

4

juni 2011

Nephrology

up-date

from science to clinical practice

in dit nummer

Acute interstitiële nefritis

C. Halma, internist-nefroloog MCL

afdeling nefrologie, Henri Dunantweg 2, 8934 AD Leeuwarden

Editor

Dr. Y. M. J. Sijpkens, Internist-nefroloog

Bronovo ziekenhuis, Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag

Contributor

Daniël Dresden



Deze service is mogelijk gemaakt door





Inleiding

Acute interstitiële nefritis (AIN) is een regelmatig voorkomende oorzaak van acute nierschade. Geneesmiddelen, vooral antimicrobiële en niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, en tegenwoordig protonpompremmers, zijn de meest voorkomende oorzaak van AIN.

De pathogenese is gebaseerd op een immunologische reactie tegen endogene nefritogene antigenen of exogene antigenen die verwerkt worden door cellen in de niertubuli, waarbij een celgedieerde immuunreactie een centrale rol vervult. Het karakteristieke interstitiële infiltraat bestaat meestal uit lymfocyten, macrofagen, eosinofiele granulocyten en plasmacellen. Deze infiltraten kunnen zich snel transformeren tot gebieden met interstitiële fibrose.

Patiënten met AIN presenteren zich meestal met een creatinestijging met aspecifieke symptomen van een acute nierinsufficiëntie, soms met meer specifieke extrarenale verschijnselen, zoals koorts, huiduitslag, artralgieën en perifere eosinofilie.

De identificatie en het verwijderen van het veroorzakende geneesmiddel vormen het belangrijkste onderdeel van de behandeling. Recente studies suggereren dat een vroegtijdige toediening van corticosteroiden (binnen zeven dagen na het stellen van de diagnose) leidt tot een sneller herstel van de nierfunctie en een afgenomen risico op chronische nierinsufficiëntie. Daarentegen lijkt een latere behandeling met corticosteroiden, op het moment dat interstitiële fibrose is ontstaan, een minder uitgesproken of geen therapeutisch voordeel te bieden.

Bij acute interstitiële nefritis (AIN) ontstaan inflammatoire infiltraten en oedeem in het interstitium. Dit gaat vaak gepaard met een acute verslechtering van de nierfunctie. AIN wordt aangetroffen in 1-3% van alle nierbiopten.^{1,2} Wanneer de analyse beperkt werd tot patiënten met acute nierinsufficiëntie, werd AIN vastgesteld in 15-27% van de biopten.^{3,4} Deze studies suggereren dat AIN een veelvoorkomende oorzaak is van acuut optredend nierfunctieverlies. Door een aantal oorzaken zou deze incidentie zelfs een onderschatting kunnen zijn. Ten eerste wordt een

aanzienlijk deel van de patiënten met een verdenking op AIN op basis van de kliniek niet gebiopteerd, aangezien de voorkeur wordt gegeven aan een empirische behandeling, vooral bij kwetsbare oudere patiënten. Daarnaast kan onderrapportage optreden door mildere vormen van AIN, doordat de symptomen vaag of afwezig zijn of doordat een creatinine stijging wordt toegeschreven aan andere oorzaken van nierfunctieverlies.

De belangrijkste categorieën van AIN zijn medicatie, infecties en systeemziekten (tabel 1). Tubulo-interstitiële

laesies die regelmatig gepaard gaan met primaire glomerulonefritis, worden niet gevat binnen de diagnose AIN. Medicatiegeïnduceerde AIN draagt momenteel bij aan meer dan tweederde van het aantal gevallen.⁵⁻⁷ Mogelijk is deze prevalentie in de afgelopen jaren toegenomen, waarbij medicatie zelfs verantwoordelijk is voor meer dan 90% van de AIN (niet gepubliceerde data).

Een groot en toenemend aantal medicijnen is in verband gebracht als oorzaak van AIN. In theorie kan ieder medicijn een episode van AIN induceren, meestal gaat het om antimicrobiële middelen, NSAID's en protonpompremmers.

Pathofysiologie

Waarschijnlijk ligt de expressie van endogene nefritogene antigenen en exogene antigenen in tubulaire cellen aan de basis van AIN.

Dierexperimenteel onderzoek wijst op de betrokkenheid van het Tamm-Horsfall proteïne (uromoduline) of megaline, een eiwit dat zich bevindt in de brush border van de proximale tubulaire cellen.⁸ Daarnaast kan het zogeheten tubulo-interstitiële nefritis (TIN) antigeen, een glycoproteïne dat van belang is voor de integriteit van de TBM, een rol spelen in het ontstaan van AIN.⁹ Dit antigeen vormt waarschijnlijk het pathofysiologische doelwit bij sommige gevallen van anti-TBM AIN, een zeldzaam ziektebeeld waarbij circulerende anti-TBM antistoffen reageren op de proximale TBM.¹⁰

Deze antigenen zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor de meeste idiopathische varianten van AIN. De pathogenese van de geneesmiddelgeïnduceerde AIN heeft waarschijnlijk ook een immunologische basis. Dat komt naar voren in de relatief frequent optreden van extrarenale ziektemanifestaties van hypersensitiviteit, het dosis-

Tabel 1: Etiologie van AIN (bewezen met biopt).

Geneesmiddelen (> 75% of AIN)	Antibiotica: amoxicilline, cefalosporines, ciprofloxacine*, flucloxacilline, penicilline, rifampicine, sulfonamides, vancomycine NSAID's Overige: allopurinol, acyclovir, furosemide, omeprazol*, fenytoïne*
Infectieziekten (5-10%)	Bacteriën: <i>Brucella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Legionella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Yersinia</i> Viruses: cytomegalovirus, Epstein-Barr, hantavirus, hiv, polyomavirus Overige: <i>Leptospira</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Toxoplasma</i>
Idiopathisch (5-10%)	Anti-TBM Tubulointerstitiële nefritis met uveïtis
Systeemziekten (10-15%)	Sarcoïdose, Sjögren, systemische lupus erythematosus, maligniteiten

Afkortingen: AIN, acute interstitiële nefritis; hiv, humaan immunodeficiëntie virus; NSAID, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen; TBM, tubulaire basaalmembraan; * Meest voorkomende causale middelen

afhankelijke karakter en de recidivering van de AIN na een nieuwe blootstelling aan het betreffende geneesmiddel. Medicijnen en specifieke microbiële antigenen lokken waarschijnlijk een immunologische reactie uit na depositie in het interstitium.¹¹

Slechts een minderheid van de patiënten die behandeld zijn met een bepaald middel of die lijden aan een bepaalde infectieziekten, ontwikkelen AIN. Dit wijst erop dat de expressie van nefritogene antigenen in het tubulaire interstitium waarschijnlijk gecompenseerd kan worden door beschermende mechanismen.¹²

Bij AIN speelt de celgemedieerde immuniteit de belangrijkste pathogene rol.^{12,13} Hierbij wordt het doelwit-antigeen (of een kruisreactief antigeen) gepresenteerd aan T-cellen. Geactiveerde T-helpercellen leiden tot de differentiatie van andere effector T-cellen, onder andere die het *delayed-type* hypersensitiviteit en cytotoxiciteit mediëren. Daarentegen heeft de antistofgemedieerde immuniteit een beperkte en mogelijk helemaal geen pathogene rol.

De kenmerkende infiltraten voor AIN bestaan vooral uit T-lymfocyten en macrofagen. Zij geven een krachtige stimulans aan de productie van extracellulaire matrix en de proliferatie van interstitiële fibroblasten, waardoor het ontstekingsproces wordt versterkt.^{12,13}

Voor de uitkomst van de nierfunctie is vooral de snelle transformatie van deze inflammatoire laesies tot fibrotische afwijkingen van belang. Dit proces kan al na ongeveer zeven dagen na het begin van de interstitiële inflammatie gedetecteerd worden.¹⁴ Interstitiële fibrose wordt gekenmerkt door een verlies van niertubuli en de accumulatie van fibroblasten en proteïnen als collageen, fibronectine en laminine in de extracellulaire matrix. Een aantal profibrotische cytokines en groeifactoren die actief gesynthe-

tiseerd worden door inflammatoire cellen, heeft een cruciale rol bij de progressie van interstitiële fibrose. Deze mediators vormen ook een belangrijke stimulans voor de lokale transformatie van epitheliale naar mesenchymale cellen.¹⁴ Deze fibroblasten hebben vervolgens een cruciale rol bij tubulo-interstitiële fibrose.¹⁵ Door enkele recente studies is echter twijfel ontstaan over het belang van de epitheliale mesenchymale transitie bij renale fibrose.¹⁶

Pathologie

De karakteristieke inflammatoire infiltraten van AIN (*figuur 1*) kunnen diffuus of plaatselijk zichtbaar zijn. Interstitieel oedeem is een typische bevinding, terwijl de glomeruli en vaten niet bij de ontstekingsreactie betrokken zijn. Interstitiële infiltraten bestaan meestal uit lymfocyten (vooral CD4+ T-cellen), macrofagen, eosinofielen en plasmacellen. Bij sommige patiënten met medicatiegeïnduceerde AIN kunnen interstitiële granulomen waargenomen worden. Hierbij moeten de differentiaal diagnostische mogelijkheden van sarcoïdose, tuberculose en enkele andere infectieziekten in gedachten gehouden worden.

De zeldzame bevinding van homogene lineaire deposities van IgG langs de TBM duidt op de aanwezigheid van antistoffen tegen TBM-antigenen, zoals bij anti-TBM ziekte, hoewel dit ook beschreven is bij enkele gevallen van medicatiegeïnduceerde AIN. Electronenmicroscopie toont niet-specifieke laesies.¹⁷ Binnen zeven tot tien dagen na aanvang van het inflammatoire proces kunnen al fibrotische veranderingen waargenomen worden. Vervolgens vindt progressie plaats tot gevorderde interstitiële fibrose samen met tubulaire atrofie (*figuur 2*), tenzij het veroorza-

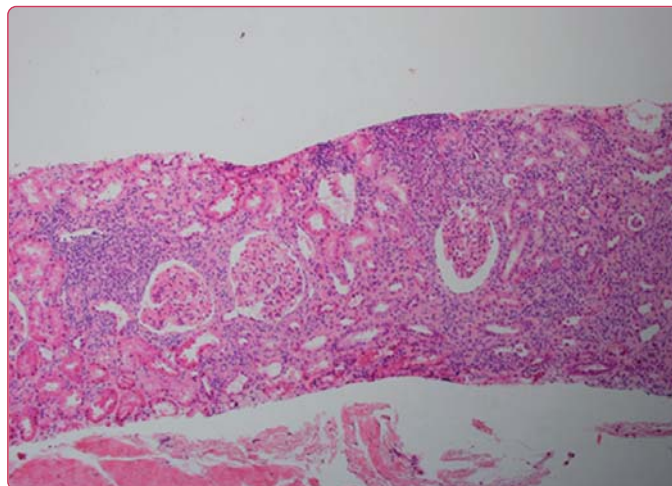
kende medicijn wordt gestaakt of een behandeling met steroïden wordt gestart.¹⁸

Klinische verschijnselen

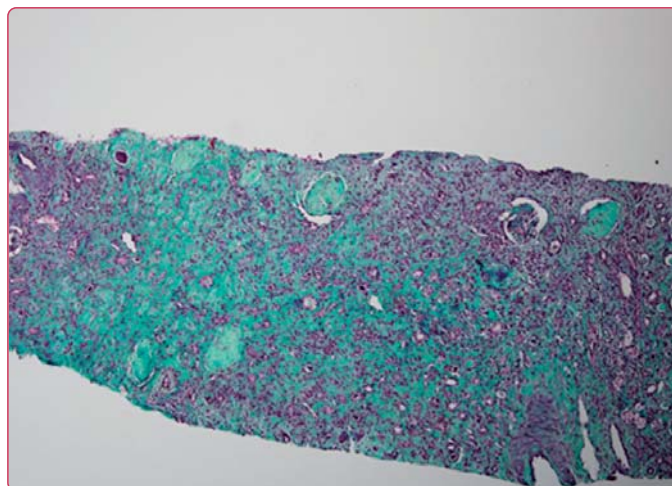
Bij patiënten met medicatiegeïnduceerde AIN zitten gemiddeld tien dagen tussen het starten van het veroorzakende medicijn en het ontstaan van de renale manifestaties.¹¹

Deze latentieperiode kan slechts één dag duren na het starten van sommige antibiotica tot enkele maanden met NSAID's, omdat deze middelen op zichzelf de ontstekingsreactie kunnen mitigeren. AIN-gerelateerd nierfalen kan asymptomatisch verlopen of gepaard gaan met enkele klinische en laboratorium verschijnselen. De specifieke symptomen bij medicatiegeïnduceerde AIN zijn gerelateerd aan een allergische

Figuur 1: Interstitiële cellulair infiltraten bij een patiënt met medicatiegeïnduceerde acute interstitiële nefritis (AIN; hematoxyline en eosine, originele vergroting x 10).



Figuur 2: Uitgebreide interstitiële fibrose (groene gebieden) in een nierbiopt die verkregen is vier weken na aanvang van acute interstitiële nefritis (AIN; Masson originele vergroting x 10).





reactie (figuur 3). Tabel 2 toont deze verschijnselen bij presentatie in twee grote en recentelijk gepubliceerde series van AIN-patiënten.^{18,19} Systeemverschijnselen, eosinofilie en sedimentsafwijkingen kunnen ontbreken wat het snel vaststellen van AIN vaak bemoeilijkt.

Medicatiegeïnduceerde AIN draagt bij aan de meerderheid (91%) van de ziektegevallen. Al deze patiënten presenteren zich met een acute verslechtering van de nierfunctie. Bij een aanzienlijk deel was dialyse nodig. Een andere klinische conditie die gekenmerkt wordt door een (sub)acute verslechtering van de nierfunctie, eosinofilie en huidafwijkingen is cholesterolembolieën. Dit ziektebeeld dient meegenomen te worden in de differentiaal diagnose, vooral bij oudere patiënten.²⁰ Sinds de eerste klinische publicaties, waarin methicilline het belangrijkste causale middel was, is de klinische presentatie veranderd.²¹ Macroscopische hematurie was vroeger een veelvoorkomende symptoom, terwijl het tegenwoordig zeldzaam is. Daarentegen komt microscopische hematurie voor bij tweederde van de patiënten. Leukocyturie treedt frequent op, maar niet obligaat (tabel 2). Urinecytologie is het meest geschikt voor het aantonen van eosinofiele granulocyten.²² In de toekomst zal waarschijnlijk gebruik gemaakt gaan worden van tubulaire eiwitten in de urine als vroege marker voor tubulo-interstitiële schade.^{23,24}

Bij patiënten met AIN secundair aan een infectieziekte (tabel 1), overheerst de onderliggende infectie als oorzaak van de extrarenale manifestaties. De klinische verschijnselen die bij een patiënt met een acute nierinsufficiëntie typische zijn voor AIN (maculopapulaire huiduitslag, artralgieën en eosinofilie) zijn zeldzaam of afwezig. Hetzelfde geldt

voor patiënten met idiopathische AIN. Het TINU-syndroom wordt vooral gezien bij jonge vrouwen en wordt gekarakteriseerd door AIN in combinatie met een bilaterale anterieure uveïtis die vooraf kan gaan aan of gelijktijdig kan optreden met het nierfunctieverlies.²⁵ Daarnaast zijn enkele gevallen beschreven van AIN in combinatie met autoimmuun pancreatitis.^{26,27}

Behandeling van medicatiegeïnduceerde AIN

Conservatieve behandeling

Een aanzienlijk deel van de patiënten met medicatiegeïnduceerde AIN (30-70%) heeft geen volledig herstel na het stoppen van het veroorzakende medicijn.^{6,11,21,28-31} De duur van de betreffende behandeling en de ernst van het nierfalen toonden geen evidente correlatie met de creatininepiegels aan het einde van de follow-up periode. Sommige studies vonden een predictieve rol van diffuse interstitiële (in tegenstelling tot plaatselijke) infiltraten³⁰, terwijl anderen deze bevindingen niet konden bevestigen.⁶ De mate van interstitiële fibrose toonde wel een duidelijk impact op het ontstaan van chronische nierschade na een medicatiegeïnduceerde AIN.^{18,31}

Bij sommige patiënten kan het veroorzakende medicijn niet geïdentificeerd worden, ondanks een via biopsie bewezen AIN en klinische en pathologische bevindingen die wijzen op een door medicatie geïnduceerde variant.

Behandeling met corticosteroiden

De rol van corticosteroiden bij de behandeling van medicatiegeïnduceerde AIN blijft controversieel. In verschillende studies is een significant betere uitkomst gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met corticosteroiden.^{6,21,28} In enkele

kleine studies trad bij sommige patiënten een snel herstel van de diurese op, inclusief een afname van de creatininespiegel. Het nut van

corticosteroiden ten opzichte van een conservatieve behandeling kon in andere studies weer niet bevestigd worden.^{11,32}

Figuur 3: Medicamenteuze huiduitslag bij een patiënt met medicatiegeïnduceerde acute interstitiële nefritis (AIN).



Tabel 2: Klinische en laboratorium verschijnselen bij presentatie van AIN-patiënten.^{18,19}

Verschijnselen	Incidentie
Creatinestijging	100 %
Acuut nierfalen waarvoor dialyse nodig is	40 %
Artralgieën	45 %
Koorts	36 %
Maculopapulaire huiduitslag	22 %
Eosinofilie (> 500 eosinofielen per mm ³)	35 %
Microscopische hematurie	67 %
Macroscopische hematurie	5 %
Leukocyturie	82 %
Niet-nefrotische proteïnurie	93 %
Nefrotische proteïnurie	2,5 %
Nefrotisch syndroom	0,8 %

Een retrospectieve studie suggereert dat bij patiënten met medicatiegeïnduceerde AIN een behandeling met steroïden geïndiceerd is. Om het risico op chronische verslechtering van de nierfunctie te minimaliseren, dient deze behandeling zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose gestart te worden.¹⁸ Er zijn echter prospectieve studies nodig, waarin vroegtijdige en late behandeling met steroïden worden vergeleken. Indien de effectiviteit van steroïden afhankelijk is van het snel verdwijnen van de interstitiële infiltraten, is een logische aanbeveling om te behandelen met een stootkuur steroïden. Meestal wordt oraal prednison gebruikt in een dosering van 40 tot 60 mg per dag gedurende 4-6 weken wordt afgebouwd. Bij acuut nierfalen of een diffuus infiltraat met fibrosevorming in het biopt wordt soms voorafgaande aan deze kuur drie dagen intraveneus methylprednison gegeven in een dosering van 250-500 mg per dag.

Behandeling van andere typen AIN

Steroïden staan centraal bij de behandeling van idiopathische AIN, TINU en AIN in samenhang met systemische ziekten.^{11,12,26,27} Plasmaferese en cyclofosfamide worden gebruikt bij anti-TBM ziekte. Bij patiënten met idiopathische AIN die resistent is voor steroïden, duiden anekdotische publicaties op het nut van cyclofosfamide en cyclosporine.³³ Een recent artikel over acht patiënten met steroïdafhankelijke, recidiverende AIN beschreef een nuttig effect van mycofenolaat mofetil.³⁴

Bij patiënten met NSAID-geïnduceerde AIN en nefrotisch syndroom blijkt het staken van het veroorzakende medicijn de meest effectieve interventie, terwijl het toevoegen van ste-

roïden het klinische beloop meestal niet verandert.¹⁷

Conclusie

AIN vertegenwoordigt een veelvoorkomende oorzaak van acute nierinsufficiëntie. Geneesmiddelen geïnduceerde AIN is de meest voorkomende oorzaak van AIN. Hierbij is de pathogenese gebaseerd op een cel-gemedieerde immuunrespons. Het stoppen van het veroorzakende medicament staat centraal in het beleid. Bij een aanzienlijk deel van de patiënten herstelt de nierfunctie echter niet volledig tot de uitgangswaarde, waarschijnlijk doordat de interstitiële cellulaire infiltraten snel transformeren tot gebieden met fibrose.

Hoewel prospectieve gerandomiseerde trials bij AIN ontbreken, geven recente retrospectieve studies aan dat vroegtijdige behandeling met steroïden (binnen zeven dagen na de diagnose) het herstel van de nierfunctie bevordert.



Referenties

1. L Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1998;66:97-115.
2. Pettersson E, von Bonsdorff M, Tornroth T. Nephritis among young Finnish men. *Clin Nephrol* 1984;22:217-22.
3. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, et al. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000;35:433-47.
4. Farrington K, Levison DA, Greenwood RN, et al. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Q J Med* 1989;70:221-233.
5. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-11.
6. Buysen JG, Houthoff HJ, Krediet RF, et al. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94-99.
7. Schwarz A, Krause PH, Kundendorf 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.
8. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoproteins: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 2003;46:658-76.
9. Ikeda M, Takemura I, Hino S, et al. Molecular cloning, expression, and chromosomal localization of a human tubulointerstitial nephritis antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;268:225-30.
10. Katz A, Fish AJ, Santamaria P, et al. Role of antibodies to tubulointerstitial nephritis antigen in human anti-tubular basement membrane nephritis associated with membranous nephropathy. *Am J Med* 1992;93:691-8.
11. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-17.
12. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989;35:1257-70.
13. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:506-51.
14. Neilson EG. Mechanisms of disease: fibroblasts - a new look at an old problem. *Nat Rev Nephrol* 2006;2:101-7.
15. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003;112:1176-84.
16. Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am J Pathol* 2010; 176:85-97.
17. Porile JL, Bakris GL, Garella S. Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents: a review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy. *J Clin Pharmacol* 1990;30:468-75.
18. González E, Gutiérrez E, Galeano C et al. Early steroid treatment improves renal function recovery in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73:940-6.
19. 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.
20. Espejo B, Herrero JC, Torres A et al. Immunoallergic interstitial nephritis vs. cholesterol thromboembolism. Differentiating characteristics. *Nefrologia* 2003;23:125-30.
21. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978;65:756-65.
22. Ruffing KA, Hoppes P, Blend D et al. Eosinophils in urine revisited. *Clin Nephrol* 1994; 41:163-6.
23. Waanders F, van Timmeren MM, Stegeman CA et al. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol* 2010;220:7-16.
24. Tuwabara I, Mori K, Mukoyama M et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules and distal nephrons. *Kidney Int* 2009;75:285-94.
25. Sessa A, Meroni M, Battini G et al. Acute renal failure due to acute tubulointerstitial nephritis and uveitis: TINU syndrome. Case report and review of the literature. *J Nephrol* 2000;13:377-80.
26. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V et al. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670-6.
27. Yoneda K, Murata K, Katayama K et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related autoimmune disease. *Am J Kidney Dis* 2007;50:455-62.
28. Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L et al. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983;52:194-211.
29. Kida H, Abe T, Tomosugi N et al. Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1984;22:55-60.
30. Laberke HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis: correlation between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 1980;14:263-73.
31. Bhaumik SK, Kher V, Arora P et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1996;18:97-104.
32. Koselj M, Kveder R, Bren AF et al. Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1993;15:69-72.
33. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F et al. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005; 64:155-8.
34. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J et al. Mycophenolate Mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:718-22.

