzycowy, sądził zatem, że obecne objawy są wyrazem progresji zmian w kierunku cukrzycy. Poza tym nie stwierdzał zmian w stanie swego zdrowia. Nie skarżył się na dyzurię, parcie nagłace, niecałkowite opróżnianie pęcherza moczowego podczas mikcji, konieczność napięcia mięśni brzucha w celu rozpoczęcia mikcji, gorączkę, dreszcze, bóle stawów ani wysypkę.

Obawy pacjenta o progresję stanu przedcukrzycowego do jawnej cukrzycy są uzasadnione. Zwiększone stężenie glukozy w osoczu może spowodować diurezę osmotyczną, gdy znaczne ilości przesączonej glukozy przekraczają zdolność resorpcyjną bliższych cewek nerkowych.

Należy wyjaśnić przyczynę częstomoczu oraz ustalić, czy pacjent często oddawał mocz w niewielkich ilościach, co jest typowe dla zaburzeń dolnych dróg moczowych, czy był to wielomocz, dla którego charakterystyczne jest wydalanie dużych objętości moczu. Mężczyzna nie zgłaszał żadnych objawów typowych dla zakażenia ani innych nieprawidłowości ze strony dróg moczowych. Nasilone pragnienie, na które wskazywało picie zwiększonej ilości płynów, mogło być reakcją fizjologiczną (np. na zaburzenia psychiczne, uszkodzenie mózgu lub stosowanie leków powodujących suchość błony śluzowej jamy ustnej) albo pojawiło się z innych przyczyn (takich jak hiperosmolalność lub odwodnienie). Nykturia była skutkiem powstawania dużej objętości moczu z jakiegokolwiek przyczyny i mogła odzwierciedlać zwiększenie się objętości wewnątrznaczyniowej po przyjęciu pozycji leżącej w nocy, gdy pewna objętość krwi zgromadzona w kończynach dolnych powraca do krążenia. W przebiegu choroby nerek może nastąpić utrata zdolności zagęszczania moczu w nocy.

Wśród danych z wywiadu uwagę zwracały: niepokój, depresja, hipercholesterolemia, uczulenia sezonowe, hipogonadyzm oraz choroba refluksowa przełyku. Pacjent przed trzema miesiącami przeżył zakażenie górnych dróg oddechowych, z powodu którego był leczony azytromycyną przez 5 dni. W ostatnim roku był badany z powodu tachykardii występującej w spoczynku. Stwierdzono wówczas prawidłowe stężenie tyreotropiny, prawidłowy wynik próby wysiłkowej, a koronarografia nie wykazała choroby wieńcowej. Mężczyzna stale przyjmował kwas acetylosalicylowy (z uwagi na jego kardioprotekcyjne działanie), diazepam, wenlafaksynę, atorwastatynę, omeprazol, budezonit, dziurawiec oraz stosował żel z testosteronem. Był żonaty, pracował jako nauczyciel w szkole pomaturalnej. Nie palił tytoniu, codziennie wypijał dwie filiżanki kawy, a każdego wieczoru dwie szklanki whisky (wierzył w jej kardioprotekcyjne działanie). Matka pacjenta zmarła w wieku 96 lat, ojciec zaś w wieku 50 lat z powodu niedokrwiennej niewydolności serca. Troje rodzeństwa przeżyło zawał mięśnia sercowego.

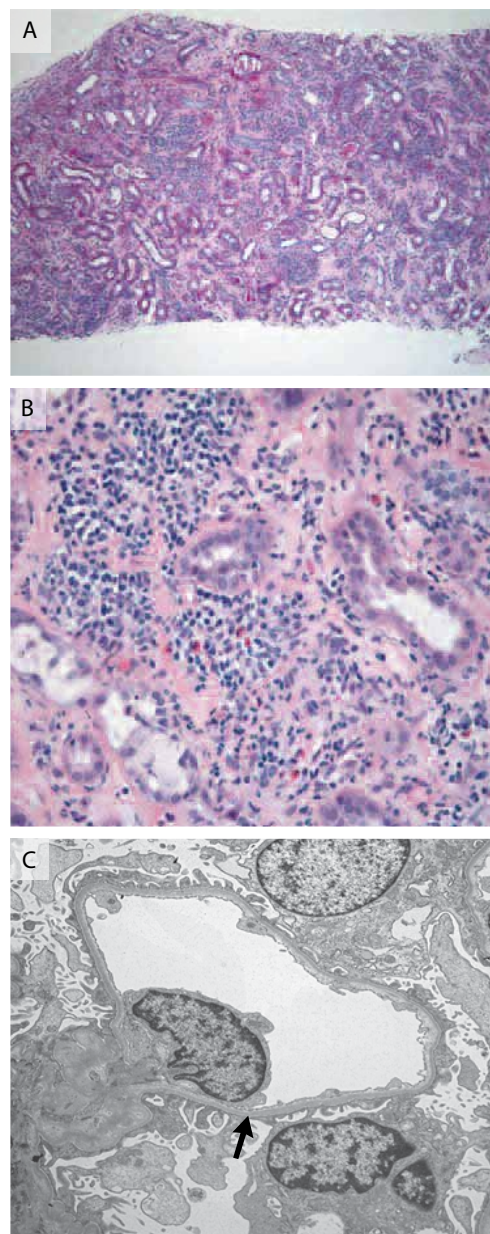
Podczas wywiadu ważne jest zgromadzenie wszelkich danych na temat stosowanych leków przepisanych przez lekarzy oraz środków dostępnych bez recepty, w tym leków będących w wolnym obrocie, witamin, preparatów ziołowych i innych suplementów diety. Na przykład dziurawiec ma działanie cholinolityczne, powodując tachykardię i suchość w jamie ustnej, zatem jego stosowanie mogło się przyczynić do odczuwania nadmiernego pragnienia. Alkohol etylowy zwiększa hipotoniczne wydalanie moczu na drodze hamowania wydzielania wazopresyny. Napoje zawierające kofeinę również mogą nieznacznie zwiększać diurezę i przyspieszać akcję serca. Przedśionkowe tachyarytmie mogą być związane ze zwiększonym uwalnianiem peptydów natriuretycznych.

Podczas badania przedmiotowego pacjent sprawiał wrażenie niespokojnego. Temperatura ciała wynosiła 98,9°F

(37,2°C), tętno było regularne i wynosiło 110/min, a ciśnienie tętnicze krwi 138/90 mmHg, niezależnie od pozycji ciała. W badaniu serca, płuc, jamy brzusznej, gruczołu krokowego, tarczycy oraz skóry nie stwierdzono odchyłań od normy. Nie stwierdzono tkliwości okolic lędźwiowych. Wynik próby gwa-jakolowej na krew utajoną w stolcu był ujemny. Stężenie glu-kozy we krwi pobranej z palca wyniosło 101 mg/dl (5,6 mmol/l), stężenie sodu 140 mmol/l, potasu 4,4 mmol/l (17 mg/dl), chlor-ków 103 mmol/l, wodorowęglanów 27 mmol/l, azotu moczni-kowego we krwi 44 mg/dl (16 mmol/l), a kreatyniny 3,1 mg/dl (274  $\mu$ mol/l). Przed 9 miesiącami wyjściowe stężenie kreaty-niny wynosiło 1,1 mg/dl (97  $\mu$ mol/l). Liczba krwinek białych wyniosła 10 400/mm<sup>3</sup>, wartość hematokrytu 46,2%, a liczba płytek krwi 308 000/mm<sup>3</sup>. Wyniki badania ogólnego moczu by-ły następujące: ciężar właściwy 1008, pH 7,5, nie stwierdzo-no obecności glukozy ani białka, w osadzie moczu w dużym po-lu widzenia występowało 10-15 krwinek czerwonych i 5-9 krwinek białych, nie wykryto natomiast złączonych komó-rek nabłonka ani bakterii.

Prawidłowe stężenie glukozy we krwi i niewystępowanie jej w moczu świadczą o tym, że objawy, z powodu których pacjent zgłosił się do lekarza, nie były wywołane przez cukrzycę. Zwięk-szenie stężeń azotu mocznikowego oraz kreatyniny we krwi, w porównaniu z jej wcześniejszym stężeniem, przemawiają za uszkodzeniem nerek. Rozważając przyczyny powstałej niedaw-no niewydolności nerek, należy uwzględnić: upośledzenie droż-ności dróg moczowych, cewkowo-śródmiaższowe zapalenie ne-rek, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, w tym poinfekcyjne, zapalenie naczyń przebiegające z występo-waniem przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojęt-nochłonnych (ANCA – *antineutrophil cytoplasmic antibody*) i ne-fropatię IgA, nefropatię wałeczkową w przebiegu szpiczaka mnogiego oraz choroby mikronaczyń, takie jak mikroangiopa-tia zakrzepowa.

Wielomocz sugeruje raczej zaburzenia reabsorpcji wody w cewkach nerkowych niż chorobę kłębuszków nerkowych. Upośledzenie drożności dróg moczowych może powodować uszkodzenie nerek przebiegające ze skąpomoczem, wydalaniem prawidłowej objętości moczu lub wielomoczem, a rozpoznaje się je na podstawie badania ultrasonograficznego układu moczowe-go. Ropomocz i krwiomocz świadczą o toczącym się procesie zapalnym. W moczu należy szukać wałeczków z krwinek białych i krwinek czerwonych, których występowanie może przema-wiać za rozpoznaniem ostrego cewkowo-śródmiaższowego zapa-lenia nerek lub kłębuszkowego zapalenia nerek, aczkolwiek ich nieodnalezienie nie wyklucza choroby mięszu nerek. Barwie-nie metodą Giemsy osadu moczu uzyskanego po odwirowaniu w cytowirówce cytopsin u chorych na ostre cewkowo-śródmiaż-szowe zapalenie nerek ujawnia obecność limfocytów, komórek plazmatycznych i granulocytów kwasochłonnych. Należy wyko-nać rozmaz krwinek białych w próbce krwi obwodowej, ponie-



□ Rycina. Preparat tkanki nerki pobranej drogą biopsji

Barwienie kwasem nadjodowym metodą Schiffa wycinka nerki pobra-nego drogą biopsji ujawnia rozlany obrzęk i zmiany zapalne tkanki śródmiaższowej (część A). W dużym powiększeniu (część B) fragmen-tu tkanki barwionego hematoksylina i eozyną widać naciekanie struk-tur cewkowych i tkanki śródmiaższowej mieszaniną komórek zapal-nych, w tym licznymi limfocytami i granulocytami kwasochłonnymi. Obraz widoczny w mikroskopie elektronowym (część C) ujawnia zwię-żenie błony podstawnej kłębuszków nerkowych. Obrazy uzyskano dzięki uprzejmości dr. Helmuta Rennkego.

waż ostremu cewkowo-śródmiaższowemu zapaleniu nerek czę-sto towarzyszy obwodowa eozynofilia.

Nadal nie można wykluczyć zakażenia dróg moczowych, ale nie może ono być jedyną przyczyną niewydolności nerek. W przebiegu ostrego cewkowo-śródmiaższowego zapalenia ne-



rek może nastąpić upośledzenie zagęszczania moczu, wielomocz, ropomocz i krwimocz. Natomiast ostremu kłębuszkowemu zapaleniu nerek zwykle towarzyszą skąpomocz, zagęszczenie moczu, występowanie dysmorficznych krwinek czerwonych oraz wałeczków z krwinek czerwonych w osadzie moczu. Żadnego z tych objawów nie obserwowano u pacjenta, którego przypadek jest omawiany. Choroby autoimmunologiczne, takie jak zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty lub choroba nerek przebiegająca z ANCA, mogą wywoływać objawy choroby mięszu nerek, kłębuszków nerkowych lub obu tych zaburzeń. Pacjent nie zgłaszał objawów sugerujących rozpoznanie uogólnionego zapalenia naczyń ani tocznia rumieniowatego, takich jak wysypka, bóle stawów lub choroby płuc.

W celu rozpoznania lub wykluczenia szpiczaka mnogiego należy zlecić wykonanie elektroforezy białek surowicy. Chociaż wałeczki białkowe powstające w przebiegu szpiczaka mnogiego mogą spowodować uszkodzenie nerek ze skąpomoczem, odkładanie się długich łańcuchów w cewkach nerkowych prowadzi do uszkodzenia nerek z wielomoczem. Przyczyną nagłej niewydolności nerek bywa też choroba miażdżycowo-zatorowa, występująca np. po koronarografii serca, ale wówczas ujawnia się ona wkrótce po zabiegu, tymczasem u pacjenta, którego przypadek jest omawiany, procedurę tę przeprowadzono przed kilkoma miesiącami. Rozpoznanie mikroangiopatii zakrzepowej jest mało prawdopodobne z uwagi na niewystępowanie małopłytkowości ani hemolizy.

Pacjent przyjmował wszystkie wymienione wyżej leki od wielu lat. Wyjątkiem był omeprazol stosowany od 2 miesięcy i krótkotrwałe leczenie azytromycyną. Poza zgłaszanymi wcześniej lekami mężczyzna nie stosował leków dostępnych bez recepty ani preparatów ziołowych. W następnym dniu po zgłoszeniu się pacjenta na szpitalny oddział ratunkowy powtórzone badania laboratoryjne. Stężenie azotu mocznikowego we krwi wynosiło 47 mg/dl (17 mmol/l), a stężenie kreatyniny 3,6 mg/dl (318  $\mu$ mol/l). W wykonanym automatycznie rozmazie krwinek białych granulocyty obojętnochłonne stanowiły 77,3%, limfocyty 12,8%, granulocyty kwasochłonne 4,9%, monocyty 4,4%, a granulocyty zasadochłonne 0,6%. W osadzie moczu nie stwierdzono wałeczków ani granulocytów kwasochłonnych. Wyniki elektroforezy białek surowicy ani moczu nie wykazały piku odpowiadającego białku monoklonalnemu. Wyniki badań w kierunku przeciwciał przeciwjądrowych, ANCA, przeciwciał przeciw błonie podstawnej kłębuszków nerkowych i streptolizynie O nie odbiegały od normy. Podczas badania ultrasonograficznego stwierdzono prawidłową wielkość nerek bez cech wodonercza.

Prawidłowa wielkość nerek w obrazie ultrasonograficznym jest typowa dla ostrego lub podostrego przebiegu choroby, a niewidocznienie wodonercza pozwala wykluczyć przeszkodę w odpływie moczu. Ujemne wyniki badań w kierunku markerów se-

rologicznych ułatwiają wykluczenie choroby autoimmunologicznej, a prawidłowe wyniki elektroforezy białek surowicy i moczu – szpiczaka mnogiego. Zatem obraz kliniczny najbardziej przemawia za rozpoznaniem ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek. Wprawdzie rozwojowi tej choroby na tle alergicznym towarzyszą zwykle gorączka, wysypka, eozynofilia oraz występowanie granulocytów kwasochłonnych w moczu, ale objawy te nie są powszechne. Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek może się pojawić w wyniku stosowania niektórych leków, w tym zarówno azytromycyny, jak i omeprazolu, które pacjent ostatnio przyjmował. Wykazano też związek tej choroby ze stosowaniem pewnych leków ziołowych. Biorąc pod uwagę obserwowane u pacjenta stałe zwiększanie się stężenia kreatyniny, najbardziej wskazane byłoby ustalenie rozpoznania histopatologicznego na podstawie badania tkanki pobranej drogą przezskórnej biopsji nerki.

**Pacjenta przyjęto do szpitala w celu sprawnego przeprowadzenia dalszej diagnostyki. Ocena bioptatu nerki ujawniła ostre śródmiąższowe zapalenie nerek o ciężkim przebiegu. Stwierdzono rozlany śródmiąższowy proces zapalny z licznymi granulocytami kwasochłonnymi, nasilonymi zmianami zwyrodnieniowymi komórek cewek nerkowych oraz zwężenie błony podstawnej kłębuszków nerkowych (ryc.).**

Badanie histopatologiczne bioptatu nerki wykazało obrzęk i nacieki z limfocytów, co potwierdza kliniczne podejrzenie cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek. Występowanie granulocytów kwasochłonnych przemawia za alergiczną przyczyną choroby. Spośród stosowanych leków zmiany takie najprawdopodobniej wywołał omeprazol, zwłaszcza że pacjent przyjmował go od niedawna, ale stale. Uwidocznienie w badaniu histopatologicznym zwężenia błony podstawnej kłębuszków nerkowych nie jest przyczynowo związane z ostrym uszkodzeniem nerek, często jednak powoduje utrzymywanie się krwinkomoczu.

Należy zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leków, które mogą powodować reakcję alergiczną, oraz rozpocząć leczenie przeciwzapalne. Nie ustalono optymalnego schematu takiej terapii, biorąc jednak pod uwagę histopatologiczne dowody na postępujące uszkodzenie nerek oraz silną odpowiedź zapalną, uzasadnione jest włączenie glikokortykosteroidów w dawkach uzależnionych od reakcji na to leczenie.

Pacjent zgodził się na zaprzestanie przyjmowania wszystkich leków z wyjątkiem wenlafaksyny i kwasu acetylosalicylowego, których stosowanie było według niego niezbędne. Po trwającym 3 dni leczeniu metyloprednizolonem podawanym dożylnie w dawce 1 g/24 h stężenie kreatyniny w surowicy się zmniejszyło. Mężczyznę wypisano do domu z zaleceniem przyjmowania prednizonu w dawce 1 mg/kg. Plan leczenia zakładał stopniowe zmniejszanie tej dawki w ciągu miesiąca. W chwili opuszczania szpitala przez pacjenta stężenie



nie kreatyniny wynosiło 2,6 mg/dl (230  $\mu$ mol/l), a zatem zmniejszyło się w porównaniu z największą wartością wynoszącą 3,9 mg/dl (345  $\mu$ mol/l). Po siedmiu dniach mężczyzna zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy z powodu omdlenia. Podczas badania stwierdzono hipotonię ortostatyczną. W trakcie pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym pacjent oddał smolisty stolec. Stężenie azotu mocznikowego we krwi wynosiło 59 mg/dl (21 mmol/l), a stężenie kreatyniny 2,0 mg/dl (177  $\mu$ mol/l). Liczba krwinek białych wyniosła 33 000/mm<sup>3</sup>, wartość hematokrytu 41%, a liczba płytek krwi 377 000/mm<sup>3</sup>. Po nawodnieniu dożylnym stężenie azotu mocznikowego we krwi wynosiło 72 mg/dl (26 mmol/l), stężenie kreatyniny 1,6 mg/dl (141  $\mu$ mol/l), a wartość hematokrytu 33%. W ciągu następných 12 godzin wartość hematokrytu zmniejszyła się do 26% i pojawiły się objawy spowodowane obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi. Pacjenta przeniesiono na oddział intensywnej terapii, gdzie natychmiast przetoczono mu koncentrat krwinek czerwonych.

U chorego wystąpiły wyraźne objawy krwawienia do górnego odcinka przewodu pokarmowego, na które był narażony z powodu przyjmowania glikokortykosteroidów i kwasu acetylosalicylowego. Zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi prawdopodobnie było skutkiem krwawienia do przewodu pokarmowego oraz katabolicznego wpływu kortyzolu. Zmniejszenie stężenia kreatyniny po dożylniej resuscytacji płynami świadczy o tym, że uszkodzenie nerek tym razem powstało z przyczyn przednerkowych, tj. z powodu zmniejszenia objętości płynów wskutek krwawienia, a nie z powodu nasilenia cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek.

Wykonane w trybie pilnym wziernikowanie górnego odcinka przewodu pokarmowego wykazało dwa ogniska przewlekłego owrzodzenia żołądka ze skrzepliną przylegającą do dna owrzodzenia. Badanie histopatologiczne ujawniło nadżerkowe zapalenie żołądka bez cech dysplazji lub zakażenia *Helicobacter pylori*. Rozpoczęto leczenie antagonistą receptorów H<sub>2</sub>, po czym pacjenta wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym. Kontrolne badanie endoskopowe wykazało wygojenie owrzodzeń żołądka. Stężenie kreatyniny powróciło do wartości prawidłowych, a w ciągu kolejnych 3 lat czynność nerek była stabilna, bez nawrotów ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek.

## Omówienie

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek jest przyczyną ich ostrej niewydolności u 15-27% pacjentów poddawanych diagnostycznej biopsji nerek z powodu takiego uszkodzenia.<sup>1,2</sup> Charakterystyczne cechy patomorfologiczne cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek to: odczynowe zmiany zapalne w tkance śródmiąższowej nerek, obrzęk i uszkodzenie cewek nerkowych. Wśród przyczyn rozwoju tej choroby wymienia się: reakcje aler-

giczne wywołane stosowanymi lekami, zakażenia, zapalenie autoimmunologiczne (np. w przebiegu tocznia rumieniowatego układuowego lub zespołu Sjögrena) oraz zespół nerkowo-oczny, tj. ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek z zapaleniem błony naczyniowej oka. Reakcja na leki odpowiada za wystąpienie choroby u około 70% pacjentów,<sup>1</sup> a coraz częstszą przyczyną jest leczenie inhibitorami pompy protonowej.<sup>3</sup>

Klasyczną triadę objawów, na którą składają się gorączka, eozynofilia we krwi obwodowej oraz wysypka, obserwuje się zaledwie u około 10% chorych na alergiczne cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, choć u większości pacjentów występuje co najmniej jeden z tych objawów.<sup>1,4,5</sup> Za rozpoznaniem zapalenia silnie przemawia wykrycie granulocytów kwasochłonnych w moczu po barwieniu metodą Wrighta, Giemsy lub Hansela,<sup>6</sup> ale dodatnia i ujemna wartość predykcyjna tego badania jest niewielka.<sup>7</sup> Wydalanie granulocytów kwasochłonnych z moczem występuje też w przebiegu innych zaburzeń, takich jak zakażenie układu moczowego, choroba miażdżycowo-zatorowa lub gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, natomiast nie stwierdza się go u części pacjentów z ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek, co obserwowano w omawianym przypadku.

Leczenie chorych na alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek polega przede wszystkim na przerwaniu stosowania leku, który je wywołał. Nie uzyskano wystarczających danych potwierdzających zasadność włączenia uzupełniającego leczenia immunosupresyjnego. Wyniki badań retrospektywnych są sprzeczne. W badaniu przeprowadzonym w pojedynczym ośrodku o trzeciorzędowym poziomie referencyjności nie stwierdzono znamiennej różnicy w wynikach leczenia między chorymi na ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, którzy przyjmowali glikokortykosteroidy, a tymi, którzy ich nie stosowali.<sup>4</sup> Natomiast w badaniu wieloośrodkowym u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami stężenie kreatyniny w surowicy było znamienne mniejsze niż u pacjentów nieleczonych. Wśród pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy całkowite ustąpienie zaburzeń czynności nerek nastąpiło w grupie, w której leczenie rozpoczęto wcześniej (13±10 v. 34±17 dni po przerwaniu stosowania leku wywołującego zapalenie).<sup>5</sup> Wartość tych badań ograniczają: niewielka liczba pacjentów, u których rozpoznano ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek potwierdzono badaniem tkanki nerki pobranej drogą biopsji, różnorodność przyczyn wywołujących zapalenie nerek oraz różny czas trwania uszkodzenia czynności nerek przed ustaleniem rozpoznania.

Decydując się na zastosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu chorych na ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, należy rozważyć zagrożenia i korzyści wynikające z takiego postępowania. Jednoczesne przyjmowanie glikokortykosteroidów i kwasu acetylosalicylowego zwiększa ryzyko krwawienia do górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz przedziurawienia jego ściany.<sup>8</sup> Taka sytuacja miała miejsce u pacjenta, któ-

rego przypadek jest omawiany, a dodatkowe utrudnienie stanowiło to, że przyczyną wystąpienia ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek było u niego leczenie inhibitorem pompy protonowej. Pewien wpływ mogą też wywierać antagoniści receptorów  $H_2$ , choć takie powikłanie wydaje się rzadkie.<sup>9</sup>

Chociaż pacjent, którego przypadek jest omawiany, po raz pierwszy zgłosił się na ostry dyżur w celu pilnej oceny z powodu ostrego zaburzenia czynności nerek, sekwencja zdarzeń prowadzących do takiego uszkodzenia prawdopodobnie zaczęła się od spożywania przez niego alkoholu i stosowania kwasu acetylosalicylowego (oba miały mieć kardioprotekcyjne działanie), co przyczyniło się do wystąpienia objawów ze strony przewodu pokarmowego. Z kolei zastosowane z powodu tych objawów leczenie (omeprazolem) doprowadziło do uszkodzenia nerek. Leczenie zaburzeń czynności nerek, tj. przerwanie podawania

omeprazolu i włączenie glikokortykosteroidów, naraziło pacjenta na zwiększone ryzyko krwawienia do górnego odcinka przewodu pokarmowego. Podsumowując, ten splot zdarzeń podkreśla słusność stwierdzenia, że leczenie bywa czasem trucizną o korzystnych działaniach niepożądanych. U pacjenta, którego przypadek został omówiony, leczenie z powodu jednej choroby wywołało inną.

#### Oświadczenie

Nie zgłoszono żadnego konfliktu interesu związanego z tym artykułem.

Adres do korespondencji: Dr Levy, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 75 Francis St., Boston, MA 02115, USA. E-mail: blevy@partners.org

From The New England Journal of Medicine 2010;363:19:1847-51. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

#### Piśmiennictwo:

1. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-11.
2. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:506-15.
3. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol* 2007;68:65-72.
4. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-83.
5. 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.
6. Nolan CR III, Anger MS, Kelleher SP. Eosinophilia – a new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986;315:1516-9.
7. Fletcher A. Eosinophiluria and acute interstitial nephritis. *N Engl J Med* 2008;358:1760-1.
8. Nielsen GL, Sørensen HT, Mellemkjoer L, et al. Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study. *Am J Med* 2001;111:541-5.
9. Fisher AA, Le Couteur DG. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of histamine  $H_2$  receptor antagonists. *Drug Saf* 2001;24:39-57.



#### Komentarz:

**lek. Dorota Miszewska-Szyszkowska,  
prof. dr hab. med. Magdalena Durlik  
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii WUM, Warszawa**

**P**owyższy artykuł ilustrujący przypadek chorego z polekowym ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek (OCSZN) przypomina o konieczności dokładnej diagnostyki różnicowej ostrego uszkodzenia nerek. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest, zwłaszcza dla lekarza pierwszego kontaktu, umiejętne zebranie wywiadu od pacjenta, który zgłasza się z powodu kilkutygodniowego osłabienia, częstomoczu i nykturii.

60-letni pacjent, którego przypadek został omówiony, w wywiadzie nie zgłosił zaburzeń nefrologicznych. Od lat

stosował leki z kilku grup (poza omeprazolem, który przyjmował od 2 miesięcy). W badaniach dodatkowych stwierdzono u niego cechy niewydolności nerek z maksymalnym stężeniem kreatyniny 3,9 mg/dl, bez niedokrwistości, zaburzeń elektrolitowych, hiperglikemii i kwasicy. Nie stwierdzono zmian skórnych, gorączki i bólu stawów. W badaniu ogólnym moczu wykazano krwinkomocz i leukocyturię bez białkomoczu, bakteriomoczu, wałeczkomoczu i eozynofilurii. Przeprowadzono dokładną diagnostykę różnicową niewydolności nerek, wykluczając utrudnienie odpływu moczu, choroby autoimmunologiczne i gammopatię monoklonalną. Na podstawie biopsji nerki rozpoznano ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek. Za najbardziej prawdopodobną przyczynę choroby uznano stosowanie leków, a wśród nich omeprazolu przyjmowanego najkrócej. Pacjentowi zlecono odstawienie inhibitora pompy protonowej oraz innych leków i podano mu glikokortykosteroidy dożylnie (następnie doustnie), co spowodowało szybką poprawę czynności nerek. Działaniem niepożądanym leczenia było krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek należy do najczęstszych przyczyn ostrego uszkodzenia nerek – rozpoznawane jest w 15-25% biopsji nerek wykonywanych z powodu ostrego uszkodzenia nerek (choć wśród ogółu wykonywanych biopsji stanowi tylko ok. 3%).<sup>1</sup> Z uwagi na nieswoiste

dolegliwości i często objawowe leczenie wartość ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. W około 70% przypadków przyczyną jest przyjmowanie leków, przede wszystkim leków przeciwbakteryjnych (głównie z grupy penicylin), niesteroidowych leków przeciwzapalnych i leków moczopędnych. „Prototypowym” lekiem przeciwbakteryjnym wywołującym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek była metycylina. Teoretycznie każdy lek może być przyczyną ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek. Inne przyczyny tej choroby to zakażenia o różnej etiologii (w dobie powszechnego leczenia przeciwbakteryjnego rzadsze), choroby autoimmunologiczne i, sporadycznie, tzw. zespół nerkowo-oczny. W ok. 10-20% przypadków nie udaje się wyjaśnić przyczyny OCSZN. Choroba ujawnia się zazwyczaj ok. 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania danego leku, choć opisywane są przypadki ostrego uszkodzenia nerek po 8-10 miesiącach.

Klasyczna triada objawów choroby: gorączka, bóle stawów i eozynofilia, występuje tylko w 10% przypadków (choć u większości chorych można stwierdzić przynajmniej jeden z nich), przede wszystkim po terapii przeciwbakteryjnej. Dowodem na alergiczne tło polekowego uszkodzenia nerek może być nie tylko ww. triada, ale także brak zależności między dawką leku a nasileniem objawów, występowanie choroby tylko u niewielkiego odsetka osób oraz nawrót dolegliwości po ponownej ekspozycji na czynnik wywołujący. Dla ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek charakterystyczne jest zajęcie śródmiąższu, z oszczędzeniem naczyń i kłębuszków nerkowych – w badaniu histopatologicznym bioptatu stwierdza się nacieki komórkowe i obrzęk tkanki śródmiąższowej (jak w omawianym przypadku).<sup>1</sup> Uszkodzenie cewek nerkowych skutkuje gwałtownym spadkiem przesączania kłębuszkowego i ostrym uszkodzeniem nerek. W badaniu moczu stwierdza się białkomocz, krwinkomocz lub krwimocz i leukocyturię (w postaciach niebakteryjnych ropomocz jest jałowy). Białkomocz na ogół nie przekracza 1 g/24 h, poza postacią wywołaną przez niesteroidowe leki przeciwzapalne – tu zdarza się zespół nerczycowy, nie występuje eozynofilia, a rokowanie co do zachowania czynności nerek jest niepewne.

Choć nawet 50% chorych z OCSZN wymaga przejściowo dializoterapii, to jedynie 5-10% na stałe wejdzie do programu leczenia nerkozastępczego. Mimo to u ok. 40% ogółu pacjentów z ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek dojdzie do trwałego upośledzenia przesączania kłębuszkowego.

Omawiany przypadek dotyczy pacjenta przyjmującego omeprazol. Inhibitory pompy protonowej wprowadzono na rynek w 1989 r., a już w 1992 r. pojawiły się pierwsze doniesienia o nefrotoksyczności tej grupy leków.<sup>2</sup> Obecnie wiadomo, że wszystkie inhibitory pompy protonowej mogą wywołać OCSZN (dużo rzadziej antagoniści receptorów H<sub>2</sub>).

Dla wszystkich postaci polekowego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek postępowanie jest podobne – przede wszystkim wyeliminowanie czynnika sprawczego, czyli natychmiastowe odstawienie podejrzanego leku, jednak w dobie poliipragmazji i powszechnej dostępności zarówno inhibitorów pompy protonowej, jak i leków przeciwbólowych bez recepty jego wyodrębnienie jest czasem bardzo trudne.<sup>3</sup> W świadomości pacjentów leki wydawane bez recepty nie są bowiem lekami!

Zazwyczaj odstawienie leku oraz leczenie objawowe – korygowanie zaburzeń jonowych, kwasicy i stanu nawodnienia – jest wystarczające i w ciągu kilku dni prowadzi do poprawy czynności nerek. W omówionym przypadku zdecydowano o wykonaniu biopsji nerki, która jest jedyną pewną metodą diagnostyczną. Z uwagi na ograniczoną dostępność oraz inwazyjność nie jest to jednak praktyka rutynowa. Wskazaniem do wykonania biopsji jest niewątpliwie brak powrotu czynności nerek po kilku dniach leczenia zachowawczego lub dializoterapii. Trzeba pamiętać, że już po tygodniu od wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek zmiany ostre przechodzą w przewlekłe (włóknienie śródmiąższu i zanik cewek nerkowych), co pogarsza rokowanie.<sup>1</sup> Zatem jeśli tło choroby uznamy za alergiczne i mamy możliwość zahamowania włóknienia, to próby leczenia glikokortykosteroidami są uzasadnione. Niestety, nie udowodniono jednoznacznie słuszności takiego postępowania. W omawianym przypadku zastosowano wlewy metyloprednizolonu przez 3 dni, a następnie leczenie doustne zaplanowane na miesiąc. Autorom opracowania znane są zarówno prace udowadniające skuteczność leczenia glikokortykosteroidami,<sup>4</sup> jak i podważające takie postępowanie.<sup>5</sup> Ograniczeniem wszystkich badań były małe (kilkudziesięcioosobowe) grupy pacjentów, ponadto różny był czas rozpoczęcia terapii (za każdym razem leczenie w założeniu miało trwać maksymalnie 3 miesiące). Generalnie im później (tzn. po ponad 7 dniach od początku choroby) podejmowano decyzję o wdrożeniu glikokortykosteroidoterapii, tym mniejsza była jej skuteczność.

Opierając się na zaleceniach krajowego konsultanta w dziedzinie nefrologii w Polsce,<sup>6</sup> w razie nieskuteczności leczenia objawowego proponuje się leczenie glikokortykosteroidami – u osób dializowanych rozpoczyna się od wlewów metyloprednizolonu 0,5-1 g/24 h przez 3 dni, następnie podaje się prednizon w dawce 1 mg/kg/24 h przez 4-6 tygodni (u osób niedializowanych od razu można stosować prednizon doustnie).

Postępowanie w polekowym ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniu nerek, zarówno w zakresie diagnostyki, jak i leczenia, jest podobne w Polsce i za granicą. Nie ma nowych badań przeprowadzonych z udziałem większych grup pacjentów oceniających skuteczność różnych sposobów leczenia niż przytoczone przez autorów opracowania (kazuistycz-



ne są doniesienia o stosowaniu cyklosporyny czy mykofenolanu mofetylu).<sup>1</sup> Dostępne są jedynie opisy przypadków, w tym ostrego uszkodzenia nerek, u osób stosujących inhibitory pompy protonowej.<sup>7-9</sup> W omawianym przypadku postępowanie nie wykraczało poza znany schemat, jednak dyskusyjne jest wdrożenie terapii metyloprednizolonem u pacjenta z wywiadem choroby refluksowej przełyku bez uprzedniego wykonania gastroskopii – jednoczesne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego, prednizonu oraz spożywanie alkoholu miały u tego chorego groźne następstwa.

Podsumowując, należy przypomnieć, że w każdym przypadku ostrej niewydolności nerek konieczne trzeba zebrać dokładny wywiad dotyczący przyjmowanych przez pacjenta leków (w tym dostępnych bez recepty), co ułatwi ustalenie rozpoznania.

#### Piśmiennictwo:

1. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney International* 2010;77:956-961.
2. Roger S. Proton pump inhibitors: indigestion for nephrologists! *Nephrology* 2006;11:379-380.
3. Simpson I, Marshall M, Pilmore H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology* 2006;11:381-385.
4. Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney International* 2008;73:940-946.
5. Clarkson M, Giblin L, Connell F, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticoid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-2783.
6. Manitius J, Rutkowski B, Renke M. Rozpoznawanie i leczenie ostrych i przewlekłych niebakteryjnych cewkowo-śródmiąższowych zapaleń nerek, w: Rozpoznawanie i leczenie chorób nerek – wytyczne, zalecenia i standardy postępowania pod red. B. Rutkowskiego i S. Czekalskiego. Termedia, Poznań 2008.
7. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1441-1446.
8. Ray S, Delaney M, Muller AF. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *BMJ* 2010;341:668-670.
9. Ni N, Moeckel G, Kumar Ch. Late-onset omeprazole-associated acute interstitial nephritis. *JAGS* 2010;58:2443-2444.