



# AKUTNI INTERSTICIJSKI NEFRITIS I EVANSOV SINDROM UZROKOVANI IBUPROFENOM - PRIKAZ SLUČAJA

Maja Mačković<sup>1</sup>, Gordan Dorčić<sup>2</sup>, Nikolina Marić<sup>1</sup>, Ines Bosnić Kovačić<sup>2</sup>

1. Odjel za intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Republika Hrvatska
2. Odjel za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Republika Hrvatska

## UVOD

Akutna bubrežna ozljeda (ABO) čest je nalaz u hospitaliziranih bolesnika, osobito u jedinicama intenzivnog liječenja. Procjenjuje se da je više od polovice pacijenata podložno razvoju ABO što nosi značajan rizik kratkoročnog i dugoročnog morbiditeta i mortaliteta. Većina slučajeva ABO u hospitaliziranih bolesnika prerrenalne je etiologije, a u kritično bolesnih sepsa je uzrok u gotovo 50% slučajeva. Smatra se da akutni intersticijski nefritis (AIN) pridonosi ABO s čak 20% slučajeva i utvrđeno se u prosječno 13,5% biopsija bubrega izvedenih u akutnom zatajenju. Najčešći uzroci AIN-a u razvijenim zemljama su lijekovi (antibiotici, nesteroidni protuupalni lijekovi i IPP), a zatim slijede autoimune bolesti i infekcije.

U ovom radu prikazat ćemo slučaj akutne ozljede bubrega koji klinički oponaša trombotsku mikroangopatiju (TMA), a učinjenom biopsijom bubrega dijagnosticira se akutni intersticijski nefritis praćen Evansovim sindromom (autoimuna hemolitička anemija i imunotrombocitopenija) uzrokovan ibuprofenom i s potpunim oporavkom po provedenom liječenju.

## PRIKAZ SLUČAJA

68-godišnja bolesnica prezentirala se u hitnom prijemu mučninom i povraćanjem, febrilitetom (38,9°C) i grčevitim bolovima u abdomenu. Do tada je bolovala od arterijske hipertenzije, a prije 2 godine je liječena tuberkulostaticima zbog *Mycobacterium avium* pozitivne intersticijske bolesti pluća. Nije uzimala kroničnu terapiju, povremeno paracetamol i ibuprofen, dosada bez alergija na lijekove.

Pri pregledu u statusu je bila prisvjesna, ali psihomotorno usporena, blijeda, ikterična, tahipnoična (RF 22/min), afebrilna, normotenzivna (110/57 mmHg), pulsa 80/min. Auskultacijom su bile prisutne fine krepitacije obostrano, bez šuma na srcu, bezbolnog abdomena i bez perifernih edema ili kožnog osipa.

Inicijalna laboratorijska obrada: Hb 111 g/L; Leu 21,8 x 10<sup>9</sup>/L; Trc 84 x 10<sup>9</sup>/L; eozinofila 0%; urea 15,5 mmol/L; kreatinin 188 mcmmol/l; ukupni bilirubin 133,4 mcmmol/l; LDH 2900 U/l, haptoglobin 0,15 g/l, Na 135 mmol/l, K 4,8 mmol/l, pH 7,39, serumski bikarbonati 18 mmol, CRP 63,3 mg/L. Urin: proteini +1, krv +1 s 33 eritrocita u polju, negativni leukociti; bez odljeva (uzorak dobiven urinarnom kateterizacijom). Ultrazvukom abdomena isključena je opstruktivna uropatija, a bubrezi su bili normalne veličine i oblika.

Zbog rapidnog pogoršanja kliničkog stanja koje je pratilo oligurično akutno zatajenje bubrega, hemolitičke anemije i trombocitopenije zaprimljena je u JIL. Posumnjalo se na trombotsku mikroangiopatiju te je započeta hitna terapijska izmjena plazme (TPE) sa svježe smrznutom plazmom. Prije prvog TPE postupka uzet je uzorak krvi za određivanje razine ADAMTS 13. Budući da se pratio progresivni porast serumskog kreatinina i brzo napredovanje od AKIN stadija 2 do AKIN stadija 3 (vršna razina serumskog kreatinina od 636 mcmmol/l) popraćeno neadekvatnom kontrolom volumena zbog anurije, započeta je akutna intermitentna hemodijaliza od 2. dana boravka.

Ekstenzivna imunološka obrada (osim sniženog C3 i C4) kao i serologija na hepatitise i HIV pristiže uredna. Isključena je reaktivacija TBC, a sva mikrobiološka obrada pristiže bez izolata. Obzirom da su uzorci za određivanje autoantitijela na eritrocite i trombocite izuzeti po već započetim TPE, pristiže pozitivan samo direktni Coombs test. Razine ADAMTS 13 bile su unutar referentnog raspona što je isključivalo trombotičku trombocitopenijsku purpuru, a klinička slika je mogla odgovarati atipičnom hemolitičko-uremijskom sindromu.

Sedmog dana učinjena je biopsija bubrega bez postproceduralnih komplikacija. Biopsijom bubrega nije se utvrdilo glomerularnih lezija, ali 55% intersticija pokazalo je znakove akutne upale s obilnim infiltratom mononuklearnih stanica i eozinofila. Prisutni su bili i znakovi tubularnog edema i tubulitisa s mnogo intratubularnih odljeva, a bez intersticijske fibroze ili tubularne atrofije. IF bojenje bilo je negativno za IgA, IgG, IgM, kapa i lambda lake lance, C1q, C3 u glomerulima, intersticiju i krvnim žilama. Zbog eozinofilije i intersticijskih infiltrata zaključeno je da se vjerojatno radilo o akutnom intersticijskom nefritisu kao reakciji preosjetljivosti.

Ponovnom detaljnom (hetero)anamnezom doznaje se da je bolesnica uzimala ibuprofen u posljednjih nekoliko mjeseci zbog lokomotornih tegoba. Ordinirana je pulsna doza metilprednizolona tijekom 3 dana, a potom peroralni prednizon u dozi 1 mg/kg/dan s postupnom deeskalacijom tijekom 6 tjedana.

Pri otpustu iz bolnice kreatinin u serumu iznosio je 94 mcmmol/l, a kasnije tijekom praćenja njezina se bubrežna funkcija nastavila poboljšavati. Nije bilo laboratorijskih znakova hemolize, a broj trombocita vratio se na normalne vrijednosti (190x10<sup>9</sup>/L).

Dvije godine nakon incidenta u praćenju bolesnica još uvijek ima uredne razine kreatinina u serumu i urednu kompletnu krvnu sliku.

## RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Udružene prezentacije AIN-a i autoimune hemolitičke anemije i trombocitopenije (Evans sindrom) izazvane lijekovima, u ovom slučaju ibuprofenom, su rijetke. Terapijske opcije za oba stanja uključuju eliminiranje antigena (TPE) i primjenu steroida. Naša bolesnica je na obje terapije imala dobar klinički odgovor. Neželjena reakcija na lijek pripisana je ibuprofenu temeljem Naranjo kriterija (6 bodova), isključenja drugih uzroka te PHD nalaza biopsije bubrega. Prema našem saznanju, ovo je prvi slučaj kombiniranog AIN-a i Evansovog sindroma izazvanog ibuprofenom. U ovom slučaju, konačna dijagnoza ne bi se mogla postaviti bez biopsije bubrega, zlatnog standarda za mnoge bubrežne i sistemske bolesti. Naposljetku još jednom je potvrđeno da često korišteni 'over the counter' lijekovi mogu imati ozbiljne nuspojave.

### REFERENCE

- Hoste, E.A.J., Bagshaw, S.M., Bellomo, R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 41, 1411–1423
- Raghavan R, Eknayan G. Acute interstitial nephritis - a reappraisal and update. *Clin Nephrol*. 2014 Sep;82(3):149-62.
- Uchino S et al.; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005 Aug 17;294(7):813-8.
- Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2014
- Barbaryan A, Iyinagoro C, Nwankwo N, Ali AM, Saba R, Kwatra SG, Hussain N, Uzoka CC, Prueksaritanond S, Mirrahimov AE. Ibuprofen induced hemolytic anemia. *Case Rep Hematol*. 2013;2013:142865.