

Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek w przebiegu zatrucia grzybami – prezentacja przypadku klinicznego

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenia nerek (CŚZN) to grupa schorzeń, w przebiegu których po zadziałaniu określonego czynnika uszkodzającego, wczesne zmiany morfologiczne lokalizują się jedynie w obrębie cewek nerkowych i w tkance śródmiąższowej. Za najważniejszą przyczynę zapalenia, nie związanego z zakażeniem, uważa się reakcję nadwrażliwości na leki (ok. 70% przypadków OCŚZN potwierdzonego w biopsji nerki). Zatrucia grzybami zawierającymi związki nefrotoksyczne (orelanina obecna w zasłonaku rudym, amanityna w muchomorze sromotnikowym itd.) nie występują często, ale z uwagi na dramatyczny przebieg i brak swoistej odtrutki wymagają uwagi. W pracy przedstawiono przypadek chorej z ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek potwierdzonym badaniem biopsyjnym, spowodowanym zatruciem grzybami z rodziny borowikowatych, do którego doszło podczas pobytu w USA. Wdrożenie leczenia glikokortykosteroidami może zmniejszać ryzyko rozwoju niewydolności nerek w OCŚZN o etiologii toksycznej, tak też stało się w przypadku przedstawionej chorej. Zastosowane leczenie przyniosło bardzo dużą poprawę funkcji nerek, a brak pełnej remisji był najpewniej konsekwencją zbyt późnego rozpoczęcia terapii GKS.

(NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, 129-131)

Acute tubulo-interstitial nephritis in mushroom poisoning - clinical case presentation

The tubulo-interstitial nephritis (T-IM) is a group of diseases in which after the activation of a specific damaging factor, early morphological changes are located only within the renal tubules and in the interstitial tissue. The most important cause of inflammation, not related to infection, is the hypersensitivity reaction to drugs (about 70% of cases of (T-IM) confirmed by kidney biopsy). The poisoning of fungi containing nephrotoxic compounds (orellanine found in some Cortinarius species, amatoxins in *Amanita phalloides*, etc.) is not common, but due to the dramatic course and lack of a specific antidote need attention. The paper presents the case of a patient with acute tubulointerstitial nephritis confirmed by biopsy, caused by poisoning of fungi from the family *Boletus*, which occurred during his stay in the USA. Implementation of glucocorticosteroid treatment may reduce the risk of developing renal failure in (T-IM) with toxic aetiology, which is also the case in the case of the patient. The applied treatment resulted in a very large improvement in kidney function, and the lack of complete remission was most likely a consequence of the late start of GKS therapy.

(NEPROL. DIAL. POL. 2019, 23, 129-131)

Wstęp

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenia nerek (CŚZN) to grupa schorzeń, w przebiegu których po zadziałaniu określonego czynnika uszkodzającego, wczesne zmiany morfologiczne lokalizują się jedynie w obrębie cewek nerkowych i w tkance śródmiąższowej. Według definicji w postaciach pierwotnych wyjściowo nie występują odchylenia w obrębie kłębuszków nerkowych i naczyń. Powszechnie stosowany podział obejmuje ostre i przewlekłe CŚZN, które istotnie różnią się przebiegiem klinicznym oraz rokowaniem. Szacuje się, iż ostre niebakteryjne CŚZN odpowiada za 10-15% przypadków ostrego uszkodzenia nerek (AKI), 15-25% przypadków przewlekłej choroby nerek (PChN) oraz

stanowi około 15-27% rozpoznań stawianych w biopsji nerki wykonywanej z powodu klinicznych cech ostrej niewydolności narządu [1,2] Za najważniejszą przyczynę zapalenia, nie związanego z zakażeniem, uważa się reakcję nadwrażliwości na leki (ok. 70% przypadków OCŚZN potwierdzonego w biopsji nerki). Choć u predysponowanego chorego każda substancja może wywołać uszkodzenie tkanki śródmiąższowej i cewek to jednak najczęściej powodują je antybiotyki, szczególnie beta-laktamowe oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Wśród innych przyczyn wymienia się choroby autoimmunologiczne takie jak toczeń rumieniowaty układowy, chorobę Sjogrena, sarkoidozę czy reakcje immunologiczne na antygeny drob-

Magdalena MOSAKOWSKA¹
Małgorzata WRZOSEK¹
Piotr WESOŁOWSKI²
Aleksandra RYMARZ¹
Stanisław NIEMCZYK¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

²Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Nefrologicznym Szpitala Praskiego w Warszawie
Ordynator:
Dr n. med. Piotr Wesolowski

Key words:

- ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
- zatrucie grzybami
- orellanine

Słowa kluczowe:

- acute tubulo-interstitial nephritis
- mushroom poisoning
- orellanine

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 12.06.2019
Zaakceptowano: 23.07.2019

Adres do korespondencji:

Magdalena Mosakowska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel.: 22 261 816 811, fax: 22 261 816 811
e-mail: mmosakowska@wim.mil.pl

noustrojów. U 10-20% chorych nie udaje się zidentyfikować przyczyny, wśród nich znajdują się przypadki z obecnością przeciwciał anti-TBM, czy chorzy z zespołem nerkowo ocznym [1,2]. Nieznana jest częstość występowania OCŚZN wywołanego innymi toksynami zawartymi w pokarmach, suplementach diety czy ziołach. Zatrucia grzybami zawierającymi związki nefrotoksyczne (orelanina obecna w zasłonaku rudym, amanityna w muchomorze sromotnikowym itd.) nie występują często, ale z uwagi na dramatyczny przebieg i brak swoistej odtrutki wymagają uwagi [3-5]. W pracy przedstawiono przypadek chorej z ostrym cewkowo-śródmiaższowym zapaleniem nerek spowodowanym zatruciem grzybami o nieokreślonym gatunku.

Opis przypadku:

61-letnia kobieta dotychczas nieleczona z powodu chorób przewlekłych przyjęta została do Kliniki Nefrologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie celem dalszej diagnostyki i leczenia niewydolności nerek obserwowanej od około 6 tygodni. Przed zachorowaniem, podczas pobytu w USA chora spożyła zebrane przez siebie grzyby, w relacji pacjentki był to gatunek z rodziny borowikowatych, na podstawie uzyskanych zdjęć nie udało się jednak określić dokładnej nazwy (Ryc. 1). W krótkim czasie od spożycia wystąpiło pogorszenie samopoczucia, brak apetytu, wzmożone pragnienie, uczucie suchości ustach, bóle brzucha, nudności, bez wymiotów, samo ograniczająca się biegunka o łagodnym przebiegu, bez towarzyszących stanów gorączkowych. Dolegliwości bólowe szybko zlokalizowały się w prawej okolicy lędźwiowej, z promieniowaniem do prawej połowy brzucha i utrzymywały się na istotnym poziomie przez kolejnych kilka tygodni. Dodatkowo obserwowano wysokie wartości ciśnienia tętniczego oraz niewielkie obrzęki kończyn dolnych. Chora nie zauważyła spadku diurezy dobowej, negowała dolegliwości dyzuryczne. Po ok. 2-3 tygodniach



Rycina 1
Grzyby trujące z rodziny borowikowatych.
The poisonous fungi from *Boletus* family.

złego samopoczucia zgłosiła się do szpitala w USA. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono ostre uszkodzenie nerek, stężenie kreatyniny wynosiło 6,91 mg/dl, GFR 6,4 ml/min/1,73m², mocznika 156,4 mg/dl. Wynik badania ogólnego moczu nie był dołączony do dokumentacji (Tab. I). W morfologii krwi obwodowej obserwowano prawidłowe stężenie hemoglobiny 13,8 g/dl, bez wzrostu leukocytozy, bez odchyłań w rozmazie krwinek białych, zarówno ilość jak i odsetek procentowy eozynofili był niepodwyższony. Wykładniki stanu zapalnego również znajdowały się w granicach normy. Poza hipokaliemią (3,2 mmol/l), nie stwierdzono istotnych odchyłań w dodatkowych badaniach biochemicznych: stężenia wapnia całkowitego, albuminy i białka we krwi były prawidłowe. Przeprowadzona analiza czynności wątroby, kolejnego narządu szczególnie narażonego przy zatruciach grzybami nie wykazała cech uszkodzenia: aminotransferazy, fosfataza alkaliczna, bilirubina nie były podwyższone. W badaniu USG wymiary nerek były prawidłowe (nerka prawa 11,5 cm, nerka lewa 12 cm), uwagę zwracało jednak obustronne zwiększenie echogeniczności warstwy korowej. Z uwagi na brak wskazań do pilnego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, podczas pobytu

za granicą wdrożono leczenie objawowe, zalecono metoprolol 2 x 25 mg oraz furosemid 1 x 40 mg. Po powrocie do Polski chora natychmiast zgłosiła się do szpitala. Przy przyjęciu do Kliniki, po około 6 tygodniach od wystąpienia pierwszych dolegliwości chora była w stanie ogólnym dobrym, poza utrzymującym się bólem w okolicy lędźwiowej prawej i prawego brzucha negowała dolegliwości, ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane, diureza zachowana, nie stwierdzono obrzęków obwodowych. W badaniu przedmiotowym brzuch był palpacyjnie niebolesny, objaw Goldflama obustronnie nieobecny. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono brak istotnej poprawy w zakresie wydolności nerek: kreatynina 6,1 mg/dl, GFR 7,4 ml/min/1,73m², mocznik 119 mg/dl. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono niski ciężar właściwy, obecność białka 10 mg/dl, glukozurii 50 mg/dl, w osadzie moczu leukocyty 2-3 wpw, bez krwinkomoczu. Nie wykazano obecności eocynofili. Białkomocz dobowy wynosił 758 mg. W badaniach dodatkowych obserwowano dalsze konsekwencje utrzymującej się niewydolności nerek: wzrost stężenia fosforu do 6,4 mg/dl, stężenie parathormonu 93,5 pg/ml, w morfologii krwi obwodowej niedokrwistość normocytarna z Hb 9,1 g/dl. Nie-

Tabela I

Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych.

Results of basic laboratory tests.

	2-3 tygodnie od zatrucia	6 tygodni od zatrucia	6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia
WBC (tyś/ μ l)	8,1	7,5	8,0
RBC (mln/ μ l)	4,96	3,27	4,27
Hb (g/dl)	13,8	9,1	11,7
PLT (tyś/ μ l)	296	230	260
Kreatynina (mg/dl)	6,91	6,1	1,9
GFR (ml/min/1,73m ²)	6,4	7,4	28,5
Mocznik (mg/dl)	156,4	119	54
Sód (mmol/l)	138	141	139
Potas (mmol/l)	3,2	4,6	4,5
Wapń całk. (mg/dl)	9,9	9,9	9,4
Fosfor (mg/dl)	-	6,4	4,5

zależnie od wywiadu chorobowego, który silnie wskazywał na zatrucie grzybami jako przyczynę uszkodzenia nerek, przeprowadzono szeroką diagnostykę różnicową, nie stwierdzając dodatkowych nieprawidłowości. Badania w kierunku zakażeń wirusami HBV, HCV, HIV były ujemne, przeciwciała ANA, dsDNA, ANCA nieobecne, składowe dopełniacza C3, C4 były w normie, w immunofiksacji białek moczu i surowicy nie wykryto białka monoklonalnego, nie wykazano również istotnych odchyłań w zakresie stężeń oraz stosunku łańcuchów lekkich immunoglobulin. W badaniu USG doppler naczyń nerkowych wykluczono obecność istotnego zwężenia tętnic nerkowych. Z uwagi na brak samoistnej poprawy funkcji nerek w okresie przynajmniej 6 tygodni obserwacji oraz niepewny charakter zatrucia po spożyciu grzybów o nieznanym gatunku zdecydowano o wykonaniu diagnostycznej biopsji nerki. W oczekiwaniu na wynik oceny morfologicznej rozpoczęto leczenie glikokortykosteroidami, chora otrzymała metyloprednizolon 500 mg iv przez trzy kolejne dni, następnie prednizon 30 mg/dobę (0,5 mg/kg masy ciała), kontynuowano leczenie objawowe metoprololem oraz furosemidem 1 x 1 tabl. Z powodu pogłębiającej się niedokrwistości zastosowano leczenie w programie lekowym erytropoetyną. W wyniku badania biopsji nerki potwierdzono obecność aktywnej nefropatii śródmiąższowo-cewkowej pod postacią zapalenia śródmiąższu oraz uszkodzenia nabłonka cewkowego. Zmianom czynnym towarzyszyły już istotne cechy włóknienia zrębu, rozległy zanik cewek oraz wczesna faza twardnienia badanych kłębuszków najpewniej wtórna do choroby śródmiąższowej. Chora została przekazana pod opiekę Poradni Nefrologicznej, kontynuowano leczenie glikokortykosteroidami, stopniowo redukując dawkę. Uzyskano szybką redukcję wykładników retencji azotowej, po miesiącu stężenie kreatyniny wynosiło 3,0 mg/dl, GFR 17 ml/min/1,73m², po pół roku kreatynina 1,9 mg/dl, GFR 28,5 ml/min/1,73m² (Tab. I). Zakończono leczenie prednizonem po około 6 miesięcznej terapii. Chora kontynuuje opiekę w Poradni, neguje dolegliwości, nie stwierdza się istotnych odchyłań w badaniu przedmiotowym, wyniki badań laboratoryjnych pozostają na stabilnym poziomie (kreatynina 1,5 mg/dl, GFR 37 ml/min/1,73m²) nie wymaga leczenia erytropoetyną (Hb 12,6 g/dl, Ht 39%).

Dyskusja

Grzyby są istotnym składnikiem diety w populacji polskiej, przyzwyczajenia i przeświadczenie o dobrej znajomości gatunków jadalnych skłaniają do spożywania samodzielnie zbieranych nawet w odległych rejonach świata. Konsekwencje bywają jednak bardzo poważne. W zatruciu muchomorem sromotnikowym, dominują objawy ciężkiego, ostrego uszkodzenia wątroby oraz nerek, a ryzyko zgonu jest bardzo wysokie [3,4].

Niektóre gatunki z rodziny *Cortinari* species, do których zaliczany jest między innymi zasłonak rudy powodują ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, bez towarzyszącego uszkodzenia wątroby

[5-7]. Jedne z pierwszych opisów zatruc pochodzą z Polski z 1957 r. [7]. Gatunek ten zawiera orelaninę, która ulega kumulacji w nerkach, jej utlenianie prowadzi do powstawania wolnych rodników tlenowych, wyczerpania zapasów glutationu, pogłębienia stresu oksydacyjnego, dodatkowo toksyna ta hamuje syntezę ATP, białek, RNA, DNA w komórkach cewek nerkowych prowadząc do ich uszkodzenia [6,8,9]. Objawy kliniczne pojawiają się od 2-30 dni od zatrucia, szybko postępującej niewydolności nerek mogą towarzyszyć dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz objawy neurologiczne [10]. W badaniach morfologicznych biopsji nerki dominują cechy ciężkiego zapalenia śródmiąższowego, bez zmian w obrębie kłębuszków nerkowych czy naczyń, z tendencją do szybkiego postępu zmian nieodwracalnych (zaniku cewek i włóknienia) [6,7].

Ostra niewydolność nerek rozwija się u 30-75% chorych, połowa spośród pacjentów wymagających hemodializ we wczesnej fazie choroby ma w dalszej obserwacji przewlekłą niewydolność nerek w różnych stadiach zaawansowania, jedynie 30% po zatruciu odzyskuje pełną wydolność nerek [6,8].

Nie dysponujemy wynikami badań randomizowanych pozwalających na ustalenie standardów postępowania w leczeniu OCŚZN w przebiegu zatruc grzybami. Z uwagi na dużą rolę stresu oksydacyjnego i zużycie zapasów glutationu w zatruciu amanityną czy orelaniną próbuje się stosować N-acetylocysteinę w dawkach analogicznych do podawanych w zatruciach paracetamolem. Doniesienia z analiz przypadków klinicznych wskazywały na korzyści z takiego postępowania [6,11]. Uważa się również, iż z w związku z dużą aktywnością zapalenia w śródmiąższu nerki wczesne rozpoczęcie leczenia glikokortykosteroidami może zmniejszać ryzyko trwałych uszkodzeń i rozwoju niewydolności nerek, choć istnieją rozbieżne opinie badaczy [6,7,9,11].

Przebieg choroby u naszej pacjentki miał wiele cech typowych dla zatrucia zasłonakiem rudym, objawy żołądkowo-jelitowe, suchość ustach, wzmożone pragnienie, ból brzucha i w okolicy łędźwiowej, morfologiczne i kliniczne cechy rozległego uszkodzenia cewek nerkowych, brak toksycznego uszkodzenia wątroby. Wygląd spożytych grzybów nie był jednak typowy dla zasłonaka rudego, który charakteryzuje się obecnością dość rzadkich, grubych blaszek. W relacji chorej spożywała ona grzyby z rodziny borowikowatych o hymenoforze rurkowym (Ryc. 1). W piśmiennictwie opisuje się podobieństwa i możliwość pomylenia niektórych gatunków borowika z rodziną zasłonaków, wydaje się, że przyczyną zachorowania naszej chorej było więc narażenie na orelaninę [8]. Kobieta jadała grzyby przez całe życie, zbierała je regularnie, mało prawdopodobna jest więc reakcja nadwrażliwości, nie stosowała też przed zachorowaniem żadnych leków, co wyklucza wpływ substancji dodatkowych. W toku szerokiej diagnostyki różnicowej nie wykryto innej choroby dodatkowej.

W przebiegu ostrego CŚZN kluczowa dla procesu zdrowienia jest jak najszybsza eliminacja czynnika uszkodzającego. Konsekwencją przebytego ostrego CŚZN u około 40% chorych jest jednak przewlekła choroba nerek w różnych stadiach zaawansowania, a 5-10% chorych wymaga leczenia nerkozastępczego. Uważa się, że poza szerokorozumianym leczeniem objawowym, wczesne (do 7 dni od rozpoznania) rozpoczęcie leczenia glikokortykosteroidami może istotnie zmniejszyć ryzyko trwałych uszkodzeń [2]. W przypadku naszej chorej leczenie, z powodu zachorowania zagranicą, było opóźnione o kilka tygodni, co zmniejszało szanse na powodzenie. Za wdrożeniem GKS przemawiał brak samoistnej poprawy klinicznej i utrzymujący się w biopsji nerki wykonanej po 6 tygodniach od zatrucia nasilony naciek zapalny w śródmiąższu. Obserwowany szybki wzrost filtracji kłębuszkowej u naszej chorej w krótkim czasie od wdrożenia leczenia GKS sugeruje, iż nawet opóźniona interwencja może ograniczyć zasięg nieodwracalnych zmian w nerkach w przebiegu OCŚZN i tym samym zmniejszyć ryzyko schyłkowej niewydolności nerek.

Podsumowanie:

W ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniu nerek o etiologii toksycznej wczesne wdrożenie leczenia glikokortykosteroidami może zmniejszać ryzyko trwałych uszkodzeń prowadzących do niewydolności nerek.

Piśmiennictwo

1. **Myśliwiec M:** Nefrologia. Wielka Interna. Wydanie II. Medical Tribune. Warszawa 2017.
2. **Praga M, González E:** Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 77: 956-961.
3. **Kang E, Cheong KY, Lee MJ, Kim S, Shin GT. et al:** Severe but reversible acute kidney injury resulting from Amanita punctata poisoning. *Kidney Res Clin Pract.* 2015; 34: 233-236.
4. **West PL, Lindgren J, Horowitz BZ:** *Amanita smithiana* mushroom ingestion: A case of delayed renal failure and literature review. *J Med Toxicol.* 2009; 5: 32-38.
5. **Danel VC, Saviuc PF, Garon D:** Main features of *Cortinarius* spp. poisoning: a literature review. *Toxicol.* 2001; 39: 1053-1060.
6. **Kerschbaum J, Mayer G, Maurer A:** High-dose antioxidant therapy and steroids might improve the outcome of acute renal failure from intoxication by *Cortinarius rubellus*: report of two cases. *Clin Kidney J.* 2012; 5: 576-578.
7. **Grzymala S:** Erfahrungen mit Dermocybe orellana in Pollen: B. Massenvergiftung durch den Orange-fuchsigigen Hautkopf. *Z Pilzkd.* 1957; 23: 139-142.
8. **Graeme KA:** Mycetism: a review of the recent literature. *J Med Toxicol.* 2014; 10: 173-189.
9. **Esposito P, La Porta E, Calatroni M, Bianzina S, Libetta C. et al:** Renal involvement in mushroom poisoning: The case of *Orellanus* syndrome. *Hemodial Int.* 2015; 19: E1-5.
10. **Frantzeskaki F, Theodorakopoulou M, Mavrou I, Armaganidis A:** Acute renal failure and neurological manifestations following ingestion of wild mushrooms. *Indian J Nephrol.* 2009; 19: 175-177.
11. **Kilner RG, D'Souza RJ, Oliveira DB:** Acute renal failure from intoxication by *Cortinarius orellanus*: recovery using antioxidant therapy and steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 2779-2780.