

(26)

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i błony naczyniowej – opis przypadku

Tubulointerstitial nephritis and uveitis – case report

Ewa Kwiatkowska¹, Anna Turno-Kręcicka², Tomasz Berus¹

¹ Kliniczny Oddział Okulistyczny, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu
Kierownik: ppłk dr n. med. Robert Leszek

² Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

Streszczenie:	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek z zapaleniem tęczówki, znane też jako zespół cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek i błony naczyniowej, jest chorobą autoimmunologiczną o nie do końca poznanej etiologii. Chociaż do tej pory w literaturze medycznej opisano ponad 250 przypadków tego zespołu, wciąż przysparza on licznych trudności diagnostycznych ze względu na zróżnicowane objawy, które nie zawsze występują jednocześnie. W naszej pracy przedstawiamy przypadek 52-letniego mężczyzny z nietypowym przebiegiem klinicznym tego zespołu. Zespół cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek i błony naczyniowej charakteryzuje zwykle ostre zapalenie tęczówki i cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek. W opisywanym przypadku długo dominowały cechy zapalenia naczyń siatkówki, a dopiero po kilku latach dołączyło zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej.
Słowa kluczowe:	cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i błony naczyniowej (TINU), zapalenie błony naczyniowej, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek.
Summary:	Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome is a rare autoimmune disease of incompletely understood pathogenesis. Over 250 cases have been reported in the literature till now, yet the diagnostic process can still be confusing, as the symptoms may occur randomly and vary. Here we report a case of a 52-year-old male with a very atypical clinical manifestation of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. Typically, the onset of the syndrome is marked with anterior uveitis concomitant with tubulointerstitial nephritis. In the reported case, though, retinitis persisted for a relatively long time and only after a few years the patient developed symptoms of anterior uveitis.
Key words:	Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome, uveitis, tubulointerstitial nephritis.

Wstęp

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i błony naczyniowej (Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome – TINU), zwane też zespołem oczno-nerkowym, jest chorobą, która występuje rzadko. Po raz pierwszy w 1975 roku opisał ją Dobrin na podstawie badania 2 pacjentek z niewydolnością nerek w przebiegu eozynofilowego zapalenia śródmiąższowego i obustronnego zapalenia błony naczyniowej. Od tego czasu opisano ponad 250 przypadków zespołu TINU, w tym 60% przypadków dotyczyło dzieci. Zwykle rokowanie jest korzystne, chociaż opisywane badania dotyczą małych grup pacjentów lub pojedynczych przypadków. Długoterminowe wyniki leczenia nie zostały dokładnie zbadane, zwłaszcza u badanych ze starszej grupy wiekowej (1–3). Etiologia choroby pozostaje nieznaną, lecz jest podkreślana jej tło autoimmunologiczne związane z infekcjami wirusową (*Epstein-Barr Virus*, *Herpes Zoster Virus*) i chlamydiovą (*Chlamydia trachomatis*) oraz z oddziaływaniem leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i antybiotyków. Autoagresja może występować zarówno w mechanizmie komórkowym, związanym z występowaniem limfocytów T w tkance śródmiąższowej i wydzielaniem prozapalnych cytokin, jak również humoralnym z aktywacją układu dopełniacza przez prze-

ciwiała. Mogą także wystąpić podwyższone względem normy miana rozpuszczalnego receptora dla IL-2 oraz obniżony stosunek CD4/CD8 (3). Nabłonek cewek nerkowych i ciała rzęskowego pełni podobne funkcje jak transport elektrolitów zależny od inhibitorów anhidrazy węglanowej. Dlatego jest podejrzewane istnienie antygenów reagujących krzyżowo (4). W najnowszych doniesieniach jest podkreślana także rola monomerycznego białka C-reaktywnego (monomeric C-reactive Protein – mCRP) jako antygeny prezentowanego zarówno w cewkach nerkowych, jak i w błonie naczyniowej gałki ocznej. Przeciwciała przeciwko mCRP zostały wykryte u pacjentów, u których postać TINU była aktywna (2). Zachorowalność na TINU przypada średnio na 15. rok życia, trzy razy częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Zapalenie nerek zazwyczaj poprzedza zapalenie błony naczyniowej (65%), lecz w 21% przypadków zostaje zaobserwowane później, w 15% przypadków natomiast oba zapalenia występują jednocześnie. Odstęp między wystąpieniem objawów ocznych i nerkowych może wynosić do 14 miesięcy.

Opis przypadku

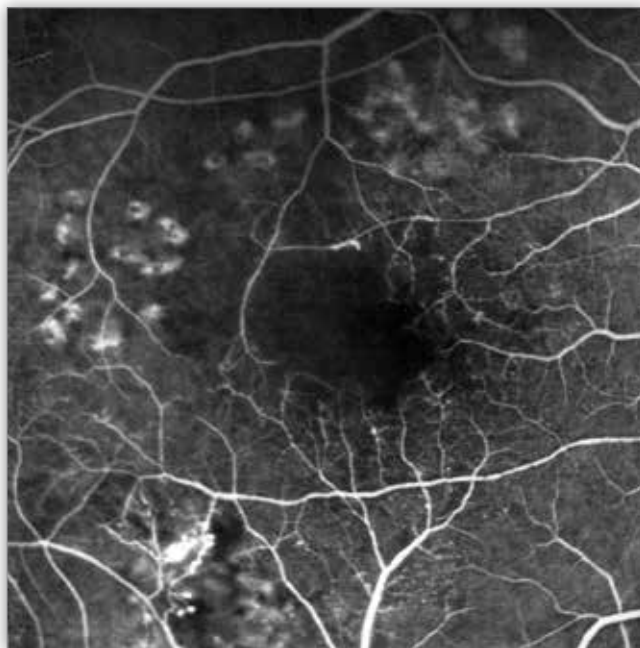
Na konsultację do Kliniki Okulistycznej Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego został skierowany 52-letni męz-

czynna hospitalizowany na Oddziale Nefrologii Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego (13.12.2012), z zaburzoną od 2 lat czynnością nerek i od 8 lat leczony okulistycznie z powodu stopniowego pogarszania się ostrości wzroku w obojgu oczach – o nieustalonej etiologii. Podczas badania ostrość wzroku w oku prawym (OP) wynosiła: VOP 0,04, a w oku lewym (OL) VOL 0,3. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obustronne przewlekłe zapalenie naczyń siatkówki i obecność pochwetek okołonaczyniowych, uszkodzenie naczyń przedwłośniczkowych, obrzęk plamki oraz wtórne uszkodzenie na tle niedokrwiennym pól plamkowych w obojgu oczach.

Na podstawie wywiadu oraz dokumentacji medycznej ustalono, że pierwsze dolegliwości pacjent odczuł w 2004 roku, zapoczątkował je napadowy ból OP, któremu towarzyszyły łzawienie oraz nieznacznie obniżona ostrość wzroku (VOP=0,9). W obojgu oczach obserwowano wówczas: obrzęk pola plamkowego – większy w OP, poszerzone włośniczki, mikrotętniaki oraz pojedyncze ognisko waty będące wczesnym objawem niedotlenienia siatkówki w okolicy plamki, a ponadto objaw Gunna (++)). Na podstawie wyniku badania angiografii fluoresceinowej (Fluorescein Angiography – FA) podejrzewano stan po obustronnym zakrzepie pnia żyły środkowej siatkówki (Central Retinal Vein Occlusion – CRVO) lub chorobę Coatsa.

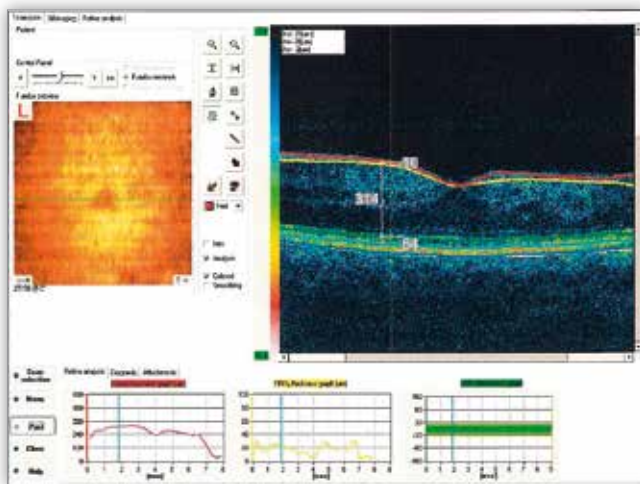
W 2004 roku VOP obniżyła się do 0,7 wg Snellena, wynik testu Amslera był dodatni. W sierpniu 2004 roku w obojgu oczach wykonano laseroterapię siatkówki obwodowej, po tym zabiegu ostrość wzroku znacznie się pogorszyła (VOP= 0,6, VOL= 0,7). W 2005 roku obraz kliniczny wskazywał na wysięk w ciele szklistym. Pacjenta skierowano na oddział reumatologiczny – wykluczono obecność przeciwciał: przeciwwądrowych (Antinuclear Antibody) – ANA1 i ANA2, przeciwko cytoplazmie neutrofilów (Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies – ANCA), antygenu HLA-B27 oraz przeciwciał przeciwko Chlamydii, ponadto nie stwierdzono żadnych chorób tanki łącznej ani cech układowego zapalenia naczyń. Wykonano badanie siatkówki metodą Dopplera (Retina Doppler – RD), wyniki wskazywały, że doszło do obustronnego nieznacznego zmniejszenia prędkości przepływu krwi przez tętnicę środkową siatkówki, indeksy oporowe utrzymywały się w granicach normy. Ponieważ doszło do pogorszenia VOP (0,4) i VOL (0,7), a wyniki testu Amslera były dodatnie, do obojga oczu podano okołogałkowe iniekcje triamcinolonu.

Wyniki badania FA wykonanego w październiku 2007 roku wskazywały na dalszą progresję zmian – obszary braku perfuzji w plamce OP, obrzęk siatkówki w tylnym biegunie powstały w wyniku przecieku naczyń (ryc. 1.) oraz większą liczbę obszarów bezperfuzyjnych na obwodzie. Obraz badania optycznej koherentnej tomografii (Optical Coherence Tomography – OCT) uwidoczniał spłylenie konturu dołka oraz pogrubienie siatkówki (ryc. 2.). W obrazie tego badania centralna grubość siatkówki (Central Retinal Thickness – CRT) wyniosła 314 μm . W tym samym okresie wykonano badania laboratoryjne – wg wyników: OB podwyższone względem normy (14/30), stężenie mocznika w surowicy krwi 57 mg/dl (norma < 45 mg/dl), a stężenie kreatyniny w surowicy krwi 1,31 mg/dl (norma < 1,25 mg/dl). Badania laboratoryjne powtórzono w 2010 roku – po raz pierwszy stwierdzono niewielki białkomocz (obecne były pojedyncze wałeczki szkliste), a stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynosiło 1,4 mg/dl.



Ryc. 1. Obraz badania FA OP (20.11.2007) – widoczne nieprawidłowości drobnych naczyń siatkówki, mikrotętniaki włośniczkowe, przeciek barwnika oraz poszerzenie strefy awaskularnej dołka środkowego. Blizny po laseroterapii.

Fig. 1. FA of the RE (20.11.2007) – microvascular retinal malformations, capillary microaneurysms, dye leakage and an extended foveal avascular zone. Post-laser marks.



Ryc. 2. Obraz badania OCT OL (10.2007) – spłylenie konturu dołka, pogrubienie siatkówki zmysłowej.

Fig. 2. OCT scan of the LE (10.2007) – foveal shallowing, thickening of the neurosensory retina.

W grudniu 2010 roku wykonano kolejne badanie kontrolne – wyniki wykazały: VOP=0,2, VOL=1,0 i dalsze nieprawidłowości naczyniowe w okolicy plamki. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi zwiększyło się do 1,8 mg/dl i pojawił się białkomocz 26,1 mg/dl (14.11.2011).

W latach 2005–2012 pacjenta leczono okołogałkowymi iniekcjami triamcinolonu (jeden raz do OP i sześć razy do OL), dożłakowymi iniekcjami triamcinolonu (jeden raz do OL) oraz ranimizumabu (trzy razy do OP i siedem razy do OL).

Wobec pogarszającej się czynności nerek w 2012 roku pacjenta przyjęto na oddział nefrologii – postawiono rozpoznanie TINU i przewlekłej choroby nerek 3 stopnia. U pacjenta stwier-

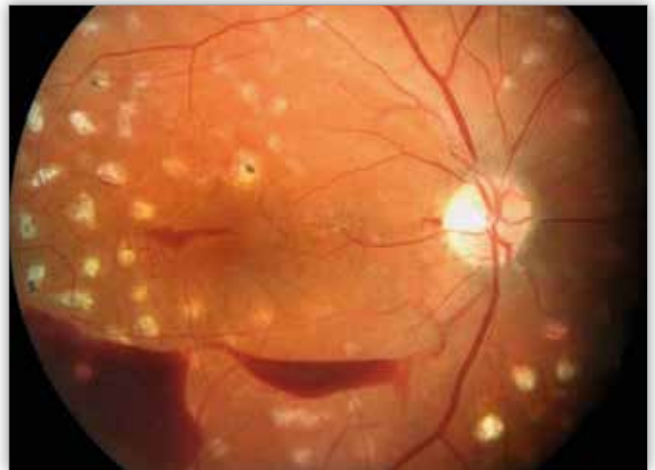
dżono nadciśnienie tętnicze 150/90 mmHg, wyniki dodatkowych badań wskazały na niewielki białkomocz, anemię (Hb 13,4 g/dl) i podwyższone stężenie kreatyniny (2,0 mg/dl). Biopsja nerki (5.12.2012) wykazała przewlekłe aktywne zmiany cewkowo-śródmiaższowe, bez cech zapalenia tętniczek, oraz zmiany o typie przewlekłej glomerulopatii. Pacjentowi podawano dożylnie Solu-Medrol w dawce 40 mg przez 7 dni (łącznie 280 mg *iv*), a następnie prednizon w dawce 40 mg/d. Zalecono dalsze leczenie prednizolonem 40 mg/d przez 3 miesiące.

W 2014 roku w oboju oczach jednocześnie usunięto wtórną zaćmę posteroიდową i implantowano sztuczne soczewki – nie odnotowano powikłań. W toku dalszego leczenia prednizon zastąpiono deflazakortem w dawce 12 mg/d. W maju (12.05) 2014 roku w OL pojawił się stan zapalny – zroszenia i osady na śródbłonku. Kiedy pacjent zaprzestał przyjmowania deflazakortu, pogorszyła się ostrość wzroku (VOP = liczy palce z odległości 1 m, VOL = 0,5) i doszło do aktywnego zapalenia tęczówki OL. Ponownie włączono steroïdy – deflazakort (Calcort) w dawce 24 mg/d – i zakwalifikowano pacjenta do leczenia biologicznego adalimumabem – rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw TNF- α (Humirą). Pacjent jest przewlekłe leczony deflazakortem (24 mg/d) i adalimumabem (40 mg co 2 tygodnie) oraz miejscowo sol. 0,1% Dexamethasoni (1 kropla dziennie do OL). Od 6 miesięcy obserwujemy stabilizację stanu klinicznego i ostrości wzroku.

Omówienie

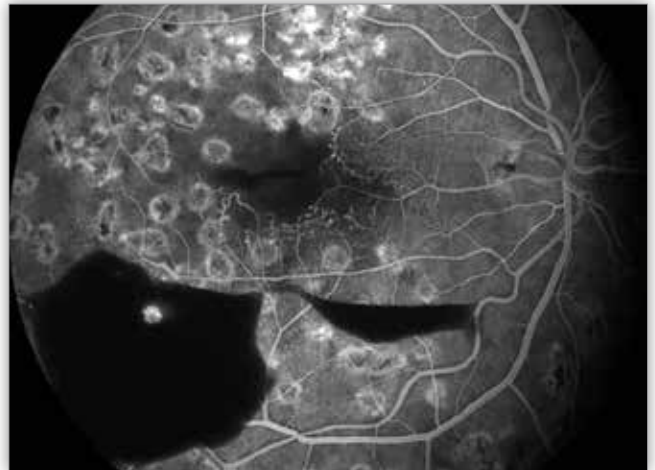
Rozpoznanie zespołu TINU można postawić tylko wtedy, kiedy stwierdzi się obecność zapalenia tęczówki oraz ostrego śródmiaższowego zapalenia nerek (Acute Interstitial Nephritis – AIN) i wykluczy podłoże innych chorób ogólnoustrojowych. Objawy oczne zwykle obejmują obustronne ostre nieziarninujące zapalenie tęczówki z zadrażnieniem spojówek i ich przekrwieniem, tyndalizacją płynu w przedniej komorze i osadami na śródbłonku rogówki. Rzadziej mogą wystąpić objawy zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej z: wysiękiem w szklistce, zapaleniem siatkówki i naczyniówki, krwotokami śródsiatkówkowymi, obecnością pochepek okołonaczyniowych, poszerzeniem naczyń żylnych siatkówki oraz obrzękiem siatkówki. Do postawienia rozpoznania niezbędne jest także wykonanie biopsji nerek (5).

U opisanego pacjenta zespół TINU został rozpoznany późno ze względu na nietypowy przebieg objawów. Wyniki badań przeprowadzonych we wczesnym stadium choroby nie wykazały uszkodzenia nerek, jedynie niespecyficzne objawy oczne mogły wskazywać na zapalenie naczyń. Nie występowało też typowe dla TINU zapalenie tęczówki. Kiedy w obrazie klinicznym dały się zauważyć obrzęk plamki i pogorszenie ostrości wzroku oraz dalszy rozwój angiopatii i wylewy przedsiatkówkowe, wdrożono leczenie objawowe, czyli iniekcje preparatów anti-śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (anti-Vascular Endothelial Growth Factor – anti-VEGF) podawane doszkliskowo, oraz laseroterapię siatkówki (ryc. 3., 4.). To leczenie nie dawało trwałych rezultatów ze względu na autoimmunologiczny patomechanizm zmian chorobowych. Terapia antyangiogenna nie powinna być leczeniem z wyboru w przypadku zapalenia naczyń siatkówki, ponieważ nie daje efektu przeciwzapalnego, a jedynie hamuje wytwarzanie nowych patologicznych naczyń i ich wzrost. Również laseroterapia nie ma wpływu na ograniczenie stanu zapalnego naczyń siatkówki (ryc. 5.). U nasze-



Ryc. 3. Zdjęcie barwne dna OP (09.2009) – widoczne wylewy przedsiatkówkowe, liczne blizny po laseroterapii oraz okołonaczyniowe pochevky.

Fig. 3. Color fundus photograph of the RE (09.2009) – preretinal hemorrhages, multiple post-laser marks and periphlebitis.



Ryc. 4. Obraz badania FA dna OP (09.2009) – widoczne cechy uszkodzenia naczyń przedwłośniczkowych w polu plamkowym i strefy braku perfuzji. Wylewy przedsiatkówkowe.

Fig. 4. FA of the RE (09.2009) – signs of precapillary damage within the macular area. Areas of non-perfusion. Preretinal hemorrhages.



Ryc. 5. Zdjęcie barwne dna OL (2014) – wyraźne zwłóknienie ściany naczynia żylnego.

Fig. 5. Color fundus photograph of the LE (2014) – significant venous wall fibrosis.

go pacjenta jej zastosowanie było usprawiedliwione obecnością obwodowych stref braku perfuzji. Makulopatia niedokrwienna i obrzęk płamki spowodowane zapaleniem naczyń nie są wskazaniem do laseroterapii okolicy płamki.

Coraz gorsze funkcjonowanie nerek i wyniki biopsji pozwoliły postawić rozpoznanie zespołu TINU i włączyć leczenie przyczynowe (immunosupresję steroidową). Wcześniej wdrożone efektywne leczenie zapalenia naczyń siatkówki, oparte na ogólnej steroidoterapii lub immunosupresji, mogłoby zapobiec rozwojowi nieodwracalnych powikłań takich jak makulopatia niedokrwienna. Dostyc późno do obrazu klinicznego dołączyło charakterystyczne zapalenie tęczęwki – to pozwoliło na potwierdzenie postawionego rozpoznania. W opisanych w literaturze medycznej przypadkach zwykle (65%) pierwsze objawy choroby dotyczą nerek (6). Objawy oczne dołączają się później i typowo są to zapalenia tęczęwki oraz błony naczyniowej. Samoista remisja choroby jest dostyc częsta, zwłaszcza u dzieci i młodych dorosłych. Wobec przewlekłego pogarszania się czynności nerek jest sugerowana terapia prednizolonem w dawce 1,0 mg/kg m. c. przez od 3 do 6 miesięcy. Ostatnie doniesienia nt. badań prowadzonych z udziałem dorosłych sugerują jednak trwałe uszkodzenie nerek w wyniku TINU. Li C i wsp. stwierdzili, że aż u 80% pacjentów w ciągu roku rozwinęła się przewlekła choroba nerek (PChN) 3. lub 4. stopnia. U 41% pacjentów zapalenie błony naczyniowej nawraca w ciągu 2 lat – w ciągu 3 miesięcy od przerwania steroidoterapii. W leczeniu przewlekłych przypadków niereagujących na steroidoterapię stosuje się cyklofosfamid lub mykofenolan mofetilu. Chociaż w przebiegu zespołu TINU zapalenie nerek zwykle ustępuje, zapalenie tęczęwki ma charakter przewlekły i nawracający – jest odporne na leczenie. Dzięki zastosowaniu leków immunosupresyjnych można opanować stan zapalny i zapobiec jego nawrotom (1, 6–8).

Wnioski

W literaturze medycznej nie opisano dotąd przypadków leczenia zespołu TINU lekami biologicznymi. Warto zwrócić uwa-

gę na to, że zespół TINU może być rozpoznawany zbyt rzadko, ponieważ jego objawy są niespecyficzne, a niekiedy występowanie objawów ocznych od objawów nerkowych dzieli duża różnica czasowa.

Piśmiennictwo:

1. Suzuki H, Yoshioka K, Miyano M, Maeda I, Yamagami K, Morikawa T, et al.: *Tubulointestinal Nephritis with Uveitis in Chinese Adults*. Clin Exp Nephrol. 2009 Feb; 13(1): 73–76.
2. Jakuszko K, Krajewska M, Haloń A, Kościelska-Kasprzak K, Myska M, Żabińska M, et al.: *Pathogenic role of antibodies against monomeric C-reactive protein in tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome*. Intern Med J. 2014 Aug; 44(8): 809–812.
3. Timmermans SA, Huitema JJ, Wirtz JJ: *Keep an eye out for tubulo-interstitial nephritis*. Neth J Med. 2013 Dec; 71(10): 523–525.
4. Tan Y, Yu F, Qu Z, Su T, Xing GQ, Wu LH, et al.: *Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome*. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jan; 6(1): 93–100.
5. Paladini A, Venturoli V, Mosconi G, Zambianchi L, Serra L, Valletta E: *Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in a twelve-year-old girl*. Case Rep Pediatr. 2013; 2013: 652043.
6. Parameswaran S, Mittal N, Joshi K, Rathi M, Kohli HS, Jha V, et al.: *Tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome: A case report and review of literature*. Indian J Nephrol. 2010 Apr; 20(2): 103–105.
7. Taheri S, Taheri D: *Short course of cyclophosphamide therapy may reduce recurrence in patients with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome*. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009 Jul; 20(4): 655–657.
8. Gion N, Stavrou P, Foster CS: *Immunomodulatory therapy for chronic tubulointerstitial nephritis-associated uveitis*. Am J Ophthalmol. 2000 Jun; 129(6): 764–768.

Praca wpłynęła do Redakcji 24.05.2015 r. (KO-00012-2015)

Zakwalifikowano do druku 05.04.2016 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. Ewa Kwiatkowska
4. WSK
ul. R. Weigla 5
50-981 Wrocław
e-mail: ejk13@wp.pl