

Akut İnterstisyel Nefrit

Acute Interstitial Nephritis

Doç. Dr. Halil YAZICI

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Akut interstisyel nefrit interstisyel alanda iltihabi infiltrasyon ve ödemle karakterize olup, genellikle akut böbrek yetersizliğiyle birlikte. Sıklıkla ilaçlara bağlıdır. Otoimmün veya sistemik hastalıklar, çeşitli enfeksiyonlar ve tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromu da akut interstisyel nefrite neden olabilir. Klinik ve laboratuvar bulguları allerjik tip reaksiyonla ilişkilidir. Döküntü, ateş ve eozinofiliyi içerir. Suçlanan ilacın kesilmesi tedavinin ana kısmıdır, bazı olgularda erken başlanan steroid tedavisi böbrek fonksiyonlarının düzelmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut interstisyel nefrit, interstisyel infiltrasyon, akut böbrek yetersizliği

SUMMARY

Acute interstitial nephritis is characterized by presence of inflammatory infiltrates and edema within the interstitium, usually associated with an acute deterioration in kidney function. It is most often induced by drug therapy. It is also caused by autoimmune disorders or systemic disease, a variety of infections and tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome. The clinical and laboratory features are related to an allergic-type reaction, including rash, fever, and eosinophilia. Removal of the offending drug is the mainstay of the treatment and early steroid treatment improves the recovery of renal function.

Key Words: Acute interstitial nephritis, interstitial infiltration, acute renal failure

Akut interstisyel nefrit (AİN) ilk olarak 1898 yılında Councilman tarafından kızıl nedeniyle kaybedilmiş hastaların postmortem incelenmesini takiben tanımlanmıştır (1). Günümüzde AİN, böbrek parankiminin tübül ve interstisyumunu tutan akut, genellikle geri dönüşümlü ve tübülointerstisyel alanda iltihabi infiltrasyon (lenfosit, monosit ve makrofaj) ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Akut böbrek yetersizliğine neden olur. Ancak sıklıkla ayırıcı tanıda akla gelmediği için gözden kaçır (2). Geçmişte en sık neden enfeksiyonlar iken, günümüzde ilaçlardır.

Bunun dışında sistemik hastalıklara bağlı olarak da gelişebilir (2).

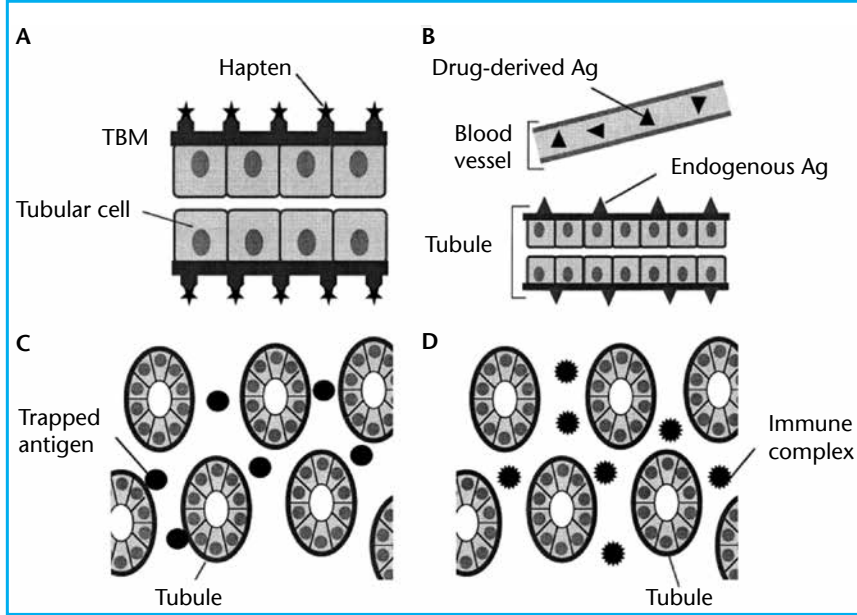
PATOGENEZ

AİN nedenleri başlıca dört gruba ayrılır (3-5):

1. İlaçlar: %75
2. Enfeksiyonlar: %5-10
3. Sistemik hastalıklar: %10-15
4. Tübülointerstisyel nefrit ve üveit (TINU) sendromu: %5-10

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Halil YAZICI

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, 34093, Çapa, Fatih-İSTANBUL
E-posta: halilidr@istanbul.edu.tr



Şekil 1. İlaça bağlı akut interstiyel nefrit patogenezindeki mekanizmalar (6)

İlaç veya infeksiyon ajanına karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu patogeneizde rol oynar. Genel olarak etkene maruz kalanların çok az bir kısmında ortaya çıkması, doza bağımlı olmaması ve aşırı duyarlılık reaksiyonunun böbrek dışı belirtileriyle birlikte olması aşırı duyarlılık reaksiyonunun rolünü destekleyen kanıtlardır (2). İmmün yanıtı uyaran antijen endojen kökenli olabilir (Tamm-Horsfall proteini, megalin ve tübüler bazal membran komponentleri) veya ilaç ya da kimyasallar gibi ekzojen kökenli olabilir.

İlaçlara bağlı AİN dört farklı mekanizmayla meydana gelebilir (Şekil 1) (6). Birincisinde ilaç veya metaboliti tübüler bazal membranın normal komponentlerine bağlanarak haptens gibi davranır (Şekil 1A). İkincisinde ilaç tübüler bazal membran veya interstisyumda normalde bulunan bir antijene benzer. İlaça karşı gelişen immün yanıt eş zamanlı olarak normalde bulunan antijene karşı da gelişir (Şekil 1B). Üçüncüsünde ilaç tübüler bazal membrana bağlanır veya interstisyumda birikir. Böylece "ekilmiş" (hapsolmuş) antijen gibi etki eder (Şekil 1C). Dördüncüsünde ise ilaç kendisine karşı antikor gelişimine yol açar. Doluşan immün kompleksler oluşur ve bu kompleksler interstisyumda birikir (Şekil 1D).

Deneyisel modeller patogeneizde en önemli rolü hücre aracılı immünitenin oynadığını göstermiştir. Endojen veya ekzojen antijenin antijen sunan hücreler tarafından lenfositlere takdim edilmesi T hücre aktivasyonu-

na yol açar. Bu hücreler, diğer T hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonuna neden olur. Sonuçta gecikmiş aşırı duyarlılık ve sitotoksikite ortaya çıkar. Histolojik olarak iltihabi infiltrasyon çok sayıda T lenfosit içerir ve bazen granülomlar oluşabilir. Çoğu kez bu infiltrasyon sekel bırakmadan geriler. Nadiren salınan çeşitli sitokin ve kemokinler aracılığıyla interstiyel fibroblastlar proliferasyon eder, ekstraselüler matriks sentezi artar. Sonuçta kronik böbrek yetersizliğiyle sonuçlanır (7,8).

EPİDEMİYOLOJİ

AİN, akut böbrek yetersizliğinin nadir bir nedenidir. Tüm böbrek biyopsilerinin %2-3'ünde saptanır (9). Ancak sıklığı, açıklanamayan böbrek yetersizliği nedeniyle biyopsi yapıldığında %10, ilaca bağlı akut böbrek yetersizliğinde ise %25'e kadar yükselebilir. Her yaş grubunda görülse de çocuklarda nadirdir (10).

Antibiyotik öncesi dönemlerde en sık nedenler kızıl ve difteri gibi infeksiyonlardı. Günümüzde ise, ilaçlar özellikle de proton pompa inhibitörleri ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) başlıca nedenlerdir (3,11,12).

İLAÇLARA BAĞLI AKUT İNTERSTİYEL NEFRİT

Geçmiş dönemlerde ilaca bağlı AİN'nin başlıca nedeni metisilindi. Günümüzde hemen hemen tüm ilaçların AİN'ye yol açabileceği düşünülmektedir. Sıklık açısından antibiyotikler başta gelmektedir. Antibiyotikler arasında

Tablo 1. Akut interstisyel nefrite yol açan ilaçlar

Antibiyotikler	NSAİİ	Diüretikler	Antiülserler	Antiepileptikler	Diğerleri
Ampisilin	Asetilsalisilik asit	Furosemid	Omeprazol	Fenitoin	Allopürinol
Metisilin	Diflunisal	Klortalidon	Simetidin	Karbamazepin	Kaptopril
Siprofloksasin	Naproksen	Triamteren	Lansoprazol	Valproik asit	Amlodipin
TMP-SMZ	İbuprofen				
Eritromisin	İndometazin				
Nitrofurantoin	Piroksikam				
Rifampin	Fenilbutazon				
Sülfonamidler					
Vankomisin					

TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol, NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar.

beta-laktamlar, sülfonamidler, kinolonlar ve rifampisin sayılabilir (6). Diğer ilaçlar arasında ise NSAİİ'ler, diüretikler, allopürinol, fenitoin, HIV tedavisinde kullanılan antiretroviraller ve tirozin kinaz inhibitörleri sayılabilir. Günümüzde biyopsiyle kanıtlanmış ilaca bağlı AİN'nin en sık nedeni olarak proton pompa inhibitörleri, özellikle de omeprazol iddia edilmektedir (11,12). Tablo 1'de AİN'ye yol açan ilaçlardan bazıları gösterilmiştir.

Klinik Bulgular

AİN ile ilişkili belirtiler genellikle ilaca başladıktan birkaç gün ile birkaç hafta sonra ortaya çıkar ama aylar sonra ortaya çıkan olgular da olabilir (6). Böbrekle ilgili belirti ve bulgular şunlardır: böbrek fonksiyonlarında ani bozulma, bögür ağrısı, orta düzeyde bir proteinüri (1-2 g/gün) ve anormal idrar bulguları. Ödem ve hipertansiyon genellikle olmaz. Böbrek yetersizliği hafif veya şiddetli olabilir, olguların üçte birinde diyaliz gerekebilir. Bögür ağrısı böbrek kapsülünün gerilmesine bağlıdır, olguların üçte birinde görülür ve bazı hastaların hastaneye başvurusunun ana nedeni olabilir. Proteinüri nefrotik düzeyde değildir (2,12). Bunun istisnası NSAİİ'ye bağlı gelişen AİN olgularıdır. NSAİİ kullanan hastalarda AİN ile eş zamanlı olarak membranöz glomerülonefrit veya minimal değişiklik hastalığı gelişebilir. Hematüri ve piyüri olguların yarısında görülür. Eritrosit silindirleri hiç gözükmezken, lökosit silindirleri sıktır. Steril piyüri saptandığında AİN mutlaka akla gelmelidir. Eozinofilüri AİN'ye eşlik edebilir.

Böbrek dışı belirtiler arasında ateş, makülopapüler döküntü, artralji ve eozinofili sayılabilir. Bu belirtiler daha çok metisiline bağlı AİN olgularında bildirilmiştir. Günümüzde bu belirti ve bulguların hepsinin birlikte

görüldüğü hastaların oranı %10'dan daha azdır (4). Bazı ilaçlar aynı anda hemoliz ve hepatit gibi diğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da yol açabilir. Sonuçta akut böbrek yetersizliği ile birlikte aşırı duyarlılığa ait belirti ve bulgular varlığında AİN akla gelmelidir. Başvuru esnasındaki klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Patoloji

AİN'nin en karakteristik patolojik bulgusu interstisyumda iltihabi infiltrasyonun varlığıdır. Bu infiltratif

Tablo 2. Başvuru esnasındaki klinik ve laboratuvar bulgular

Bulgular	
Akut böbrek yetersizliği	%100
Diyaliz gerektiren akut böbrek yetersizliği	%40
Artralji	%45
Ateş	%36
Raş	%22
Eozinofili (> 500/mm ³)	%35
Mikroskopik hematüri	%67
Makroskopik hematüri	%5
Piyüri	%82
Nonnefrotik proteinüri	%93
Nefrotik proteinüri	%2.5
Nefrotik sendrom	%0.8

lezyonlar sıklıkla yamalı tarzdadır, korteksin derin kısımlarında ve medullanın dış bölgelerinde baskındır. Şiddetli olgularda difüz de olabilir. Çoğunlukla T lenfosit ve monosit-makrofajlardan oluşur ama plazma hücreleri, eozinofiller ve az sayıda nötrofiller de görülebilir. Bazı olgularda, T lenfositler tübüler bazal membranı geçerek tübüler hücrelerin arasına infiltre olur, bu lezyon tübülit olarak adlandırılır (7,8).

Bazı olgularda biyopside interstitial granülomlar görülebilir. Genellikle kaba, nonnekrotiktir. Granülomlar ilaç dışı sebeplere de bağlı olarak görülebilir (sarkoidoz, Sjögren sendromu, Wegener granülo-matozu gibi).

İnterstitial infiltrasyon hemen hemen daima interstitial ödemle birliktedir. Bu nedenle tübüller birbirinden ayrılır. Fokal tübüler hasar, seyrek olarak akut tübüler nekroz eşlik edebilir.

Bu tübülointerstitial lezyonlara vasküler ve glomerüller değişiklikler eşlik etmemelidir. Nefrotik sendromla birlikte olan AİN olgularında bile glomerüller ışık mikroskopisinde normal olmalıdır.

Çoğu AİN olgusunda biyopside immün birikimler görülmez. İmmünfloresan ve elektron mikroskopi negatiftir (2).

Tanı

Kesin tanı böbrek biyopsisiyle konur. İdrarda eozinofil saptanması (eozinofilüri) ve galyum sintigrafisi tanıda yardımcı olabilir.

İdrardaki lökositlerin %1'den fazlasının eozinofil olması eozinofilüri olarak adlandırılır. Eozinofilüriyi saptamak için Hansen boyası gibi özel boyalar gerekmektedir. Geçmişte metisilin ilişkili AİN olgularında eozinofilüri sık bir bulgu iken, günümüzde seyrek olarak saptanmaktadır. Geniş olgu serilerinde duyarlılığı ve pozitif prediktif değeri düşük bulunmuştur (13). Ayrıca akut tübüler nekroz, kresentik glomerülo-nefrit, ateroembolik böbrek hastalığı ve üriner infeksiyon durumlarında da eozinofilüri görülebilir.

Az sayıda olgu içeren retrospektif bir çalışmada galyum 67 uptake'in AİN olgularında arttığı bildirilmiştir. Ancak sonraki çalışmalarda piyelonefrit ve glomerüler hastalıklarda da anormal galyum sintigrafisi olabileceği gösterilmiştir (14).

Sonuçta AİN'nin klinik prezentasyonundaki çeşitlilik ve noninvaziv tanı prosedürlerinin eksiklikleri birarada düşünüldüğünde, böbrek biyopsisi AİN tanısı için sıklıkla gereklidir.

Etken İlacın Saptanması

Hastanın tek ilaç kullandığı durumda etkeni saptamak kolaydır. Ancak hastanın birden çok ilaç kullandığı durumlarda ileri tetkiklere başvurmak gerekebilir. Bunlardan biri dolaşan antiilaç antikorların saptanmasıdır. Örneğin; rifampine bağlı AİN olgularında antirifampin antikoru saptanabilir. Diğer bir yöntem lenfosit stimülasyon testidir. Bu testte farklı ilaçların varlığında lenfosit proliferasyonu ölçülür, yüksek proliferasyon indeksi gösteren lenfositlerin o ilaca karşı duyarlı olduğu ve etkenin o ilaç olacağı kabul edilir. Ancak her iki yöntemin de kısıtlamaları mevcuttur ve günlük pratikte kullanılmaz (2).

Hastalığın Seyri

Geçmişte metisiline bağlı AİN olgularının %90'ında tam düzelleme görülürdü. Bu nedenle selim bir hastalık olarak kabul edilirdi. Yakın dönemdeki çalışmalarda ise hastaların %40-50'sinde serum kreatininin yüksek kaldığı bildirilmiştir (6). Prognostik faktörler belirlenmemiştir. Böbrek yetersizliğinin şiddeti prognozla ilişkili değildir. En iyi prognostik faktörler akut böbrek yetersizliğinin süresi ve interstitial fibrozis gibi durumdur (6).

Tedavi

Suçlanan ilacın kesilmesi ilk yapılması gerektirir. Kontrollü randomize çalışmalara dayanmasa da kortikosteroidler ilk seçilecek ilaçtır (15,16). Genellikle 1 mg/kg dozunda prednizolon başlanır. Bir-iki hafta sonra doz azaltılmaya başlanarak 4-6 hafta sonra kesilir. Kortikosteroidlere yanıt alınamayan olgularda mikofenolat mofetil denebilir (17).

İNFEKSİYONLARA BAĞLI AKUT İNTERSTİSYEL NEFRİT

İnfeksiyonlar geçmişte AİN'nin en sık sebebi iken günümüzde antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu sıklıkları giderek azalmıştır. Yine de antibiyotik almak-tayken AİN gelişen hastalarda ayırıcı tanıda infeksiyonlar da akla gelmelidir. AİN'ye yol açan infeksiyon etkenlerinden bazıları Tablo 3'te gösterilmiştir (2).

İnfeksiyon etkenleri böbrek parankimini direkt invaze ederek akut piyelonefrite neden olabilir. Ancak, birçok infeksiyon ajanı immün aracılı mekanizmalarla da hasar oluşturarak, direkt invazyon yapmadan, AİN'ye yol açabilir. Histolojik bulgular ilaca bağlı AİN'den ayır edilemez. Bazen granülomlar görülebilir. İnfeksiyonlara bağlı AİN genellikle alta yatan infeksiyonun tedavisiyle geriler ve kortikosteroid tedavisi gerekmez (2).

Tablo 3. İnfeksiyona bağlı akut interstisyel nefritte etkenler

Bakteriler	Virüs	Parazitler	Diğerleri
<i>Brucella</i>	Sitomegalovirüs	Toksoplazma	Klamidya
<i>Legionella</i>	Epstein-Barr virüs	Leyşmanya	Mikoplazma
<i>Leptospira</i>	Hantavirüs		
<i>Salmonella</i>	İnsan immünyetmezlik virüsü		
<i>Mycobacterium</i>	Hepatit A ve B virüsleri		
<i>Staphylococcus</i>	Polyomavirüs		
<i>Streptococcus</i>	Herpes simpleks virüs		

SİSTEMİK HASTALIKLARA BAĞLI AKUT İNTERSTİSYEL NEFRİT

Sarkoidoz

Sarkoidoz seyrinde görülen böbrek yetersizliği çoğu kez hiperkalsemi ve hiperkalsinüriye bağlıdır. Bazen granülomlu AİN de görülebilir. AİN'li olgularda hafif proteinüri ve steril piyüri saptanabilir. Olguların %90'ında akciğer, göz ve lenf düğümü tutulumu da vardır. Yüksek doz kortikosteroid tedavisiyle böbrek fonksiyonları hızla düzelir. Ancak tam iyileşme olmayabilir. Nüksleri önlemek için kortikosteroid tedavisine bir yıl kadar devam edilmelidir (18).

Sjögren Sendromu

Klinik olarak belirgin AİN'ye nadiren rastlanır. Daha çok kronik tübüler disfonksiyon (hipopotasemi, distal renal tübüler asidoz) görülür. AİN geliştiğinde yüksek doz kortikosteroid kullanılır (19).

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupuslu hastaların böbrek biyopsilerinde bazı tübülointerstisyel lezyonlar görülebilir. Ancak glomerüler tutulum olmadan AİN görülmesi çok nadirdir. Bu seyrek olguların biyopsilerinde AİN'nin tipik histolojik bulgularının yanı sıra tübüler bazal membran boyunca granüler tarzda immün birikimler görülebilir (20). Yüksek doz kortikosteroid tedavisiyle böbrek fonksiyonları düzelir.

TINU Sendromu

AİN ile birlikte üveit görülmesi TINU (tübülointerstisyel nefrit ve üveit) sendromu olarak isimlendirilir. Genellikle puberte dönemindeki kızlarda görülür. İlk belirti göz bulguları olabilir. Çocuklarda prognoz mükemmeldir. Böbrek fonksiyonları birkaç hafta için-

de kortikosteroid tedavisi olmasa bile normale döner. Erişkinlerde prognoz daha kötüdür. Kortikosteroidler faydalı olabilir (21).

KAYNAKLAR

1. Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med* 1898; 3: 393-420.
2. Rossert JA, Fischer EA. Acute interstitial nephritis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2010: 729-37.
3. Angela K, Nelson L, Anthony MV, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis* 2014.
4. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 8-11.
5. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, et al. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000; 54: 179-90.
6. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804-17.
7. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 1257-70.
8. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 506-15.
9. Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1998; 66: 97-115.
10. Farrington K, Levison DA, Greenwood RN, et al. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Q J Med* 1989; 70: 221-33.
11. Simpson JJ, Marshall MR, Pilmore H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 381-5.
12. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 956-61.

13. Ruffing KA, Hoppes P, Blend D, et al. Eosinophils in urine revisited. *Clin Nephrol* 1994; 41: 163-6.
14. Linton AL, Richmond JM, Clark WF, et al. Gallium 67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. *Clin Nephrol* 1985; 24: 84-7.
15. 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 Inter* 2008; 73: 940-6.
16. 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.
17. Preddie PG, Markowitz GS, Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 718-22.
18. Mahevas M, Lescure FX, Boffa JJ, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 98-106.
19. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 241-9.
20. Mori Y, Kishimoto N, Yamahara H, et al. Predominant tubulointerstitial nephritis in a patient with systemic lupus nephritis. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 79-84.
21. Liakopoulos V, Ioannidis I, Zengos N, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome in a 52-year old female: a case report and review of the literature. *Ren Fail* 2006; 28: 355-9.