

za následek pokles glomerulární filtrace (GFR) a rozvoj AKI (1, 4). Pro chronickou TIN je pak charakteristický rozvoj ireverzibilních změn, jako jsou intersticiální fibróza a tubulární atrofie (1, 4). TIN tvoří 1–7% nálezů biopsie ledvin u dětí a 10–27% biopsických nálezů u dospělých pacientů s AKI nejasné etiologie (3, 5, 6).

Etiologie TIN

Diferenciální diagnóza TIN je značně široká (Tabulka 1). Léky indukovaná TIN je nejčastější forma akutní TIN (70–75% všech případů) a je běžně asociovaná s typickými příznaky (viz dále). Betalaktamová antibiotika (ATB) a nesteroidní antiflogistika (NSAID) jsou z léků nejběžnější vyvolavatelé TIN, je však třeba mít na paměti, že léků asociovaných s rozvojem TIN je daleko více (Tabulka 1). Systémová onemocnění, jako idiopatické střevní záněty (IBD), systémový lupus erythematodes (SLE) a Sjögrenův syndrom, tvoří asi 10–20% všech případů akutní TIN. Infekce je vzácnější příčina TIN a na rozvoji akutní formy se podílí ve 4–10%. Vzácné jednotky jsou potom syndrom TIN s uveitidou (TINU) a TIN vyvolaná protilátkami proti tubulární bazální membráně (anti-TBN) (1, 7, 8).

Vyjma klasických forem TIN existují i vzácné geneticky podmíněné tubulointersticiální nefropatie, které se souhrnně označují jako autozomálně dominantní tubulointersticiální onemocnění ledvin (ADTKD). Jsou způsobeny patologickými variantami v genech REN, HNF1β, MUC1 a UMOD. Vyjma variant v HNF1β, které jsou charakterizované různou mírou extrarenálních projevů, je postiženo výhradně tubulointersticiem ledvin. Nejedná se o TIN v pravém slova smyslu, protože zde nedochází k zánětlivé infiltraci intersticia. Jednotka je zde uvedena čistě z didaktického důvodu, podrobnější popis je nad rámec tohoto textu (9).

Chronická TIN je pravděpodobně nejčastěji způsobena neřešenou akutní TIN, proto se i etiologie mezi akutní a chronickou TIN vzájemně prolínají. Pacienti se systémovým onemocněním a pozdním vysazením TIN asociované medikace mají vyšší riziko rozvoje chronické TIN. Z léků jsou NSAID nejrizikovější skupina stran rozvoje chronické TIN, jedná se ale primárně o problematiku starší populace na chronické terapii fenoprofenem. Mezi vzácné příčiny přímo asociované s chronickou TIN

Tab. 1. Etiologie tubulointersticiální nefritidy (1, 2, 3, 23)

Etiologie	Příklady
Léky	Antimikrobiální léky: betalaktamová antibiotika, cefalosporiny, sulfonamidy, makrolidy, gentamicin, erythromycin, nitrofurantoin, doxycyclin, cotrimoxazol, rifampicin, vankomycin, ciprofloxacín, aciklovir, indinavir, ethambutol, isoniazid NSAID: ibuprofen, ketorolac, fenoprofen, naproxen, indomethacin Diuretika: furosemid, thiazidy, amilorid, triamteren Antiepileptika a psychiatrická terapie: karbamazepin, lamotrigin, levetiracetam, fenytoin, lithium, fenobarbital IBD terapie: sulfasalazin, mesalazin, azathioprin Další: inhibitory protonové pumpy, allopurinol, captopril, alendronát, chlorpropamid, cyklosporin A, cimetidin
Systémová onemocnění	IBD SLE Sjögrenův syndrom Sarkoidóza IgG4 asociované multiorgánové onemocnění
Infekce	Virové: CMV, EBV, hepatitidy, HIV, polyomavirus, hantavirus, neštovice, HSV 1, enterokoky, adenoviry Bakteriální: salmonelóza, yersinióza, brucelóza, leptospiróza, streptokokové infekce, tuberkulóza, legionella, záškrt, mykoplazmové infekce, syfilis, <i>Escherichia coli</i> , tularémie Kvasinkové: histoplazmóza, kandidóza, kokcidiomykóza Parazitární: leishmanióza, toxoplazmóza
Idiopatické	TINU syndrom TIN asociovaná s Anti-TBM Nejasná etiologie
Další	Těžké kovy: olovo, kadmium Hematoonkologická onemocnění

*Anti-TBM – Protilátky proti tubulární bazální membráně, CMV – Cytomegalovirus, EBV – Virus Epstein-Barr, HSV – Herpes simplex virus, IBD – Idiopatické střevní záněty, NSAID – Nesteroidní antiflogistika, SLE – Systémový lupus erythematodes, TIN – Tubulointersticiální nefritida, TINU – Tubulointersticiální nefritida s uveitidou

patří onkologická onemocnění a intoxikace těžkými kovy (1, 4, 10).

Specifika některých diagnóz

V předchozí kapitole byl popsán základní výčet diagnóz asociovaných s TIN. Některé však mají svá specifika a zaslouží si větší pozornost.

Asociace mezi IBD a nemocemi ledvin je všeobecně známá a postižení ledvin se popisuje u 4–23% pacientů s IBD. Vyjma TIN jsou tito pacienti zatíženi zvýšeným výskytem glomerulonefritidy, urolitiázy a renální amyloidózy. Důvodů je hned několik. Aktivita jednotlivých nemocí koreluje s aktivitou IBD což reflektuje společný mechanismus rozvoje těchto stavů. Pacienti s IBD mají vyšší riziko rozvoje jiných autoimunitních onemocnění, IBD je navíc asociovaná s metabolickými odchylkami, které následně predisponují k dalším patologickým stavům (jako příklad uvedeme hyperoxalurii s následným rozvojem urolitiázy). Četné léky používané v léčbě IBD mohou způsobit renální komplikace. S TIN je asociovaná hned několik z nich. Typickým příkladem jsou 5-aminosalicyláty, ale i u azathioprinu byla tato asociace popsána. TIN se navíc může rozvinout nezávisle na rizikové terapii a je známo, že

aktivita IBD přímo koreluje s nízkomolekulární (LMW) proteinurií. Objasnění etiologie TIN u dětí s IBD tak může být svízelné, stejně tak případné rozhodnutí o zahájení terapie (11).

TINU syndrom je zvláštní jednotka charakterizována rozvojem TIN a uveitidy. Rizikovou populací jsou adolescentní dívky, ale onemocnění se vyskytuje u obou pohlaví a ve všech věkových kategoriích. Nejčastěji se jedná o přední uveitidu s postižením obou očí, vzácněji je postižení unilaterální. Průběh uveitidy je charakterizován náhlým rozvojem bolesti a zarudnutí očí, fotofobií a poruchou vísu, ale existují i případy s méně výraznými příznaky včetně asymptomatické uveitidy. Uveitida se zpravidla objeví až po rozvoji TIN, ve vzácných případech i dříve než po roce od stanovení diagnózy TIN, pouze u části případů může uveitida předcházet projevům TIN. Proto je vhodné provádět oční vyšetření šterbinovou lampou u všech pacientů s TIN, a to i opakovaně s odstupem od rozvoje TIN (i po roce), obzvláště pokud se nepodařilo etiologii TIN identifikovat (12, 13).

Imunitně zprostředkovaná reakce u léky indukované TIN má charakteristiky alergické reakce. Mezi tyto charakteristiky patří: 1. TIN se rozvíjí pouze u malého procenta predisponovaných jedinců, 2. rozvoj TIN není závislý