

Akut İnterstisyel Nefrit

Acute Interstitial Nephritis

Oktay Oymak

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Kayseri

2006;15 (Ek / Supplement 1) 38-42

Akut interstisyel nefrit (AİN), böbreklerde tübülointerstisyel bölgenin inflamasyonu ile birlikte akut böbrek yetmezliği tablosunun ortaya çıkması olarak tanımlanabilir. İnterstisyel inflamasyonda lenfositler başta olmak üzere mononükleer hücrelerin infiltrasyonu ön plandadır. Ancak nötrofiller ve non-kazeifiye granülomlarda görülebilir. Ayrıca belirgin interstisyel ödem vardır. Tübül hücrelerinde harabiyet görülebilir ve bu durum bazen akut tübüler nekrozdan ayırımında zorluk yaratabilir.

Klinik Özellikler

AİN tüm renal biyopsilerin %1-3 kadarında, akut böbrek yetmezliğine bağlı renal biyopsilerin ise %8-14 kadarında görülmektedir. Vakaların %40-60 kadarı ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir (1,2). AİN etiyojisinde rol oynayan başlıca durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalar genellikle akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvururlar. Klinik bulguların çoğu özgül değildir. Ancak sistemik infeksiyon, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, sarkoidoz varlığı, ilaç alerjisi bulguları (artrit, artralji, deri döküntüsü, eozinofili) AİN tanısını düşündürülebilir. İdrarda proteinüri hafif-orta derecededir, mikroskopide lökositler, eritrositler ve bunların silendirleri görülebilir. Nefrotik sendrom boyutlarında proteinüri sadece non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı sonucu gelişen ve

minimal değişikik hastalığı bulgularının eklendiği AİN vakalarında görülür (3). Kanda eozinofili ve idrarda eozinofilüri her zaman görülmez; görüldüğünde ilaca bağlı alerjik AİN veya TINU (tübülointerstisyel nefrit ve üveit) sendromu akla gelmelidir. İdrarda eozinofilüriyi değerlendirmek için Hansen boyası Giemsa boyamadan daha bilgi vericidir.

AİN'de Patolojik Özellikler

Böbrek interstisyumunda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu en tipik bulgudur. Ayrıca interstisyel ödem ve değişen derecelerde tübül epiteli harabiyeti ve interstisyel fibrozis görülebilir. Hücresel infiltrasyonda rol oynayan esas hücreler lenfositler olup, bunların çoğunluğunu CD3+, CD4+, CD8+ T lenfositleri oluşturmaktadır. Lenfositler dışında, mononükleer makrofajlar, eozinofiller ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun morfolojik bulgusu olan epitelooid ve non-kazeifiye dev hücre granülomları görülebilir. Genellikle hücresel infiltrasyon etiyoji hakkında önemli bir bilgi sağlamaz. İmmünofloresan mikroskopide, anti-tübüler bazal membran antikoruna bağlı AİN gelişen az sayıda vakada, tübül bazal membranı boyunca lineer IgG ve kompleman C3 depolanması saptanabilir.

AİN tanısı: AİN seyri çok hafif asemptomatik olabileceği gibi, oligürik ve diyaliz tedavisini gerektirecek kadar şiddetli de olabilir. Hastaların önemli bir kısmı, non-oligürik akut böbrek yetmezliği şeklinde seyreder. İlaç öyküsü, tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonu bulguları (ateş, deri döküntüsü, eozinofili), hematüri ve lökositüri gibi idrar bulguları, akut böbrek yetmezlikli bir hastada altta yatan neden olarak AİN'yi düşündürse de, kesin tanı için böbrek biyopsisi yapmak en doğrusudur. Klinik olarak, hatta ba-

Yazışma Adresi: Oktay Oymak
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,
38039 Kayseri
Tel: 0 (352) 437 93 49
Faks: 0 (352) 437 58 07
E-posta: oktayo@erciyes.edu.tr

Tablo I. AİN gelişiminde etiyolojik faktörler

- a. İlaçlar
- b. Enfeksiyonlar
- c. Sistemik hastalıklar
 - Sistemik lupus eritematozus
 - Sarkoidoz
 - Sjögren sendromu
- d. Malign hastalıklar
- e. İdiyopatik

Tablo II. AİN tanısını düşündüren bulgular

Hematüri (makroskopik), lökositüri (steril), eozinofilüri
 Proteinüri 1 g/gün'den az (NSAİİ'lere bağlı gelişenler dışında)
 Aşırı duyarlılık reaksiyonu bulguları (ateş, deri döküntüsü, artralji, eozinofili)
 Otoimmünite bulguları (trombositopeni, hemolitik anemi)
 Pozitif galyum sintigrafisi
 Renal biyopsi bulguları

zen renal biyopsi ile dahi akut tübüler nekroz ve AİN ayırımı zor olabilir; özellikle ilaçlara bağlı akut böbrek yetmezliklerinde bu tip "overlap" hastalar olabilir. Galyum sintigrafisinde galyumun böbreklerde tutulması AİN lehine bir bulgu olmakla birlikte, sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Tanıda yararlı olabilecek bulgular Tablo II'de özetlenmiştir.

AİN Etiyolojisi

Günümüzde ilaçların sayıca çokluğu ve yaygın kullanımları sonucu ilaçlara bağlı AİN görülme sıklığı artmıştır. Ancak ilaçların yanı sıra bazı otoimmün hastalıkların ve enfeksiyonların seyrinde de AİN görülmektedir. Tablo I'de AİN etiyojisinde sık görülen faktörler özetlenmiştir.

İlaça Bağlı AİN'ler

Bugüne kadar 100'den fazla çeşitte ilaca bağlı AİN gelişimi bildirilmiştir. Ancak AİN vakalarının önemli bir kısmında etken olan beta-laktam grubu antibiyotikler ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), oldukça yaygın ve sık kullanılmaktadır. Tabloya akut böbrek yetmezliğinin yanı sıra ateş,

Tablo III. Akut tübülointerstisyel nefritlerde etiyoloji

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (penisilinler, sülfonamidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, allopurinol, rifampisin, diüretikler, interferon alfa)
 İmmünolojik hastalıklar (SLE, Sjögren sendromu, Goodpasture sendromu)
 Akut transplant rejeksiyonu
 Enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal, parazitik enfeksiyonlar)

artralji, deri döküntüsü, kanda eozinofili ve eozinofilüri eşlik edebilir. İdrarda hematüri, lökositüri, eritrosit ve lökosit silendirleri, hafif proteinüri görülür. Nefrotik boyutta proteinüri sadece NSAİİ kullanımı sonrası gelişen AİN vakalarında minimal değişiklik hastalığına benzer tablo ile birlikte görülmektedir (3). Artralji, deri döküntüsü, ateş ve eozinofili gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu bulguları ilaca bağlı AİN tanısını düşündürse de, kesin tanı için doğru olan, hastanın durumu uygun ise böbrek biyopsisi yapmaktır. Böbrek biyopsisinde lenfosit, monosit ve makrofajlar başta olmak üzere interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. İlaça bağlı AİN böbrek biyopsilerinin 1/3 kadarında epitelioid granülomlar görülebilir ve bu vakalarda tablo genellikle daha ağır seyredir.

Beta-laktam grubu antibiyotik kullanımı sonrası gelişen AİN'ler genellikle doza bağımlı değildir ve klinik tablo ilacın kullanılmaya başlanmasından günler, bazen de haftalar sonra ortaya çıkar. AİN'ye yol açtığı en iyi bilinen beta-laktam antibiyotik, stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde eskiden sıkça kullanılan metisilindir. Metisilin kullanan hastaların %12-20 kadarında renal disfonksiyon bildirilmiştir. Ampisilin, amoksisilin, penisilin G ve piperasilin AİN'ye yol açan diğer betalaktam antibiyotiklerdir. AİN gelişen bir hastada aynı veya benzer bir antibiyotiğin tekrar kullanımı tablonun tekrarlamasına yol açabilir. Patogeneizde anti-tübüler bazal membran antikor gelişimi rol oynayabilir. Hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonu bulguları sıklıkla görülür. %15-20 hastada diyaliz tedavisi gerekebilir. Hastaların %90'ında renal fonksiyonlar düzelir.

NSAİİ kullanımı sonrası AİN gelişimi daha çok bu ilaçları sık kullanan 60 yaş üstündeki hastalarda

görülmektedir. Beta-laktam antibiyotiklere bağlı gelişen AİN'lerden farklı olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmeyebilir. Bu nedenle tanı aylar, hatta yıllar sonra konabilir ve bu arada ilerlemiş böbrek yetmezliği sinsi bir şekilde gelişebilir. NSAİİ kullanımı sonrası gelişen AİN vakalarında eşlik eden nefrotik sendrom görülebilir. Nefrotik sendromun eşlik ettiği hastalarda renal biyopside interstisyel iltihabi hücre infiltrasyonunun yanı sıra glomerüllerde minimal değişiklik hastalığına benzer bulgular görülür (5). Selektif COX-2 inhibitörü olan NSAİİ'lerin kullanımını (rofekoksib ve selekoksib) ile AİN gelişimi de bildirilmiştir (6,7).

Tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisine bağlı AİN, daha çok tedaviye ara verip tekrar başlayan hastalarda görülmektedir. Hastalarda ateş, titreme, bel ağrısı, deri döküntüsü, eozinofili, miyalji tabloya eşlik edebilir (8,9).

Sülfonamid grubu antibiyotikler (ko-trimoksazol), vankomisin, eritromisin, nitrofurantoin ve kinolon grubu (siprofloksasin, norfloksasin) daha az sıklıkta AİN gelişimine neden olan diğer antibiyotiklerdir. Asiklovir, sidofovir, adefovir ve tenofovir gibi antiviral ilaçların, parasetamol ve glafenin gibi analjeziklerin, tiazid grubu ve furosemid gibi diüretiklerin kullanımı ile de AİN gelişebilmektedir.

Allopürinol, simetidin, kaptopril, fenitoin ve diğer antikonvülsan ilaçlar, rekombinant interlökin-2 AİN'ye yol açan diğer ilaçlar arasında sayılabilir.

İnfeksiyonların Seyrinde AİN

İnfeksiyonların seyrinde AİN, mikroorganizmanın renal parankimi doğrudan invazyonu sonucu veya sistemik bir enfeksiyona reaksiyon olarak gelişebilir. Çocuklarda daha sık görülür. Mikroorganizma invazyonu sonucu gelişenlerde tablo akut piyelonefrite benzer, renal biyopside de bol miktarda nötrofil infiltrasyonu ve mikroapse oluşumları görülür (10). Mikroorganizma invazyonuna bağlı AİN gelişimi, E. Coli, Stafilokok, Candida, Leptospira (Weil hastalığı) gibi mikroorganizmalar ile gelişen sepsislerde görülebilir. Hastaların çoğunda üriner tıkanıklık, diabetes mellitus, immünsüpressif tedavi gibi predispozan faktörler vardır. Mikroorganizmanın doğrudan invazyonu olmaksızın, kızıl ve difteri seyrinde AİN gelişebilir. HIV, sitomegalovirüs, infeksiyöz mononükleaz, hanta virüs (hemorajik ateş), grip, kızamık gibi viral enfeksiyonların seyrinde de AİN görülebilir.

Hanta virüsler tek sarmallı RNA virüsleri olup, rezervuarı rodentlerdir. İnsanlara genellikle rodentler veya onların sekresyonları ile bulaşır. Ani başlayan ateş, böğür ağrısı, konjunktivalarda hiperemi, dissemine intravasküler koagülasyon, trombositopeni ile kendini gösterir. Daha sonra AİN'ye bağlı akut böbrek yetmezliği tabloya eklenir (11). Hastaların bir kısmı diyaliz tedavisi gerektirebilir. Genellikle kendiliğinden iyileşir. Hanta virüse karşı IgM cinsi antikorların pozitif bulunması veya IgG titresinde 4 misli artış olması tanıyı destekler.

Leptospirozis de fareler aracılığı ile bulaşan bir enfeksiyon olup, ateş, sarılık, trombositopeni, konjunktival hemoraji yanı sıra AİN'ye bağlı akut böbrek yetmezliği görülebilir (12).

Transplantasyon yapılmış ve immünsüpressif tedavi almakta olan hastalarda da polyoma virüs enfeksiyonuna bağlı AİN ve akut böbrek yetmezliği görülebilir (13).

AİN'nin Diğer Nedenleri

Sistemik lupus eritematozus seyrinde anti-tübüler bazal membran antikorları aracılığı ile AİN görülebilir. AİN'nin görülebildiği bir diğer kollagen doku hastalığı Sjögren sendromudur. Sarkoidozlu hastalarda da renal interstisyumun non-kazeifiye granülatöz iltihabi infiltrasyonu ile AİN gelişebilir (14).

Renal transplantasyonu takiben akut selüler rejeksiyon da kendini AİN şeklinde gösterir.

Lenfoproliferatif hastalıkların ve plazma hücre diskrazilerinin seyrinde de renal interstisyumun malign hücreler tarafından infiltrasyonu sonucu AİN gelişebilir.

TINU (tübülointerstisyel nefrit ve üveit) sendromu nedeni bilinmeyen, tek ya da iki taraflı üveit ile birlikte, AİN'ye bağlı akut böbrek yetmezliği şeklinde klinikte karşımıza çıkan, daha çok adolesan kızlar ve genç kadınlarda görülen nadir bir sendromdur (15).

AİN Patogenezi

AİN gelişiminde alta yatan nedene de bağlı olarak, hümmoral, hüccresel veya her iki immün mekanizma da rol oynayabilir. AİN gelişmesinde rol oynayan patogenetik mekanizmalar Tablo III'te özetlenmiştir.

İnsanlarda gelişen AİN'lerin ancak az bir kısmı tübül bazal membranına karşı oluşan antikorlar aracılığı ile olmaktadır. Özellikle metisilin ve fenitoin gibi ilaçlara ve SLE gibi otoimmün hastalıklar seyrin-

de bu antikörlara bağlı AİN görölmektedir. Böbrek biyopsisinin immünfloresan incelenmesinde tübül bazal membranı boyunca lineer IgG ve kompleman birikimi gözlenir. Deney hayvanı modellerinde renal tübül bazal membran antikörları aracılığı ile AİN gelişimi gösterilmiştir.

Bazı antijenlere karşı gelişen antikörların immün kompleksler oluşturarak tübül bazal membranında granüler tarzda depolanarak inflamasyona yol açması sonucu AİN gelişebilir. Bazı ilaçlara bağlı AİN gelişiminde bu mekanizma rol oynayabilir.

AİN patogeneğinde en sık görülen immünolojik mekanizma hücresele immünite aracılığı oluşandır. Çeşitli antijenlere karşı gelişen hücresele immünite gecikmiş tip hücresele immünite şeklinde olabileceği gibi, doğrudan sitotoksik (CD8+) lenfositler aracılığı ile de olabilir. Gecikmiş tip hücresele immünite söz konusu olduğunda (sarkoidoz, TINU sendromu, bazı ilaçlar) CD4+ lenfositler, monosit, makrofaj infiltrasyonunun yanı sıra dev hücreler ve granülom oluşumları gözlenir.

Bazı AİN hastalarında tabloya ateş, deri döküntüsü, eozinofili gibi tip-1 aşırı duyarlılık bulgularının eşlik etmesi bu vakalarda IgE aracılıklı tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir (16).

AİN Tedavisi

AİN seyrinde gelişen akut böbrek yetmezliğinin tedavisi temel olarak (beslenme, diyaliz), diğer akut böbrek yetmezliklerinden farklı değildir. Protein, potasyum ve fosfordan fakir diyet, hipervolemik ve oligürük hastalarda ciddi tuz kısıtlaması gereklidir. Non-oligürük vakalar yakından izlenerek diyalize alınmadan takip edilebilirler; ancak oligürük vakalarda diyaliz tedavisi çoğu zaman gerekir. Kalp yetmezliği ve şiddetli hipertansiyon gibi hipervolemi halleri, hiperpotasemi (6.5 mEq/L üzeri), şiddetli metabolik asidoz, üremik ensefalopati, perikardit ve üremik kanama diyatezi durumlarında diyaliz tedavisinde gecikilmemelidir. Ayrıca diyaliz tedavisi için komplikasyon çıkması beklenmemeli, hastalarda komplikasyon çıkmadan, BUN değeri 75-90 mg/dL'ye, serum kreatinini 4-5 mg/dL'ye ulaşınca renal replasman tedavisine başlanması düşünülmelidir. Diyaliz tedavisinde akut periton diyalizi yapılabilir; ancak çocuklar dışında ilk seçenek olmamalıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda intermitan hemodiyaliz uygun iken, hemodinamik

olarak stabil olmayan hastalarda sürekli venovenöz hemofiltrasyon gibi sürekli tedaviler öncelikli olarak düşünülmelidir.

Özellikle ilaçlara bağlı AİN genellikle kendiliğinden düzelir; çoğu vakada kortikosteroid tedavisine gerek yoktur. Oligürük ve uzamış vakalarda kortikosteroidler, kısa dönem kullanıldığında (1-2 mg/kg prednizolon) böbrek fonksiyonlarında düzelmeyi hızlandırabilir. AİN tedavisinde kortikosteroidlerin yararlılığını gösteren geniş kapsamlı, rasgele yöntemli bir çalışma mevcut değildir. Sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve TINU sendromu ile birlikte olan vakalarda kortikosteroidler ve/veya diğer immünsüpresif ilaçlar birlikte kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Laberke HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis: correlations between clinical and morphological findings. *Clinical Nephrology* 1980;14:263-273.
2. Davison AM, Jones CH. Acute interstitial nephritis in the elderly: a report from the UK MRC Glomerulonephritis Register and a review of the literature. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1989;13 (Suppl. 7):12-16.
3. Pirson Y, Van Ypersele de Strihou C. Renal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: clinical relevance. *American Journal of Kidney Diseases* 1986;8:338-344.
4. Galpin JE, et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *American Journal of Medicine* 1978;65:756-765.
5. Kleinknecht D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Seminars in Nephrology* 1995;15:228-235.
6. Rocha J, Fernandez-Alonso J. Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor, rofecoxib. *Lancet* 2001;357:1946-1947.
7. Hena J, Hisamuddin I, Nzerue CM, Vasandani G, Hewan-Lowe K. Celecoxib-induced acute interstitial nephritis. *American Journal of Kidney Diseases* 2002;39:1313-1317.
8. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi MA. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2002;40:690-696.
9. Utas C, Gulmez I, Kelestimur F, Demir R, Yucesoy M, Ozemi M. Acute renal failure due to rifampicin treatment. *Nephron* 1994;67(3):367-8.
10. Thomsen OF, Ladefoged J. Pyelonephritis and interstitial nephritis-clinical-pathological correlations. *Clinical Nephrology* 2002;58:275-281.
11. Van Ypersele de Strihou C, Van der Groen G, Desmyter J. Hantavirus nephropathy in Western Europe: ubiquity of hemorrhagic fevers with renal syndrome. *Advances in Nephrology* 1986;15:143-172.
12. Yang CW, Wu MS, Pan MJ. Leptospirosis renal disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2001;16 (Suppl. 5):73-77.
13. Ramos E, Drachenberg C, Papadimitriou J, Hamze O, Fink J,

- Klassen D, Drachenberg R, Wiland A, Wali R, Cangro C, Schweitzer E, Bartlett S, Weir M. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13:2145–2151.
14. Utas C, Dogukan A, Patiroglu TE, Oymak S, Oymak O. Granulomatous interstitial nephritis in extrapulmonary sarcoidosis. *Clin Nephrol* 1999;51(4):252–4.
15. Gafter U, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis: association with suppressed cellular immunity. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1993;8:821–826.
16. Toto RD. Review: acute tubulointerstitial nephritis. *American Journal of the Medical Sciences* 1980;299:392–410.