

Kazuistika: Postižení ledvin u pacientky s Crohnovou chorobou

Olga Snížková¹, Eva Jančová², Eva Honsová¹

¹ AeskuLab Patologie k. s. Praha

² Klinika nefrologie VFN, Praha

SOUHRN

Idiopatické střevní záněty (IBD) představují skupinu chronických relabujících střevních zánětlivých procesů zastoupených především ulcerózní kolitidou (UC) a Crohnovou chorobou (CD). Až polovina případů IBD je provázena extraintestinálními komplikacemi. Postižení ledvin, které se může objevit samostatně nebo spolu s dalšími komplikacemi, bylo popsáno u pacientů s UC i s CD. Mezi nejčastější renální postižení patří nefrolitiáza, tubulointerstiální nefritida, různé druhy glomerulonefritid a AA amyloidóza. Prezentujeme případ neobvyklé formy renálního postižení u mladé pacientky s těžkou kolickou formou Crohnovy choroby na terapii rekombinantními monoklonálními protilátkami.

Klíčová slova: Idiopatické záněty střev – Crohnova choroba – glomerulonefritida – biopsie ledvin

Renal involvement of a patient with Crohn's disease: A case report

SUMMARY

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic relapsing intestinal inflammatory processes primarily represented by ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Nearly half of IBD cases are followed by extraintestinal complications and renal involvement can occur independently or along with other complications and are described with the patients suffering from UC or CD. Most frequent renal involvement is nephrolithiasis, tubulointerstitial nephritis, different kinds of glomerulonephritis and AA amyloidosis. We are presenting an unusual form of renal involvement of a young female patient with a severe form of Crohn's disease treated with recombinant monoclonal antibodies.

Keywords: Inflammatory bowel disease – Crohn's disease – glomerulonephritis – kidney biopsy

Cesk Patol 2021; 57(2): 109–112

Idiopatické záněty střev (IBD) jsou chronická relabující zá-
nětlivá onemocnění zahrnující především ulcerózní kolitidu
(UC) a Crohnovu chorobu (CD). Až polovina nemocných s IBD
vyvine extraintestinální komplikace, které mohou postihovat
prakticky jakýkoli orgán (1,2). Mezi nejčastěji postižené loka-
lity patří klouby, kůže a hepatobiliární systém. Důvod, proč
někteří pacienti tyto komplikace vyvinou, zůstává neznámý.
Existují různé teorie, které předpokládají alterovanou imunit-
ní odpověď při systémovém zánětu ovlivněnou genetickými
faktory.

Postižení ledvin je uváděno u téměř čtvrtiny pacientů. Mezi
nejčastější onemocnění patří nefrolitiáza při enterálně podmí-
něné hyperoxalurii. Vytvořené kaménky v močových cestách
jsou současně predispozicí pro pyelonefritidu. Mezi další re-
nální onemocnění doprovázející IBD lze řadit toxické postižení
intersticia (tubulointerstiální nefritida při léčbě 5-aminosalicy-
lovou kyselinou nebo při opakované léčbě hnisavých kom-
plikací antibiotiky), IgA glomerulonefritidu (IgA GN) a také
amyloidózu doprovázející chronická zánětlivá onemocnění
(AA amyloidóza) (3,4).

Prezentujeme případ méně běžné renální komplikace u mla-
dé pacientky s Crohnovou chorobou.

✉ Adresa pro korespondenci:

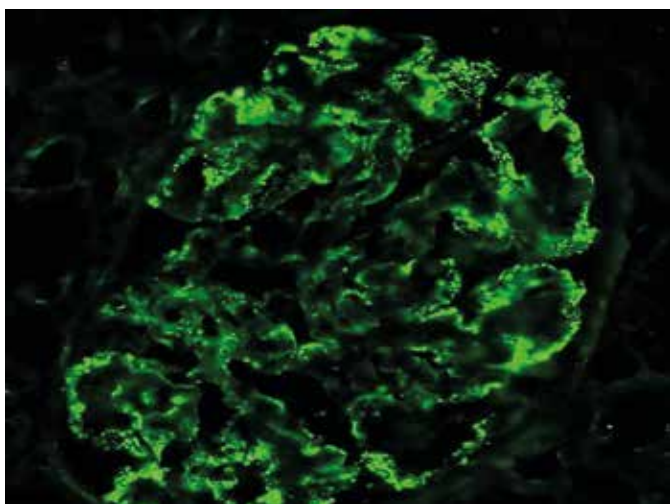
MUDr. Olga Snížková
AeskuLab Patologie k. s. Praha
Evropská 2589/33b, 160 00 Praha 6
Email: snizkova.olga@aeskulab.cz

POPIS PŘÍPADU

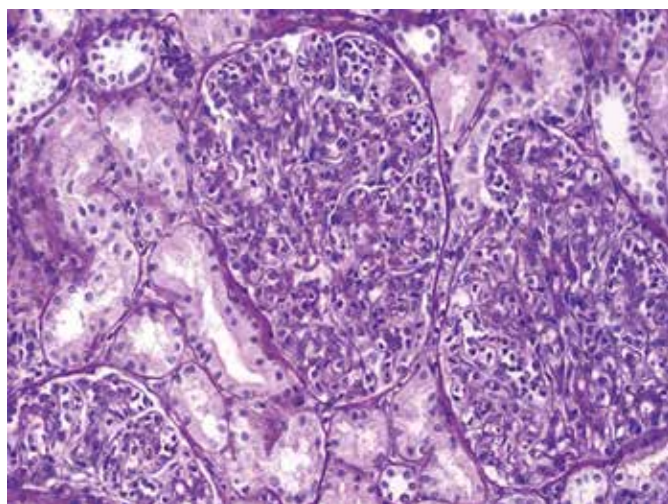
Mladé 30leté ženě byla ve 23 letech diagnostikovaná Crohno-
va choroba. Onemocnění mělo komplikovaný průběh a bylo
klasifikováno jako těžká kolická forma; pacientka byla indiko-
vaná k léčbě rekombinantními monoklonálními protilátkami
proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF- α) v obvyklém
dávkování. V následujících 7 letech prodělala několik epizod
uroinfekcí, které byly úspěšně zvládnuté antibiotiky. Během po-
sledních 2 měsíců podstoupila operaci periproktálního abscesu
s drenáží a antibiotickou léčbou. Pro náhle vzniklý otok celého
těla s váhovým přírůstkem 10 kg za týden byla hospitalizovaná
na interní klinice. Po nasazení diuretik a kortikosteroidů došlo
k ústupu edému, renální funkce byly normální. Během hospi-
talizace pacientka udávala oligurii a tmavou moč. Laboratorně
byla zjištěna nefrotická proteinurie (4,8g/den), která byla indi-
kací k provedení biopsie ledviny. Klinická diagnóza favorizovala
tubulointerstiální nefritidu při léčbě antibiotiky nebo se záně-
tem asociovanou AA amyloidózu.

Mikroskopické vyšetření a stanovení diagnózy

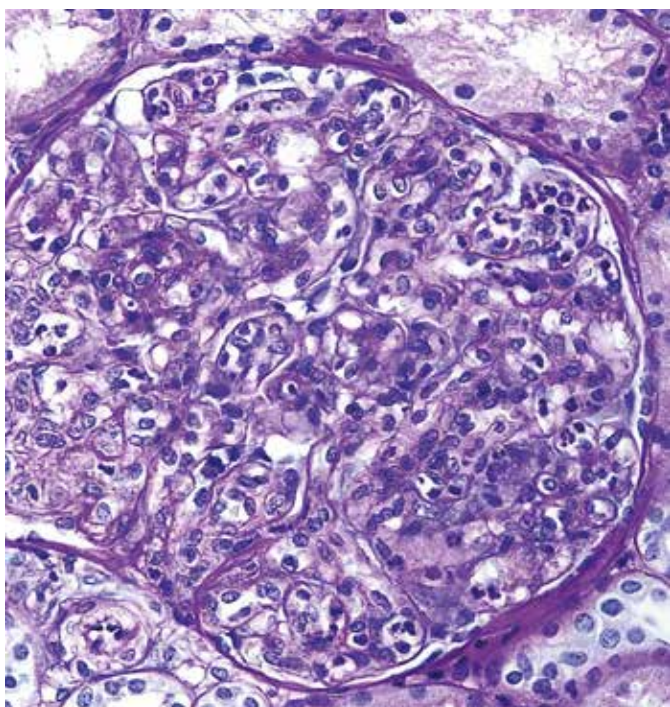
Punkce ledviny byla 11 mm dlouhá a byla rozdělena do seg-
mentů pro zpracování všemi 3 technikami (imunofluorescence,
světelná a elektronová mikroskopie). Ve vzorku pro imunofluo-
resci byly zastiženy 3 glomeruly. Detekce IgG odhalila difúzně
globálně podél kapilárních kliček granulární depozita s neprá-
videlnou distribucí a s nepravidelnou velikostí, menší množství
depozit bylo i v mezangiu (obr. 1). Stejný vzor a lehce vyšší inten-
zita imunofluorescence byla v průkazu C3 frakce komplementu.



Obr. 1. Imunofluorescenční detekce IgG s variabilní velikostí i distribucí glomerulárních depozit podél GBM.



Obr. 2. Zvětšené glomeruly s četnými polynukleáry v lumenech kapilárních kliček. Intersticiu je bez zánětu (barvení PAS).



Obr. 3. Detail glomerulu s polynukleáry v kapilárách, které způsobují lobulární členění trsu (barvení PAS).



Obr. 4. Ultrastruktura s úseky kapilárních kliček s několika depozity subepiteliálně (šipky). V okolí je fúze pedicel podocytů.

Lehké řetězce kappa a lambda kopírovaly rozložení depozit, intenzita byla nižší. Ostatní průkazy (IgA, IgM, C1q a AA amyloid) byly negativní.

Ve vzorku pro světelnou mikroskopii bylo zastiženo 11-14 glomerulů, z toho byl 1 zaniklý. Glomeruly byly zvětšené se zvýšenou mezangiální a endokapilární buněčností, ve které dominovaly polynukleáry a zánět vyvolával lobulární členění trsů (obr. 2, 3). Glomeruly byly bez srpků a bez sklerotizací, glomerulární bazální membrány (GBM) byly bez dvojkontur. Intersticiu bez fibrózy, fokálně pouze s edémem, bez zánětu. Cévy měly přiměřenou morfologii.

Morfologie je typická pro klasickou postinfekční glomerulonefritidu (GN).

Imunofluorescence a světelná mikroskopie byly doplněny ultrastrukturálním vyšetřením, které bylo v souladu s diagnózou postinfekční GN (obr. 4).

DISKUZE

Extraintestinální komplikace jsou udávány až u poloviny pacientů s IBD. Přítomnost jedné komplikace zvyšuje pravděpodobnost rozvoje některé další (5). Perianální projevy Crohnovy choroby, postižení tlustého střeva a kouření představují zvýšené riziko rozvoje extraintestinálních komplikací (2,3). Komplikace postihující ledviny se mohou objevit samostatně nebo spolu s dalšími komplikacemi a mohou přímo souviset s IBD; event. s léčbou IBD nebo mohou být s IBD asociovány dosud neznámým mechanismem. Nejčastějším onemocněním ledvin u pacientů s IBD je nefrolitiáza, event. urolitiáza močového traktu. Mezi další projevy choroby patří postižení intersticia ledvin obvykle v souvislosti s léčbou IBD. Onemocnění glomerulů doprovázející IBD jsou empiricky známá, ale nebyla dosud systematicky studovaná. Některá z nich jako např. IgA GN, která představuje

autoimunní onemocnění s protilátkami proti částem molekuly IgA, lze u dalšího zánětlivého onemocnění s dysregulací imunity předpokládat (2,3,6-8). U jiných glomerulonefritid jako je např. u nefrotický syndrom s minimálními změnami (MCNS) se vedou diskuze, jestli jde o náhodný simultánní výskyt, komplikaci léčby nebo zda existuje nějaký důvod pro asociaci. I když se ledvinné komplikace objevují u ulcerózní kolitidy i Crohnovy choroby, část z nich, především nefrolitiáza, IgA GN a AA amyloidóza doprovází častěji Crohnovu chorobu (6,7,9).

Nefrolitiáza patří mezi nejběžnější renální komplikace u pacientů s IBD. Průjmy, malabsorpce a minerálová dysbalance ve střevě i v krvi představují rizikové faktory vzniku ledvinných kamenů. Zvláště u pacientů s Crohnovou chorobou po resekcích tenkého střeva dochází k enterálně podmíněné hyperoxalurii a s tím souvisí vznik kamenů, které jsou převážně kalcium-oxalátové nebo urátové. Kameny v močových cestách včetně ledvin se stávají rizikem pro vznik infekce močových cest a pyelonefritidy. Na rozvoji tzv. enterálně podmíněné hyperoxalurie se podílí několik mechanismů. Jedním z nich je nedostatečná absorpce žlučových kyselin v distálním ileu, což způsobuje malabsorpci tuků. Nevstřebaný tuk váže kalcium ze střevního obsahu; a to vede ke snížení množství vápníku vázaného na oxalát a ke zvýšené absorpci oxalátů ze střeva. Druhým mechanismem je zvýšená propustnost střevního epitelu a také porucha kolonizace střeva *Oxalobacterem formigenes*, což vede ke snížení koncentrace močových oxalátů. Nízká koncentrace magnesia a citrátů v moči, která má nízké pH (ztráty alkalických komponent stolicí) představují další riziko vzniku kamenů (3,4).

Akutní tubulární poškození (ATN) je nepochybnou součástí atak IBD a obvykle je subklinické. Citlivější jsou pacienti s vaskulární patologií, která sama o sobě zhoršuje prokrvení ledvin. Tubulární proteinurie a enzymurie se většinou zlepší a upraví po terapii ataky IBD (8).

Postinfekční GN představuje méně obvyklou komplikaci IBD i když její mírnější formy mohou zůstat skryté, protože v průběhu zánětlivé ataky v GIT je velmi obtížné identifikovat další onemocnění ledvin, které je nebolestivé a dlouho nemá klinické příznaky, které by pacient zaznamenal. Postinfekční glomerulonefritida (PIGN) je imunitně zprostředkované onemocnění způsobené nejčastěji bakteriální infekcí, která sama o sobě ledviny nepostihuje. Z celosvětového pohledu představuje klasická forma poststreptokokové PIGN nejčastější GN, která se vyskytuje především v dětské populaci méně rozvinutých zemí. V zemích Evropy a severní Ameriky se epidemiologie PIGN změnila a incidence klasické formy dramaticky poklesla. Modifikovaná forma onemocnění (tzv. IgA dominantní postinfekční GN) se stala onemocněním starších dospělých s komorbidity (10). Klinická prezentace PIGN je velmi variabilní, od asymptomatických případů, přes mikroskopickou hematurii k plně vyvinutému nefritickému syndromu, proteinurii, která může být nefrotická, hypertenzi a někdy i akutnímu selhání ledvin. V našem případě šlo o méně běžnou manifestaci s nefrotickou proteinurií. Tmavá moč udávaná pacientkou svědčila pro hematurii, která nebyla v době biopsie součástí klinické zprávy. V případě pacientů s IBD patří obě varianty PIGN mezi neobvyklé extraintestinální komplikace i přesto, že abscesy a píštěle nejsou ani při současné léčbě výjimečnou komplikací. Studie posuzující postižení ledvin včetně GN jako komplikace IBD zahrnují PIGN do kategorie ostatní GN a i kazuistická sdělení s touto komplikací jsou vzácná (11).

IgA GN patří v Evropě a v Asii obecně k nejčastějším bioptickým diagnózám. Molekuly IgA reprezentují důležitou komponentu naší obrany proti infekcím a dalším antigenním stimulům sliznic, především v oblasti GIT. Proto můžeme IgA GN dopro-

vážející IBD považovat za součást komplexní reakce při chronickém zánětu střevní sliznice a dysregulace produkce IgA, která je následovaná ztrátou tolerance a spuštěním tvorby protilátek proti antigenům molekuly IgA. Genetické studie z posledních let objevily určité HLA-DQ/DR antigeny, které bývají častější u obou onemocnění (9). Je opakovaně doloženo, že IgA GN se vyskytovala významně častěji u pacientů s IBD než v populaci bez idiopatického střevního zánětu. Většina pacientů s IgA GN měla ledvinné onemocnění diagnostikované v průběhu IBD, často s exacerbací střevního zánětu (6,7,9,12,13). Morfologie IgA GN se u primárního onemocnění a u IgA GN doprovázející IBD neliší. V klinice se onemocnění z počátku projevuje hematurií, později s progresí postižení glomerulů se přidává proteinurie s poklesem renální funkce.

Postižení ledvin v souvislosti s léčbou IBD je známou komplikací a morfoloogické spektrum se spíše rozšiřuje. Cílem léčby IBD je dosažení zhojení sliznic GIT a navození dlouhodobé remise. V léčbě se po mnoho let používala 5-aminosalicylová kyselina (5-ASA) a její deriváty, o kterých se předpokládá, že u citlivých jedinců způsobují intersticiální nefritidu. Obvykle jde o chronické skryté probíhající onemocnění s pozvolným rozvojem intersticiální fibrózy. Není prokázáno, že onemocnění způsobuje léčba a že není součástí imunitní dysregulace při IBD (8). **Tubulointersticiální nefritidy** jsou opakovaně dokumentované jako součást negativních vedlejších účinků léčby antibiotiky, kterými se kontrolují jednak záněty, které jsou součástí IBD (zvl. m. Crohn) nebo infekce, které jsou komplikací imunosupresivní léčby. Současná tzv. biologická léčba využívající monoklonální protilátky může být spojena s řadou vedlejších nežádoucích účinků. Mezi nejběžnějšími léky v této skupině jsou inhibitory TNF- α . TNF- α patří mezi prozánětlivé cytokiny a hraje důležitou roli také u pacientů s IBD, proto jeho inhibice monoklonálními protilátkami představuje účinnou léčebnou metodu, která bohužel není bez rizika. Mezi nežádoucí účinky léčby anti-TNF protilátkami patří bakteriální, virové a mykotické infekce. Současně může dojít k rozvoji autoimunitních reakcí včetně tvorby autoprotilátek (např. lupénka, revmatoidní artritida nebo lupus-like syndrom). U pacientů s IBD a současně s primární sklerotizující cholangoitidou (PSC) je doporučováno anti-TNF preparáty nepoužívat, vzhledem k opakovaně popsanému zhoršení průběhu PSC. V těchto situacích lze použít protilátky působící selektivně ve střevě bez systémové imunosupresivní aktivity (rizikem jsou především infekce, pro které je střevo ochrannou bariérou).

AA amyloidóza představuje závažnou komplikaci doprovázející chronická zánětlivá onemocnění, která mohou být infekční, autoimunní nebo může být na pozadí genetická porucha způsobující prozánětlivé prostředí (3,4). Ve skupině pacientů s IBD je AA amyloidóza častější u CD s hnisavými komplikacemi a s fistulami, obvykle u déle trvajícího onemocnění. V klinice se projevuje nejčastěji proteinurií až nefrotickým syndromem. Proto byla také v našem případě AA amyloidóza z klinického pohledu na čelním místě v diferenciální diagnostice. Pacientka měla nefrotickou proteinurii, těžkou formu onemocnění a v nedávné době hnisavé komplikace, které i přes léčbu antibiotiky vyžadovaly chirurgickou drenáž. Přestože AA amyloidóza představuje závažnou komplikaci IBD, v současnosti neexistují žádná doporučení pro léčbu, kde by data byla získána na základě prospektivních studií.

V poslední době byly publikované studie dokládající **zvýšené riziko terminálního renálního selhání u pacientů s IBD**, především u CD (14). Předpokládá se, že zánět u CD vyvolává významnou systémovou zánětlivou odpověď; a proto ho doprovází více renálních komplikací, které představují nezanedbatelné riziko chronického selhání ledvin.

Závěrem lze shrnout, že až polovina pacientů s IBD vyvine extraintestinální komplikace, které se mohou objevit izolovaně nebo se mohou projevit postižením několika různých orgánů. V případě ledvin jde o onemocnění v souvislosti s chronickým zánětem nebo s terapií ovlivňující průběh IBD a i zde může jít o samostatné projevy nebo je postižení ledvin součástí dalších komplikací. Diagnostika renálního postižení je u pacientů s IBD obtížná, protože symptomy jsou skryté pod příznaky dlouhodo-

bého relabujícího zánětu v oblasti GIT. Časná diagnóza renálních komplikací představuje klíč k odpovídající terapii, která zabrání chronickému onemocnění se ztrátou funkce ledvin.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. **Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al.** Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(8): 1982–1992.
2. **Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, et al.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40 (suppl 2): S253–S259.
3. **Corica D et Romano C.** Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016; 226–235.
4. **Braysh K, Gerges Geagea A, Matar C, et al.** Kidney Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases. *Open Journal of Gastroenterology* 2018; 8: 172–191.
5. **Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al.** Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 110–119.
6. **Filiopoulos V, Trompouki S, Hadjiyannakos D, et al.** IgA nephropathy in association with Crohn's disease: A case report and brief review of the literature. *Ren Fail* 2010; 32: 523–527.
7. **Takemura T, Okada M, Yagi K, et al.** An adolescent with IgA nephropathy and Crohn disease: Pathogenetic implications. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 863–866.
8. **Fraser JS, Muller AF, Smith DJ, et al.** Renal tubular injury is present in acute inflammatory bowel disease prior to introduction of drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1131–1137.
9. **Pipili C, Michopoulos S, Sotiropoulou M, et al.** Is there any association between IgA nephropathy, Crohn's disease and Helicobacter pylori infection? *Ren Fail* 2012; 34: 506–509.
10. **Honsová E.** Postinfekční glomerulonefritida u dospělých: skrytá tvář dlouho známého onemocnění. *Cesk Patol* 2016; 52(1): 61–64.
11. **Wilcox GM, Aretz HT, Roy MA, et al.** Glomerulonephritis Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 788–791.
12. **Kiryuk K, Li Y, Scolari F, et al.** Discovery of New Risk Loci for IgA Nephropathy Implicates Genes Involved in Immunity against Intestinal Pathogens. *Nature Genetics* 2014; 46: 1187–1196.
13. **Choi JY, Yu CH, Jung HY, et al.** A case of rapidly progressive IgA nephropathy in a patient with exacerbation of Crohn's disease. *BMC Nephrol* 2012; 13: 84.
14. **Park S, Chun J, Han KD et al.** Increased end-stage renal disease risk in patients with inflammatory bowel disease: A national population-based study. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4798–4808.