

Syndrom tubulointersticiální nefritidy a uveitidy

MUDr. Vladimír Hanzal

Klinika nefrologie, IKEM, Praha

Jedná se o 38letého pacienta. V roce 2011 mu bylo diagnostikováno asthma bronchiale a zahájena terapie. Odebraná anamnéza stran jiných onemocnění byla negativní. Od září 2012 prodělal opakované respirační infekty, byl dlouhodobě unavený. V listopadu 2012 se únava prohloubila, trpěl večerními subferiliemi, produktivním kašlem, nauseou, zvracel. Intermittentně, většinou během zvracení, se u pacienta zhoršoval přechodně zrak, proto byl vyšetřen oftalmologem s negativním nálezem. Pro bolesti v bedrech užil několik tablet diclofenaku. Během listopadu zhubl o 15 kg. V prosinci 2012 byl pro opětovný rozvoj respirační infekce vyšetřen praktickým lékařem, který zahájil empirickou terapii cefuroximem. Pro minimální účinek bylo antibiotikum změněno na clarithromycin, po němž ustoupila nausea. Kašel a subfebrilie přetrvávaly, navíc došlo k výsevu kožního exantému. Zároveň došlo u pacienta k přechodným migrujícím artralgiím, hlavně malých kloubů s omezením hybnosti, které spontánně odezněly. Pro přetrvávající obtíže provedl praktický lékař laboratorní vyšetření krve. Byla zjištěna stacionární mírná elevace CRP 26 mg/l a nově renální insuficience (sérová koncentrace kreatininu 307 $\mu\text{mol/l}$). Provedené ultrazvukové vyšetření vyloučilo postrenální příčinu, dle sonografie byly ledviny velikosti 12,5 cm s mírně nehomogenním parenchymem. V močovém sedimentu byla zjištěna malá erytrocyturie (18/ μl) a leukocyturie (95/ μl), kultivačně byla moč negativní. Dále byla zachycena proteinurie 1,5 g/den. Imunologické vyšetření (ANCA, anti-dsDNA) bylo negativní, složky komplementu C3 a C4 bez poklesu. Krevní obraz byl bez leukocytózy, s hraničně zvýšeným počtem eosinofilů ($0,64 \times 10^9/\text{l}$). Rentgenový snímek plic byl zcela bez patologického nálezu. Oční vyšetření prokázalo subakutní iridocyklitidu levého oka. Vzhledem k výše uvedeným nálezům byla provedena renální biopsie. Bylo zastiženo pět glomerulů normální velikosti, bez srpků a sklerotizací. Nálezu dominovala difúzní, převážně kulatobuněčná zánětlivá celulizace v intersticiu s nápadnou tubulitidou a příměsí eosinofilů. Granulomy zastiženy nebyly. Část tubulů byla dilatována a intersticiu bylo edematózní. Imunofluorescence byla negativní. Nález byl uzavřen jako akutní difúzní intersticiální nefritida. V rámci diferenciální diagnostiky bylo pátráno i po infekční etiologii, která byla včetně hantavirů vyloučena. Stav byl uzavřen jako syndrom tubulointersticiální nefritidy a uveitidy (syndrom TINU). U pacienta byla zahájena léčba pulsy methylprednisolonu do celkové dávky 1,25 g a poté byl pacient převeden na perorální kortikosteroidy (prednison v dávce 30 mg/den). Dávky prednisonu byly postupně redukovány, po měsíci byl prednison vysazen. Při ambulantním sledování docházelo k postupnému zlepšování renálních funkcí. Měsíc po stanovení diagnózy byla sérová koncentrace kreatininu 88 $\mu\text{mol/l}$, močový sediment bez leukocyturie a erytrocyturie. Při zatím posledním vyšetření v srpnu 2013 byl pacient bez obtíží, sérová koncentrace kreatininu byla 105 $\mu\text{mol/l}$, GF dle MDRD 1,12 ml/s, močový nález byl bez erytrocyturie, přetrvává malá proteinurie 0,3 g/den.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika nefrologie, IKEM, Praha

Akutní tubulointersticiální nefritida (ATIN) je druhým nejčastějším důvodem akutního poškození ledvin (AKI). Poškození ledvin je charakterizováno intersticiálním zánětem, edémem a tubulitidou. Prevalence ATIN v posledních letech stoupá, odhaduje se na 15–27 % případů AKI (Bombardieri, 2013). Vzestup incidence je kromě častěji prováděných biopsií ledvin způsoben zejména nárůstem spotřeby antibiotik (ATB) a nesteroidních antirevmatik (NSA), nejčastějších etiologických faktorů ATIN.

Akutní tubulointersticiální nefritida se může vyvinout po expozici určitým léčivům či toxinům, v rámci systémové nebo lokální bakteriální či virové infekce, jako důsledek imunologického onemocnění nebo jako idiopatická léze bez zjevné příčiny onemocnění. Množství léčiv schopných vyvolat ATIN je velmi široké, nejčastějšími medikamenty jsou ATB, hlavně peniciliny a jejich analogy, cefalosporiny, makrolidy, sulfonamidy, dále NSA, inhibitory protonové pumpy, allopurinol. Léky indukovaná ATIN je hypersenzitivní reakcí. Tento typ imunitně alergických lézí není závislý na dávce a typicky se znovu objevuje po opětovné expozici té samé či strukturálně podobné látce. Typická je tzv. free perioda mezi užitím léku a klinickou manifestací ATIN. Pohybuje se v závislosti na typu medikace mezi pěti dny až pěti týdny. Akutní tubulointersticiální nefritida indukovaná NSA se vyvíjí, na rozdíl od ATIN indukované jinými látkami, po dlouhodobé expozici této medikaci (2 týdny až 18 měsíců).

Klinický obraz ATIN závisí na etiologii a tíži renální dysfunkce. Proteinurie bývá většinou malá, nedosahuje nefrotického stupně. V močovém sedimentu je přítomna leukocyturie, často sterilní, mikroskopická (někdy makroskopická) hematurie a leukocytární válce, eosinofilurie. Mohou být přítomny poruchy tubulárních funkcí. S pokročilostí renální insuficience se rozdíly mezi projevy tubulárního a glomerulárního poškození stírá. Přestože přesnou diagnózu ozřejmí pouze renální biopsie, diagnóza tubulointersticiální nefritidy bývá většinou stanovena na základě anamnestických, klinických a laboratorních dat. Pacienti s podezřením na tubulointersticiální poškození bývají biopsiováni pouze v případě diagnostických rozpaků.

Výskyt ATIN je pozorován ve všech věkových skupinách, nicméně u starších pacientů následkem ATIN dochází častěji k rozvoji akutního renálního selhání. ATIN může být doprovázena nespecifickými příznaky (horečka, exantém, artralgie) v rámci systémové manifestace hypersenzitivní reakce. Makulopapulózní erytematózní exantém se v těchto případech objevuje na trupu a horních končetinách. Léky indukovaná ATIN může být provázena arteriální hypertenzí a otoky. V některých případech může dominovat bolest v bedrech (způsobená distenzí ledvinového pouzdra) s makroskopickou hematurií (Baker, 2004).

Ani přes nespecifickou symptomatologii předcházející vývoj renální insuficience, anamnestický údaj užití NSA a makrolidového ATB s následným vývojem kožního exantému u zmíněného pacienta jsme nenašli jednoznačné vysvětlení pro stanovení diagnózy léky indukované akutní tubulointersticiální nefritidy. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována rychle progredující glomerulonefritida či ATIN v rámci systémového onemocnění. Vzhledem k údaji epizod zhoršení zraku s následným obnovením visu bylo pro suspekci na syndrom TINU zopakováno oční vy-

šetření, provedené ve spádové nemocnici s negativním nálezem, které prokázalo nález přední uveitidy.

Přibližně u 20–30 % biopticky verifikovaných případů akutní intersticiální nefritidy nelze detekovat vyvolávající faktor. U většiny těchto idiopatických ATIN, často se manifestujících neoligurickým renálním selháním, nejsou přítomny systémové známky hypersenzitivity. Část zjevně idiopatických onemocnění je pravděpodobně součástí syndromu TINU. Syndrom TINU je v současnosti popsán asi u 130 pacientů. Střední věk při manifestaci onemocnění je 15 let, ale jsou známy i případy manifestace u dospělých a starších lidí, 70 % postižených jsou ženy. Onemocnění se projevuje rozmanitými systémovými příznaky – febriliemi, nevolnostmi, malátností, exantémem, artralgiemi, hmotnostním úbytkem. Přední uveitida může ATIN předcházet, prezentovat se současně, nebo následovat rozvoj ATIN. Klinicky se manifestuje poruchou visu a bolestí očí. Patogeneze syndromu TINU není známa, nicméně vzhledem k příležitostným pozitivním sérologickým nálezům (cANCA, ANA, revmatoidní faktor) lze usuzovat na autoimunitní podstatu onemocnění. Byla zjištěna vazba na HLA antigeny (Ulinsky, 2012). Akutní intersticiální nefritida v rámci syndromu TINU je reverzibilní, s dobrou odpovědí na krátkodobou terapii kortikosteroidy. U několika pacientů je zaznamenán přechod do chronického onemocnění ledvin. Častou komplikací je relabující uveitida.

V terapii ATIN je základním léčebným opatřením eliminace vyvolávajících faktorů a následně symptomatická léčba. U pacientů s lehkým poškozením renální funkce dochází po odstranění

vyvolávajících látek během několika dní k její reparaci bez jakékoli další terapeutické intervence. Neexistuje žádná prospektivní randomizovaná studie potvrzující lepší prognózu pacientů léčených steroidy, nicméně vzhledem k řadě menších či větších studií popisovaných v literatuře demonstrujících přínos kortikoterapie s rychlým navozením zlepšení až úplné reparace renální funkce, je řadí mezi terapeutické alternativy léčby ATIN (Raza, 2012). I u našeho pacienta se nám kortikoterapií podařilo navodit reparaci renální funkce.

Akutní tubulointersticiální nefritida patří mezi běžné příčiny akutního renálního selhání. Na tuto diagnózu je nutno pomyslet zvláště v případech, kdy nelze selhání ledvin jednoznačně vysvětlit akutní tubulární nekrózou. Klinická symptomatologie často nebývá přítomna, nebo je nespecifická. Pro stanovení diagnózy je indikováno provedení renální biopsie. Prognóza ATIN je dobrá, nicméně zvláště u starších pacientů, nelze reparaci renální funkce jednoznačně odhadnout. Přes neexistující důkaz bývá léčba kortikosteroidy spojena s rychlejší a kompletnější reparací renální funkce.

Literatura

Baker RJ, Pusey CHD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8–11.

Bombard AS, Markowitz GS. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or simply more detection? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:16–18.

Raza MN, Hadid M, Keen CE, et al. Acute tubulointerstitial nephritis, treatment with steroid and impact on renal outcomes. *Nephrology* 2012;8:748–753.

Ulinsky T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, et al. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1051–1057.



3. česko-rakouské symposium o nefrologii

13.–14. prosince 2013 v hotelu K+K v Praze

Symposium je určeno pro nefrology, postgraduální studenty a výzkumníky se zájmem o novinky ve výzkumu patogeneze a terapii onemocnění ledvin. Odborný program je rozdělen do čtyř bloků: Molekulární nefrologie, Dialýza, Chronické onemocnění ledvin, Ateroskleróza a transplantace. Po každém bloku přednášek bude následovat podrobná a široká vědecká diskuse.

Podrobný program symposia a registrační formulář najdete na webové stránce: <http://czechaustrianmeeting.org/>