

OPIS PRZYPADKU

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek u chorej przewlekle zażywającej furosemid

Tubulointerstitial nephritis revealed in patient
on long-term furosemide therapy

Anna Bekier-Żelawska, Jan Duława

STRESZCZENIE

W przedstawionej pracy omówiono przypadek cewkowo-śródmiąższowego zapalenia oraz wapnicy nerek u chorej długotrwale zażywającej diuretyk pętłowy (furosemid). Powikłania przewlekłej terapii furosemidem, prowadzące do zaburzeń gospodarki wapniowej, skutkują m.in. powstawaniem kamicy i wapnicy nerek. Leczeniem z wyboru, w uzasadnionych przypadkach, jest całkowite odstawienie leku moczopędnego.

SŁOWA KLUCZOWE

wapnica nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, furosemid.

ABSTRACT

This case study presents the problem of developing tubulointerstitial nephritis and nephrocalcinosis in a patient on long-term loop diuretic therapy (furosemide). Complications of prolonged furosemide abuse lead to calcium metabolism disorders and may also cause nephrolithiasis and nephrocalcinosis. First line treatment, in particular cases, seems to be cessation of furosemide intake.

KEY WORDS

nephrocalcinosis, tubulointerstitial nephritis, furosemide

Klinika Chorób Wewnętrznych
i Metabolicznych SUM w Katowicach

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Anna Bekier-Żelawska
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Metabolicznych SUM
40-635 Katowice,
ul. Ziołowa 45/47
tel. 032 359 83 00 fax. 032 252 35 93
e-mail: anecka@interia.pl

Ann.Acad.Med.Siles. 2009, 63, 6, 81-85
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

OPIS PRZYPADKU

33-letnia chora została skierowana do Kliniki w celu wyjaśnienia przyczyn narastającego osłabienia, wzmożonego pragnienia, trudności w oddawaniu moczu, obrzęków twarzy i podudzi. Przed przyjęciem na oddział chora była hospitalizowana w innym ośrodku z powodu uporczywych biegunek, z towarzyszącą niedokrwistością i ostrą niewydolnością nerek (kreatyninemia- przy przyjęciu: 3,15 mg/dl, przy wypisie: 1,75 mg/dl). Sześć lat wcześniej chora była hospitalizowana z powodu okresowo pojawiającej się dysurii, niedokrwistości, hipokalemii oraz zaburzeń rytmu wypróżnień. Wówczas, na podstawie całokształtu obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych, badań obrazowych i histopatologicznych rozpoznano przewlekłe nieswoiste zapalenie jelita grubego. Oprócz typowego leczenia dolegliwości podstawowych, po wyjściu ze szpitala, chora otrzymała również doraźnie furosemid, zalecony przez lekarza rodzinnego z powodu „zbyt małej ilości oddawanego moczu”.

Przy przyjęciu na tutejszy Oddział uwagę zwracała mała masa ciała (BMI-18), ciastowate obrzęki wokół kostek, obrzęk twarzy, ciśnienie tętnicze 90/60 mmHg, sucha skóra, miernie wykształcona tkanka podskórna oraz podsychające błony śluzowe. Chora zgłaszała utrzymujące się od kilku lat „trudności w oddawaniu moczu” - z tego powodu zażywała długotrwanie diuretyk pętlowy (furosemid). Pacjentka zauważyła stopniowe zmniejszenie masy ciała w ciągu roku mimo braku zaburzeń łaknienia. W wynikach badań laboratoryjnych uwagę zwracała niedokrwistość makrocytarna (tab.I), zmniejszone stężenie żelaza w surowicy, hipokalemia, hipokalcemia, nieznacznie zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy (tab.II) oraz zaburzenia profilu lipidowego (tab.III). Aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenie PTH w surowicy były prawidłowe. W badaniu ogólnym moczu nie stwierdzono odchyleń. W badaniu echokardiograficznym nie wykazano anatomicznych wad zastawek ani czynnościowych cech niewydolności krążenia. Frakcja wyrzutowa wynosiła 65%. Zawartość jonów wapnia, fosforu, sodu, potasu i magnezu w dobowej zbiórce moczu (800 ml/d) przedstawiono w tabeli IV. W wykonanym USG nerek uwidoczono zmniejszenie wymiarów prawej nerki

oraz obustronne poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego z towarzyszącym ścięciem i zatarciem mięszu części korowej. W badaniu histopatologicznym biopsji nerki stwierdzono limfocytarne nacieki zapalne śródmięszu oraz liczne zwapnienia rozproszone w mięszu i zajmujące światło cewek. Biorąc pod uwagę całokształt obrazu klinicznego oraz wyniki badań laboratoryjnych i wynik badania histopatologicznego u chorej rozpoznano wapnicę nerek spowodowaną najpewniej długotrwałym nadużywaniem furosemidu.

Tabela I. Morfologia krwi obwodowej

Table I. Full blood count results

Leukocyty	6,15 x10 ³ /ul	(4,0-10,0)
Erytrocyty	2,13x10 ³ /ul	(4,0-5,00)
Hemoglobina	7,00 g/dl	(12,0-16,0)
Hematokryt	20,8 %	(36,0-47,0)
MCV	97,7 fl	(80,0-94,0)
MCH	32,9 pg	(27,0-34,0)
MCHC	33,7 g/dl	(32,0-36,0)

Tabela II. Wyniki badań biochemicznych w surowicy

Table II. Serum biochemistry results

Fe	40 ug/dl	(50-150)
TIBC	300 ug/dl	(250-410)
Wit. B12	203,3 pg/ml	(160-970)
Na	142 mmol/l	(135-153)
K	2,7 mmol/l	(3,5- 5,3)
Ca	8,6 mg/dl	(8,8-10,8)
Ca zjon.	1,29 mmol/l	(1,1- 1,3)
Fosforany	3,9 mg/dl	(2,5- 5,0)
Białko	6,2 g/dl	(6,0- 8,0)
Kreatynina	1,3 mg/dl	(0,5- 0,95)
Glukoza	71 mg/dl	(75- 108)
Kwas moczowy	9,1 mg/dl	(2,5-6,0)
PTH	37,9 pg/ml	(12- 72)
pH	7,37	(7,35-7,45)

Tabela III. Lipidogram surowicy

Table III. Serum lipid profile

Cholesterol całkow.	224 mg/dl	(150-200)
Cholesterol HDL	40 mg/dl	
Cholesterol LDL	152 mg/dl	
Triglicerydy	160 mg/dl	

Tabela IV. Wydalanie elektrolitów w dobowej zbiórce moczu
Table IV. 24-hour urine collection results

Wapń	25 mg/d	(100,0- 321,0)
Fosfor	0,41 g/d	(0,50- 1,50)
Magnez	28 mg/d	(60,0- 210,0)
Sód	169 mmol/d	(30,0-300,0)
Potas	33 mmol/d	(35,0-80,0)

Po zastosowaniu diety bezsolnej, restrykcji płynowej i wyrównaniu niedoborów elektrolitowych, stopniowo uzyskano redukcję obrzęków, normalizację kreatyninemii i zwiększenie diurezy dobowej. Obserwowano również zwiększenie stężenia hemoglobiny z 7,00 g/dl do 10,00 g/dl.

OMÓWIENIE

W codziennej praktyce medycznej leki moczopędne odgrywają ważną rolę w leczeniu wielu stanów chorobowych. Ta heterogenna grupa leków różniąca się między sobą punktem uchwytu w obrębie nefronu znalazła zastosowanie głównie w nefrologii, kardiologii, neurologii i okulistyce. Obecnie stosuje się je przede wszystkim w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań, zespołu nerczycowego, ostrej i przewlekłej niewydolności nerek, niewydolności serca i niewyrównanej marskości wątroby. Furosemid, należący do grupy diuretyków pętlowych, poprzez swoje silne działanie moczopędne, znalazł powszechne zastosowanie w praktyce, co przyczyniło się do głębszego poznania efektów leczniczych jak i objawów ubocznych tego leku. Przewlekłe

stosowanie furosemidu prowadzi do uszkodzenia tkanki cewkowo-śródmiaższowej w przebiegu zmian degeneracyjnych nabłonka pętli Henlego, kanalików krętych oraz kanalików zbiorczych. Powikłania przewlekłej terapii furosemidem prowadzące do zaburzeń gospodarki wapniowej pod postacią hipokalcemii, hiperkalciurii skutkują m.in. powstaniem kamicy i wapnicy nerek [12,18]. Termin nefrokalcynoza (wapnica nerek) został po raz pierwszy użyty przez amerykańskiego lekarza endokrynologa Fuller Albright'a w 1934 roku, pierwotnie używany do opisu depozytów soli wapniowych odkładanych w mięszu nerek w pierwotnej nadczynności przytarczyc [1]. Później terminem tym określano stan, w którym dochodziło do odkładania się złogów wapnia w nerkach, uwarunkowany różnymi przyczynami. Z punktu widzenia anatomicznego wapnicę nerek można podzielić na (tab.V): a. typ korowy (najczęściej w przebiegu ostrej martwicy cewek nerkowych) b. typ rdzeniowy. Większość przyczyn wywołujących wapnicę nerek prowadzi również do kamicy nerkowej (nephrolithiasis), w której dochodzi do odkładania się złogów wapnia w drogach wyprowadzających moc (cewkach zbiorczych, kielichach nerkowych, moczowodach, pęcherzu moczowym) [12].

Pierwsze doniesienia o wapnicy nerek w przebiegu leczenia furosemidem, stosowanego u noworodków urodzonych przedwcześnie, opisano 1982 roku (Hufnagle i wsp.) [3]. Zauważono związek pomiędzy stosowaniem furosemidu a wzmożoną sekrecją wapnia z moczem, kamica i wapnicą nerek (złogi fosforanów i szczawianów wapnia) . Od tego cza-

Tabela V. Najczęstsze przyczyny wapnicy nerek
Table V. Common causes of cortical and medullary nephrocalcinosis

Nefrokalcynoza korowa	Nefrokalcynoza rdzeniowa
Ostra martwica cewek nerkowych	Nerka gąbczasta
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek	Nadczynność przytarczyc
Zespół Alporta	Nerkowa kwasica cewkowa
Przewlekła hiperkalcemia i/lub hiperkalciuria	Martwica brodawek nerkowych
Reakcja odrzucania przeszczepu nerek	Gruźlica nerek
Anemia sierpowatokrwinkowa (rzadko)	Hyperoksaluria
Niedobór witaminy B6 (rzadko)	Szpiczak mnogi

su opisano wiele przypadków nefrokalcynozy u noworodków i wcześniaków leczonych furosemidem [16, 20]. W roku 2001 Yoon-Goo Kim i wsp.[4] opisali przypadki wapnicy nerek w przebiegu długotrwałego nadużywania furosemidu u osób dorosłych. U 80% badanych pacjentów w badaniach obrazowych autorzy rozpoznawali nefrokalcynozę, potwierdzoną w 3 przypadkach biopsją nerki (w bioptacie stwierdzono ogniskowe zwapnienia z włóknieniem śródmiąższu i cewek nerkowych z towarzyszącym pogrubieniem ich błony podstawnej). We wnioskach sformułowano tezę, że wapnica nerek spowodowana była przewlekłym zażywaniem furosemidu w dużych dawkach (średnio 538 mg/d). Inni autorzy [5,6,19,22, 23] opisywali przypadki powikłań leczenia furosemidem pod postacią przewlekłego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek, zespołu Barttera, rzekomego zespołu Gitelmana.

Leczona przez nas chora oraz przypadki osób opisane w wymienionych publikacjach są przykładem powikłań chorobowych w przebiegu długotrwałej terapii furosemidem (blokada kotransportera Na/K/Cl w pętli Henlego cewki nefronu, nadmierne wydalanie jonów sodu, potasu i wapnia z moczem, wytrącanie się soli wapnia i uszkodzenie miąższu nerki prowadzące do nefrokalcynozy i kamicy nerkowej). Istotne znaczenie w powstawa-

niu wapnicy nerek odgrywa dawka leku i czas trwania terapii. Niecharakterystyczne objawy ogólne towarzyszące tej chorobie pod postacią osłabienia, polidypsji, obrzęków, wspólnie z obecną dycselektrolitemią stopniowo wycofują się po zaprzestaniu stosowania leku. Rolą lekarza jest nie tylko prawidłowe rozpoznanie tej jednostki chorobowej ale również(w uzasadnionych przypadkach) trwałe przekonanie pacjenta do odstawienia leku moczopędnego, które jest jedynym sposobem leczenia. Wnioskiem dla lekarza jest stwierdzenie, że każdy lek powinien być stosowany z wielką ostrożnością i ściśle według wskazań medycznych. Przedstawiony przez nas przypadek wpisuje się w toczoną współcześnie dyskusję na temat jatrogenii. Dla odpowiedzialnego lekarza wydaje się oczywiste, że każdy lek powinien być stosowany z wielką ostrożnością, ściśle według wskazań medycznych. Mylne wyobrażenia niektórych środowisk, spowodowane między innymi agresywnymi reklamami niektórych leków, powodują, że są one postrzegane jako sposób rozwiązania różnych problemów. Leki moczopędne traktowane są przez pewną grupę młodych kobiet jako sposób na rozwiązanie drobnych "niedoskonałości kosmetycznych". Podjęcie w takich przypadkach „leczenia” furosemidem bez konsultacji z lekarzem może powodować między innymi rozwój opisanych przez nas zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO:

- Albright F, Baird PC, Cope O, Bloomberg E. Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism. *Am J Med Sci.* 1934;187(1):49-65.
- Tykarski A, Manitius J. Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek Gdańsk 2006. Wydanie I.
- Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, et al. Renal calcifications: A complication of long-term furosemide therapy in pre-term infants. *Pediatrics* 1982 Sep; 70(3):360-3.
- Kim YG, Kim B, Kim MK, Chung SJ, Han HJ, Ryu JA, Lee YH i wsp. Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Dec;16(12):2303-9.
- Jennings M, Shortland JR, Maddocks JL. Interstitial nephritis associated with frusemide. *J R Soc Med.* 1986 Apr;79(4):239-40.
- Park CW, You HY, Kim YK, Chang YS, Shin YS, Hong CK, Kim YC, Bang BK. Chronic tubulointerstitial nephritis and distal renal tubular acidosis in a patient with frusemide abuse. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Apr;16(4):867-9.
- Pattaragarn A, Fox J, Alon US. Effect of the calcimimetic NPS R-467 on furosemide-induced nephrocalcinosis in the young rat. *Kidney International* (2004) 65, 1684-1689
- Pressler CA, Heinzinger J, Jeck N, Waldegger P, Pechmann U, Reinalter S, Konrad M i wsp. Late-onset manifestation of antenatal Bartter syndrome as a result of residual function of the mutated renal Na⁺-K⁺-2Cl⁻ co-transporter. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Aug;17(8):2136-42.
- Balogun RA, Adams ND, Palmisano J, et al. Focal segmental glomerulosclerosis, proteinuria and nephrocalcinosis associated with renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* Feb 2002;17(2):308-10.
- Saarela T, Lanning P, Koivisto M, Paavilainen T. Nephrocalcinosis in full-term infants receiving furosemide treatment for congestive heart failure: a study of the incidence and 2-year follow up. *Eur J Pediatr.* 1999 Aug;158(8):668-72.
- Solivetti FM, Paganelli C, Zoffoli M, Bacaro D, Quintigliano D, Nasrollah N. Nephrocalcinosis induced by long-term therapy with furosemide. *J Clin Ultrasound.* 1997 Nov-Dec;25(9):519-20.
- Alon US. Nephrocalcinosis. *Curr Opin Pediatr.* 1997 Apr;9(2):160-5. Review.
- Kugelman A, Durand M, Garg M. Pulmonary effect of inhaled furosemide in ventilated infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1997 Jan;99(1):71-5.
- Pope JC 4th, Trusler LA, Klein AM, Walsh WF, Yared A, Brock JW. The natural history of nephrocalcinosis in premature infants treated with loop diuretics. *3rd J Urol.* 1996 Aug;156(2 Pt 2):709-12.
- Alon US, Kaplan RA, Gratny LL, Nichols MA. Histological long-term outcome of furosemide-induced nephrocalcinosis in the young rat. *Pediatr Nephrol.* 1996 Apr;10(2):191-4.
- Alon US, Scagliotti D, Garola RE. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in infants with congestive heart failure treated with

furosemide. *J Pediatr.* 1994 Jul;125(1):149-51.

17. Kenney IJ, Aiken CG, Lenney W. Frusemide-induced nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Pediatr Radiol.* 1988;18(4):323-5.

18. Myracle MR, McGahan JP, Goetzman BW, Adelman RD. Ultrasound diagnosis of renal calcification in infants on chronic furosemide therapy. *J Clin Ultrasound.* 1986 May;14(4):281-7.

19. Tajiri J, Nakayama M, Sato T, Isozaki S, Uchino K. Pseudo-Bartter's syndrome due

to furosemide abuse: report of a case and an analytical review of Japanese literature. *Jpn J Med.* 1981 Jul;20(3):216-21.

20. Lin MT, Tsau YK, Tsai WY, Tsai WS, Lu FL, Hsiao PH, Chen CH. Nephrocalcinosis in childhood. *Acta Paediatr Taiwan.* 1999 Jan-Feb;40(1):27-30.

21. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, van den Heuvel LP, Jeck N, Vargas-Poussou R, Lakings A I wsp. Mutations in the chloride channel gene *CLCNKB* as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Aug;11(8):1449-59

22. Karolina Kędzierska, Kazimierz Ciechanowski, Maria Pietrzak-Nowacka. Pseudo-Gitelman's syndrome as a consequence of loop diuretics abuse. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2001, 105(6), s.501-504

23. Kurschat C, Heering P, Grabensee B. Gitelman's syndrome: an important differential diagnosis of hypokalemia *Dtsch Med Wochenschr.* 2003 May 30;128(22):1225-8.