

# ZMIANY CEWKOWO-ŚRÓDMIĄSZOWE W KLĘBUSZKOWYCH CHOROBYCH NEREK

AGNIESZKA HAŁOŃ

## 1. Definicja, podziały, przyczyny

Termin śródmiąszowe zapalenie nerek (*interstitial nephritis*) został wprowadzony w 1898 r. przez Councilmana, który zaobserwował rozległe nacieki śródmiąszowe w nerkach pacjentów zmarłych z powodu szkarlatyny i błonicy, ale nacieki te nie zawierały granulocytów obojętnochłonnych, a nerka była wolna od bakterii, a więc sterylna.

Ponieważ jednak uszkodzenie i zmiany chorobowe obejmujące tkankę śródmiąszową w znakomitej większości dotyczą również cewek nerkowych, dawny termin „zapalenie śródmiąszowe nerek” zastąpiono obecną nazwą: zapalenie cewkowo-śródmiąszowe lub nefropatia cewkowo-śródmiąszowa (*tubulointerstitial nephritis, tubulointerstitial nephropathy* – TIN).

Na podstawie przebiegu klinicznego patologii cewkowo-śródmiąszowe można podzielić na dwie główne grupy:

- choroby zapalne zajmujące cewki i śródmiąsz nerkki,
- toksyczne i niedokrwienne uszkodzenia prowadzące do ostrej martwicy kanalików nerkowych i ostrej niewydolności nerek.

Zapalenia cewkowo-śródmiąszowe są niejednorodną grupą schorzeń, mają różne przyczyny i przebieg kliniczny i mogą mieć charakter pierwotny lub wtórny.

**Pierwotne TIN** – grupa zmian, w których pomimo zróżnicowania etiologicznego cechą wspólną są pierwotne zmiany zapalne w cewkach i tkance śródmiąszowej, proces zapalno-uszkodzeniowy ograniczony jest do tkanki śród-

miąszowej i cewek, a klębuszki i naczynia krwionośne nie wykazują żadnych zmian lub są to minimalne zmiany o charakterze reaktywnym.

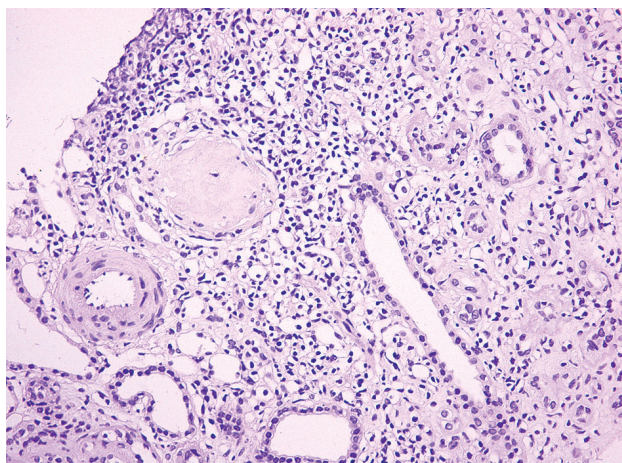
**Wtórne TIN** – zmiany cewkowo-śródmiąszowe pojawiające się w przebiegu innych schorzeń: glomerulopatii, chorób naczyniowych i metabolicznych, torbielowatości nerek i chorób układowych.

### Najważniejsze przyczyny TIN to:

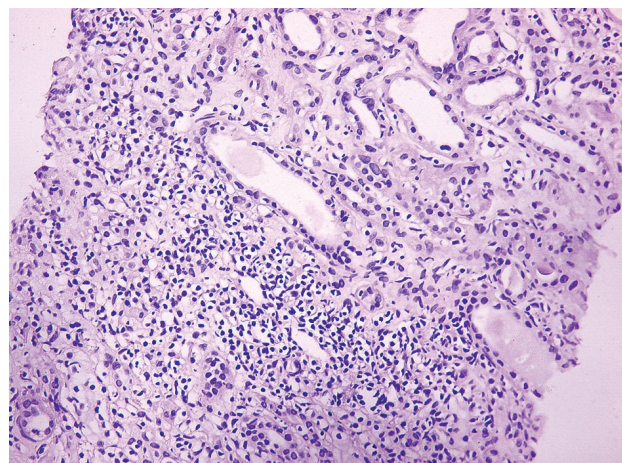
- infekcje (głównie bakteryjne),
- leki, toksyny i metale ciężkie,
- zaburzenia metaboliczne (nefropatia moczanowa, szczawianowa, wapniowa),
- czynniki fizyczne (nefropatia popromienna, nefropatia zaporowa),
- choroby nowotworowe (szpiczak mnogi, białaczki, chłoniaki),
- choroby hematologiczne (nocna napadowa hemoglobiuria, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).

### Obraz mikroskopowy nefropatii cewkowo-śródmiąszowych:

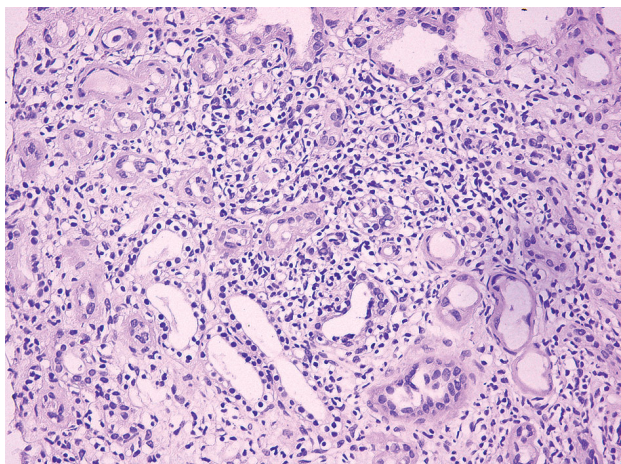
- nacieki zapalne w śródmiąszu wg malejącego ilościowego udziału komórek:
  - limfocyty, plazmocyty,
  - granulocyty, w dominującej mierze kwasochłonne,
  - monocyty, makrofagi (ryc. 1. i 2.);
- *tubulitis* (inwazja komórek zapalnych w obręb nabłonka cewek) (ryc. 3. i 4.);
- obrzmienie śródmiąszu – ogniskowe lub rozlane (ryc. 1.);



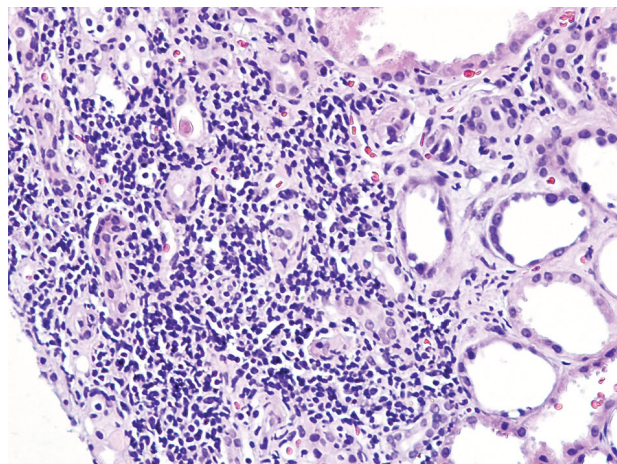
Rycina 1. Zapalenie cewkowo-śródmiąszowe. Ogniskowe obrzmienie śródmiąszu, obfity ogniskowy naciek zapalny limfocytarny. Barwienie HE



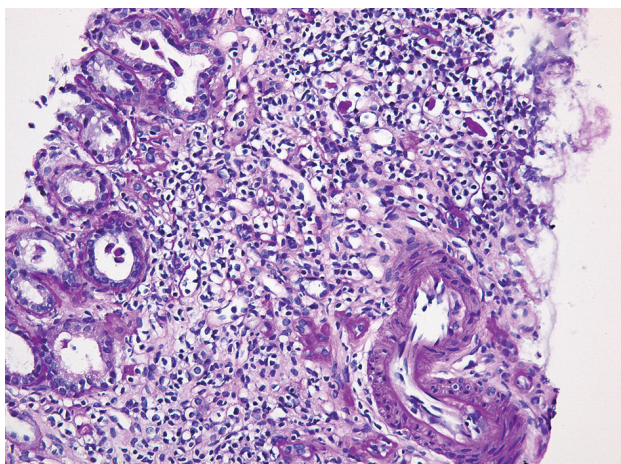
Rycina 2. Zapalenie cewkowo-śródmiąszowe. Obfity naciek z komórek jednojądrowych z destrukcją śródmiąszu i zanikiem cewek. Barwienie HE



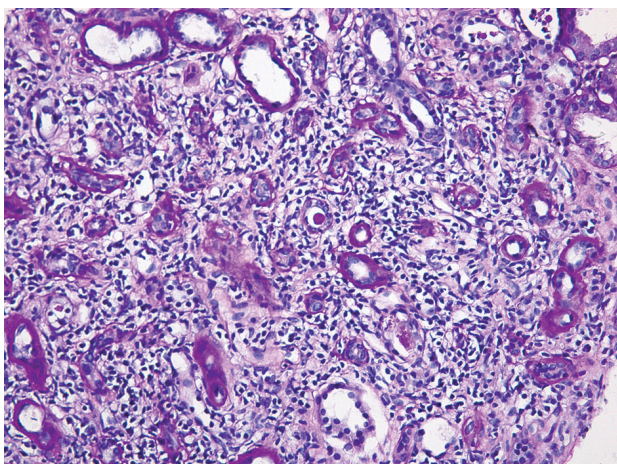
Rycina 3. Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe. Naciek limfocytarny z destrukcją śródmiąższu i cechami *tubulitis*. Barwienie HE



Rycina 4. Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe. Nasilony naciek limfocytarny z cechami *tubulitis* i ostrym uszkodzeniem nabłonka cewkowego. Barwienie HE



Rycina 5. Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe. Masywny naciek limfocytarny z rozległą destrukcją miąższu. W świetle cewek obecne komórki zapalne jednojądrowe i złuszczone nabłonka. Tętniczka bez istotnych zmian. Barwienie PAS



Rycina 6. Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe. Nasilonie *tubulitis* z destrukcją cewek i włóknieniem śródmiąższu. Barwienie PAS

- naczynia krwionośne bez zmian (ryc. 5.);
- kłębuszki nerkowe bez istotnych zmian z wyjątkiem wtórnej TIN i zmian o typie ESK (*end stage kidney*);
- poszerzenie włośniczek okołocewkowych, najczęściej z obecnością w świetle komórek zapalnych;
- drobne krwotoki śródmiąższowe;
- włóknienie tkanki śródmiąższowej (ryc. 6.);
- zanik cewek (ryc. 7.);
- destrukcja błony podstawnej cewek;
- wtórne zwapnienie i sklerotyzacja kłębuszków (ryc. 8.).

#### Badanie immunopatologiczne:

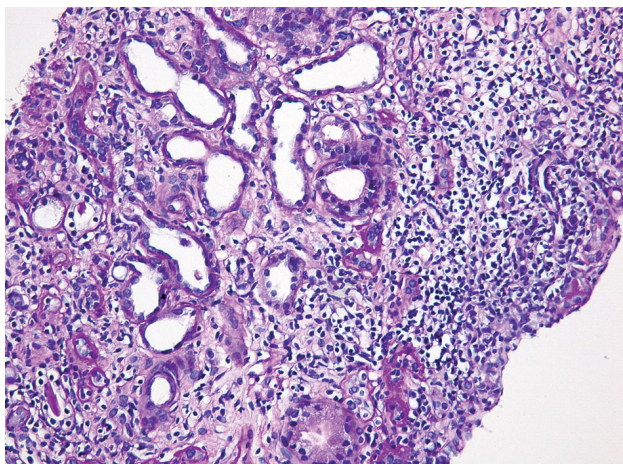
- negatywne,
- rzadko: ziarniste złogi w zakresie błony podstawnej cewek (TBM), najczęściej IgM (największa Ig), rzadziej IgG lub składowe dopełniacza (C3),
- bardzo rzadko: jeśli linijne złogi IgG wzdłuż błony podstawnej cewek, to zapalenie śródmiąższowe typu anty-TBM towarzyszące lub nie toczniowemu zapaleniu nerek.

## 2. Ostra martwica cewek nerkowych

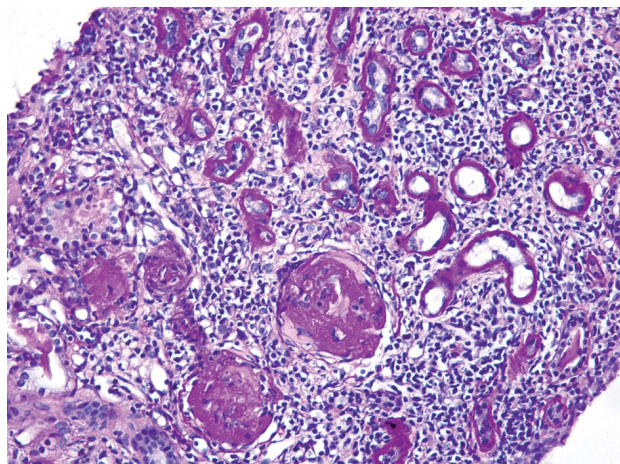
Ostra martwica cewek nerkowych (*acute tubular necrosis* – ATN) jest odwracalną zmianą, której podstawą jest uszkodzenie nabłonka cewek nerkowych wskutek znacznego, kardynalnego niedokrwienia lub działania substancji nefrotoksycznych. Do substancji tych należą: leki (gentamycyna, neomycyna, kanamycyna, cyklosporyna A), metale ciężkie (olów, platyna, rtęć), mioglobina, kontrasty radiologiczne, grzyby, pestycydy, rozpuszczalniki organiczne (tab. I i II).

Ostra martwica cewek nerkowych prowadzi do ostrej niewydolności nerek i przebiega w trzech fazach:

- skąpomoczu – martwica komórek nabłonka cewek prowadzi do zablokowania światła cewek oraz zmniejszenia przepływu kłębuszkowego i filtracji kłębuszkowej;
- wielomoczu – martwe komórki zostają usuwane przez makrofagi, dochodzi do odblokowania światła cewek;
- regeneracji – dzięki zachowanej integralności błon podstawnych możliwe jest odtworzenie prawidłowego nabłonka i powrót prawidłowej czynności nerek.



Rycina 7. Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe. Nasilony naciek zapalny, zaawansowane włóknienie i zanik cewek. Barwienie PAS



Rycina 8. Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe. Masywny naciek limfocytarny z destrukcją miąższu, rozlanym włóknieniem i wtórnym zwapnieniem kłębuszków. Barwienie PAS

Tabela I. Zespoły kliniczne i typy uszkodzenia nerek związane z działaniem leków i substancji nefrotoksycznych

ZESPÓŁ KLINICZNY	TYP USZKODZENIA ŚRÓDMIĄSZU I CEWEK	LEKI I INNE SUBSTANCJE	
ostra niewydolność nerek (ONN)	1) ostra martwica cewek 2) ostre śródmiąższowe zapalenie nerek	acetaminofen aminoglikozydy ampicylina amfoterycyna B acyklowir cefalosporyny cisplatyna kaptopryl lowastatyna	mannitol metotreksat metadon ryfampicyna sulfonamidy heroina kokaina interleukina 2 radiologiczne środki kontrastowe
przewlekła niewydolność nerek (PNN)	1) przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek 2) martwica brodawek nerkowych	ASA cisplatyna cyklosporyna fenacetyna furosemid lit NLPZ (np. naproksen)	penicylina tiazdy triamteren heroina kokaina zioła chińskie (kwas arystolochowy)

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, ASA – kwas acetylosalicylowy

#### Obraz mikroskopowy:

- ogniskowa martwica i apoptoza komórek nabłonkowych cewek nerkowych (głównie w kanaliku bliższym i ramieniu wstępującym pętli Henlego); w przypadku uszkodzenia toksycznego zmiany mają charakter bardziej rozlany, mogą wykazywać też pewne cechy charakterystyczne w zależności od rodzaju czynnika uszkodzającego (np. kwasochłonne wtręty w cytoplazmie, ogniska wapnienia, pojawienie się olbrzymich mitochondriów czy zwyrodnienie wodniczkowe);
- wałeczki – są obecne w świetle cewek, mogą mieć charakter: – szklisty (kwasochłonny) i zbudowane są wówczas

z białka Tamma-Horsfalla (uromoduliny) i białek osocza, a zlokalizowane szczególnie w cewkach dystalnych i zbiorczych,

- ziarnisty – zawierają resztki komórkowe, mogą zawierać też hemoglobinę i/lub mioglobinę;
- obrzęk tkanki śródmiąższowej z niewielkim limfocytarnym odczynem zapalnym;
- nacieki leukocytarne na granicy kory i rdzenia nerki oraz obecność leukocytów w świetle rozszerzonych naczyń zewnętrznej części rdzenia nerki;
- cechy regeneracji nabłonka: niski odrastający nabłonek z hiperchromatycznymi jądrami i wykładniki podziałów mitotycznych (figury podziału, mitozy).

**Tabela II.** Środki spożywcze i substancje chemiczne o potencjale nefrotoksycznym w stosunku do śródmiąszu i cewek nerkowych

TYP USZKODZENIA NEREK	SUBSTANCJE CHEMICZNE ABSORBOWANE		ŚRODKI SPOŻYWCZE
	PRZEZ SKÓRĘ I DROGĄ WZIEWNĄ	Z PRZEWODU POKARMOWEGO	
przewlekłe śródmiąszowe zapalenie nerek	benzyna lakowa	kadm fluorki ołów	woda Vichy (fluorki) sos Worcestershire
ostra martwica cewek z hemoglobinurią	arsenowodór	anilina glikol etylenowy lizol naftalen bromek potasu bromek sodu	bób (Vicia faba)
ostra martwica cewek z mioglobinurią	tlenek węgla	siarczan miedzi chlorek rtęci	lukrecja dzikie ptactwo: zięba, przepiórka
martwica cewek (ostra niewydolność nerek)	kwas borny kadm toluen lizol fenol chrom benzyna olej napędowy	sole arsenu chlorek baru chloroform sole rtęci parakwat tal glikol etylenowy terpentyna	grzyby trujące ochratoksyna A zboża i ryż soja fasola rodzynki sok winogronowy ziarna kawy
oksalozą		glikole: etylenowy dietylenowy	rabarbar

Objawy kliniczne zależą od fazy choroby. Początkowo występuje oliguria lub nawet anuria, mogą pojawić się cechy ostrej mocznicy. Po ok. 10 dniach rozpoczyna się okres poliurii, w którym współwystępuje odwodnienie i podatność na infekcje. Po następnych kilku dniach objawy niewydolności nerek ustępują.

### 3. Infekcyjne nefropatie cewkowo-śródmiąszowe

Odmiedniczkowe zapalenie nerek (*pyelonephritis*) to jedno z najczęstszych schorzeń nerek, dotyczy miedniczek nerkowych, kielichów, cewek i podścieliska nerki. Najczęstszą przyczyną tego zapalenia jest infekcja bakteryjna szerząca się drogą wstępującą z przewodu pokarmowego lub narządów płciowych. Najwięcej zakażeń powoduje *Escherichia coli*, spotykane są także *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Chlamydia*. Rzadszą drogą zakażenia jest infekcja krwiopochodna (zstępująca), wówczas mamy najczęściej do czynienia z bakteriami *Staphylococcus* sp. lub grzybami. Najrzadsze jest zakażenie przez ciągłość z otaczających tkanek. Odmiedniczkowe zapalenie nerek jest częstsze u kobiet, znacznie zwiększone ryzyko zakażenia występuje u osób cewnikowanych, a także z wszelkimi utrudnieniami w odpływie moczu (przerost prostaty, kamica, zwężenia dróg moczowych, pęcherz neurogeny). Znaczenie w patogenezie ma także istnienie wstecznego przepływu pęcherzowo-moczowodowego (*refluxus vesicouretericus*). Zakażeniu sprzyja cukrzyca, przewlekłe nefropatie, leczenie immunosupresyjne oraz ciąża.

#### 3.1. Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek

Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (OOZN) jest zapaleniem ropnym i z wyjątkiem pierwszego roku życia występuje zdecydowanie częściej u kobiet, zwłaszcza w ciąży. Częstość wzrasta również u starszych mężczyzn (przerost gruczołu krokowego i konieczność cewnikowania). Morfologicznie zmiany występują najczęściej obustronnie, makroskopowo nerki są powiększone, na powierzchni i na przekroju widoczne są liczne, drobne ropnie. Błona śluzowa miedniczek jest pogrubiała, przekrwiona i pokryta wysiękiem włóknikowo-ropnym.

##### Obraz kliniczny:

- gorączka, bóle okolicy lędźwiowej, często dyzuria,
- w badaniu moczu: liczne leukocyty (*pyuria*), wałeczki, występuje też znamienna bakteriuria (powyżej  $10^5$  kolonii bakterii w 1 ml moczu).

##### Obraz mikroskopowy:

- nacieki z granulocytów obojętnochłonnych w tkance śródmiąszowej i w obrębie cewek nerkowych,
- destrukcja miąższu objętego naciekiem z zachowanymi niezmiennymi kłębuszkami, choć przy bardzo nasilonych zmianach granulocytarny nacieki zapalny z zewnątrz przechodzi na kłębuszek (*glomerulonephritis invasiva*),
- w drobnych żyłkach mogą tworzyć się zakrzepy,
- powyższe zmiany pojawiają się ogniskowo. Powikłaniami ostrego zapalenia może być:
- martwica brodawek nerkowych (*necrosis papillarum*) – powikłanie to występuje najczęściej u chorych na cukrzy-

cę; widoczne są ogniska martwicy skrzepowej, na pograniczu tkanek martwych i zdrowych znajduje się naciek z neutrofilów;

- roponercze (*pyonephrosis*) – ropa wypełnia światło kielichów, miedniczki i części moczowodu; dochodzi do niego w przypadku całkowitego zamknięcia odpływu moczu (i tym samym ropy), zwykle w górnym odcinku moczowodu;
- ropień okołonerkowy – powstaje gdy proces ropny szerzy się przez torebkę do tkanek okołonerkowych;
- ostra niewydolność nerek, obecnie bardzo rzadka, prowadząca nawet do śmierci.

Po zejściu ostrego zapalenia często pozostają blizny z tkanki łącznej włóknistej z kolagenem i naciekiem limfocytów oraz dochodzi do zniekształcenia kielichów i miedniczek nerkowych.

### 3.2. Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek

Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek (POZN) jest jednostką morfologiczną, w której zapaleniu śródmiąszowemu towarzyszy włóknienie, bliznowacenie, zniekształcenie i niszczenie struktur nerki. Przyczyną pojawienia się choroby jest infekcja bakteryjna, jednak w późniejszym stadium obecność bakterii nie jest konieczna do rozwoju zapalenia.

Wyróżnia się dwie postaci choroby:

- zaporową (obturacyjną) – wynikającą z blokady odpływu moczu z układu miedniczkowo-kielichowego, co powoduje nawracające epizody zapalenia,
- refluksową – znacznie częstszą, związaną ze wstecznym odpływem pęcherzowo-moczowodowym powikłanym infekcją.

**Obraz kliniczny:**

- choroba rozwija się powoli i skrycie, bywa rozpoznawana dopiero przy obecności zaawansowanych zmian i nadciśnienia,
- poliuria i nykturia, niekiedy może pojawić się białkomocz w przebiegu znacznego uszkodzenia kłębuszków,
- ostatecznie może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek i moczownicy.

**Obraz makroskopowy:**

- nieregularne obszary bliznowacenia, zaciągające powierzchnię nerki i biegnące od kory aż do kielichów,
- kielichy znacznie poszerzone i zniekształcone, miąższ nad nimi może być ścieńczały,
- zmiany mogą być obustronne (wady cewki moczowej, pęcherza lub obu moczowodów) lub jednostronne (kamica i inne wady pojedynczego moczowodu).

**Obraz mikroskopowy:**

- zmiany w śródmiąszku, cewkach, kłębuszkach i naczyniach – występują one zwykle ogniskowo, na przemian z miąższem niezmiennym,
- nacieki zapalne z limfocytów, plazmocytów, histiocytów i pojedynczych neutrofilów,
- nieregularne obszary włóknienia śródmiąszkowego,
- poszerzenie cewek nerkowych ze spłaszczeniem i zanikiem nabłonka i obecnością w świetle różowawych wałeczków szklistych i ściętego PAS + płynu zawierającego białko, które nadają nerce obraz tarczycopodobny (*thyreoidisatio*),
- szkliwienie drobnych naczyń nerkowych analogiczne do stwardnienia obserwowanego w przebiegu nadciśnienia,
- włóknienie okołokłębuszkowe (*fibrosis periglomerularis*).

## 4. Nieinfekcyjne nefropatie cewkowo-śródmiąszowe

Największą grupę nieinfekcyjnych czynników etiologicznych TIN stanowią leki, substancje chemiczne i toksyczne. Ta grupa czynników może powodować zarówno zmiany ostre, jak i przewlekłe. Zestawienie typów uszkodzeń nerek związanych z działaniem leków i substancji nefrotoksycznych przedstawiono w tabelach I i II.

### 4.1. Ostre nefropatie cewkowo-śródmiąszowe

Najczęstszą przyczyną ostrej TIN (*acute TIN* – ATIN) są szeroko stosowane współcześnie leki – odpowiadają one za ponad 70% przypadków.

**Ostre alergiczne zapalenie śródmiąszowe nerek, polekowe** (*nephritis interstitialis acuta allergica, post medicamentosa*) jest spowodowane działaniem różnych leków, takich jak sulfonamidy, syntetyczne penicyliny (ampicylina, metycylina), cefalosporyny, tiazidy, cymetydyna, omeprazol, pantoprazol czy niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Leki te wywołują reakcję immunologiczną nadwrażliwości typu IV skierowaną przeciwko komórkom cewek nerkowych.

**Obraz kliniczny:**

- choroba rozpoczyna się ok. 15 dni od ekspozycji na lek (zakres czasowy 2–40 dni, nie jest to więc reakcja natychmiastowa) i objawia się gorączką, eozynofilią i wysypką skórą (25–30% pacjentów),
- objawy nerkowe: hematuria, niewielki białkomocz i leukocyturia,
- mogą dołączyć cechy ostrej niewydolności nerek: oliguria, zwiększenie stężeń kreatyniny i azotu pozabiałkowego (zwłaszcza u starszych pacjentów).

**Obraz mikroskopowy:**

- obrzęk i naciek zapalny z limfocytów, makrofagów i eozynofili w śródmiąszku (ryc. 9.–11.),
- niekiedy mogą pojawić się ziarniniaki z wielojądrowymi komórkami olbrzymimi (po sulfonamidach),
- w cewkach cechy ogniskowej martwicy i regeneracji (ryc. 10.),
- kłębuszki bez zmian [za wyjątkiem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, po nich rozwija się zmiana minimalna (*minimal change disease* – MCD)].

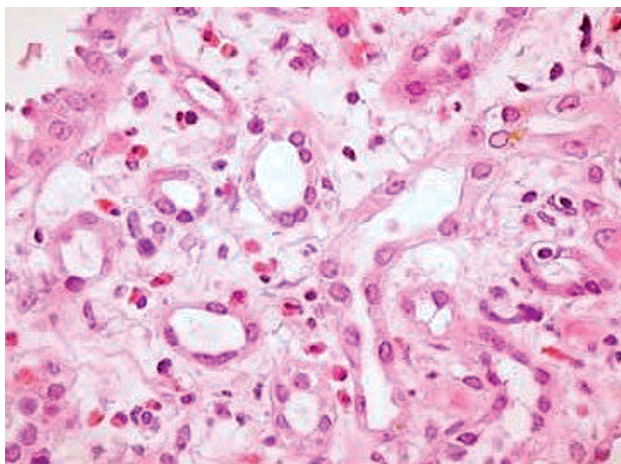
### 4.2. Przewlekłe nefropatie cewkowo-śródmiąszowe

Przewlekłe TIN wiążą się ze swoistymi czynnikami i obejmują m.in. następujące szczególne typy nefropatii:

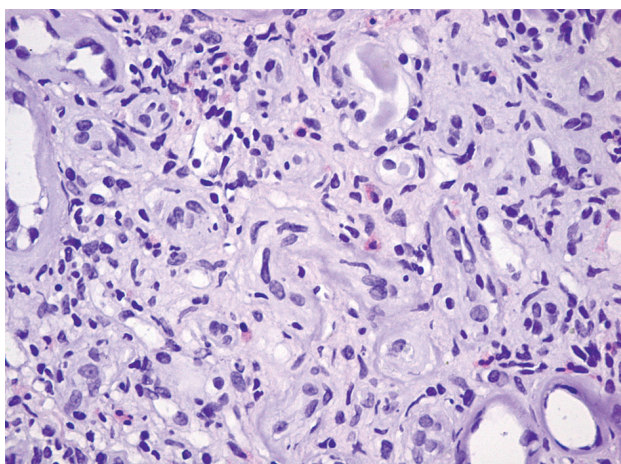
- 1) nefropatię poanalgetyczną,
- 2) nefropatię po stosowaniu litu,
- 3) nefropatię ziół chińskich,
- 4) nefropatię bałkańską.

#### 4.2.1. Nefropatia poanalgetyczna

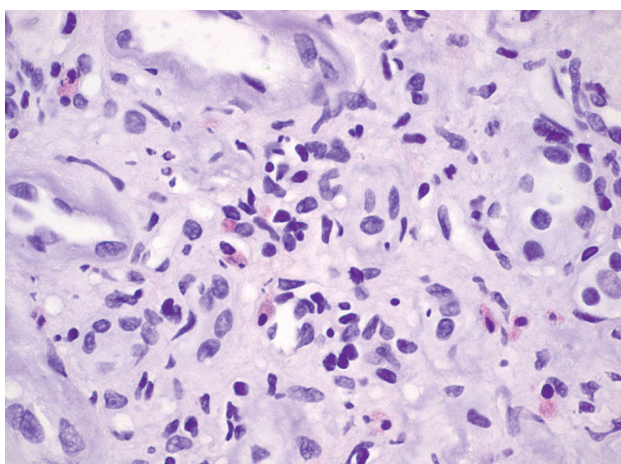
Jest klasycznym przewlekłym zapaleniem śródmiąszowym wywołanym przedawkowaniem leków przeciwbólowych, przede wszystkim fenacetyny. Znaczenie w patogenezie ma także jej metabolit, kwas acetylosalicylowy.



Rycina 9. Ostre alergiczne polekowe zapalenie cewkowo-śródmiaższowe. Obrzęk śródmiaższu i obfity naciek zapalny z granulocytów kwasochłonnych. Barwienie HE



Rycina 10. Polekowe zapalenie cewkowo-śródmiaższowe. Rozproszony naciek z udziałem granulocytów kwasochłonnych, cechy martwicy i regeneracji nabłonka cewek. Barwienie HE



Rycina 11. Polekowe zapalenie cewkowo-śródmiaższowe. Rozproszony naciek z komórek jednojądrowych z udziałem licznych granulocytów kwasochłonnych. Barwienie HE

#### Obraz kliniczny:

- nykturia, bóle głowy, nadciśnienie i niedokrwistość,
- zwiększa się ryzyko rozwoju odmiedniczkowego zapalenia nerek i kamicy,
- w przypadku zaawansowanej martwicy brodawek może pojawić się hematuria, a jeżeli leki nie zostaną odstawione, dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek.

#### Obraz mikroskopowy:

- martwica brodawek nerkowych o różnym stopniu zaawansowania w poszczególnych brodawkach (warto zapamiętać, że występuje także w cukrzycy, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, zaburzeniach drożności układu moczowego i gruźlicy),
- wapnienie dystroficzne martwiczo zmienionych brodawek,
- zanik kanalików części korowej, włóknienie i naciek zapalny,
- charakterystyczną cechą jest jednolite pogrubienie błony podstawnej drobnych naczyń w brodawkach oraz pod nabłonkiem urotelialnym całego układu moczowego (mikroangiopatia analgetyczna).

#### 4.2.2. Nefropatia ziół chińskich

Nietypową, ale według najnowszych danych światowych wcale nie tak rzadką przewlekłą nefropatią śródmiaższową jest nefropatia ziół chińskich (*aristolochic acid nephropathy* – AAN), będąca następstwem spożywania kwasu arystolochowego. Kwas arystolochowy jest naturalnym alkaloidem o potwierdzonym działaniu nefrotoksycznym, który występuje w mieszankach ziół chińskich stosowanych przy odchudzaniu.

Przebieg niewydolności nerek spowodowanej kwasem arystolochowym może przybierać różne postaci: od skąpoobjawowych bez białkomoczu lub z miernym białkomoczem, bez zmian w osadzie moczu, niekiedy z dominującą niedokrwistością poprzez przypadki bardziej złożone, wykazujące cechy zespołu Fanconiego, aż po ostrą niewydolność nerek czy obustronne wodonercze z włóknieniem okołomoczowodowym.

Według najnowszych koncepcji znana nefropatia bałkańska jest również wywoływana przez przypadkowe spożywanie nasion rośliny *Aristolochia clematitis*, która jest powszechnym chwastem rosnącym endemicznie na polach w krajach bałkańskich.

## 5. Ziarniniakowe nefropatie cewkowo-śródmiaższowe

Ziarniniakowe TIN to grupa zmian zapalnych śródmiaższu przebiegających z formowaniem ziarniniaków nabłonkostatokomórkowych zbudowanych z makrofagów, komórek nabłonkowych (epitelioidnych histiocyty), komórek wielojądrowych olbrzymich Langhansa oraz limfocytów. Ten typ zapalenia może być m.in. wynikiem alergicznej reakcji polekowej, berylozy, zakażenia *mycobacterium* lub grzybami, brucelozy, toksoplazmozy, sarkoidozy czy ziarniniaka Wegenera. Może też być zmianą idiopatyczną, o nieznanym etiologii. Zmianom o etiologii gruźliczej i grzybiczej towarzyszy martwica serowata.

Listę czynników i chorób związanych z ziarniniakowymi TIN przedstawiono w tabeli III. Oczywiście jest ona nie-

kompletna, ponieważ wciąż pojawiają się nowe doniesienia o kolejnych czynnikach i przyczynach jego wystąpienia. Wszystkie te zmiany należy uwzględniać w diagnostyce różnicowej, warto przy tym pamiętać, że powstawanie ziarniników może być potencjalnie związane z każdym czynnikiem powodującym zapalenie śródmiąszowe.

Najczęstszą przyczyną ziarniniakowej TIN jest ekspozycja i reakcja na leki: 25–30% przypadków. Kolejne miejsce zajmuje gruźlica i sarkoidoza. Stąd też przy stwierdzeniu w biopunktacie nerki obecności ziarniników, biorąc pod uwagę częstość patologii z ich występowaniem, należy w pierwszej kolejności wykonać barwienie na obecność prątków i grzybów.

### 5.1. Sarkoidoza

Sarkoidoza (choroba Besniera-Boeck-Schaumanna – BBS) jest przewlekłym wielonarządowym procesem zapalnym reprezentującym choroby ziarniakowe i w części przypadków śródmiąszowe, którego charakterystyczną cechą morfologiczną jest formowanie nieserowaciejących ziarniników olbrzymiokomórkowych i zmiany destrukcyjne w obrębie zajętych tkanek i narządów. Mimo że znana od dawna (charakterystyczne dla sarkoidozy zmiany skórne pierwszy opisał w 1869 r. Jonathan Hutchinson), nadal należy do chorób o nieustalonej do końca etiologii.

Przyczyna choroby jest niejasna: rozważano etiologię zakaźną (wirusy, mikobakterie, mikoplazmy), genetyczną, autoimmunologiczną. Żadna z nich nie znalazła ostatecznego potwierdzenia w badaniach, choć ostatnio ponownie powraca się do koncepcji bakteryjnego tła choroby. W patogenezie niewątpliwą rolę odgrywają mechanizmy immunologiczne i nadmierna odpowiedź typu komórkowego na przetrwały antygen lub antygeny własne. Wśród mechanizmów patogenetycznych zwraca się uwagę na defekty procesu degradacji antygenów, zaburzenia mechanizmów hamujących pobudzenie komórek zapalnych i upośledzenie regulacji wydzielania cytokin. U osób genetycznie predysponowanych do zmienionej odpowiedzi immunologicznej nieokreślony dotąd czynnik wywołuje reakcję łańcuchową, prowadzącą do wystąpienia najczęściej słabo nasilonego procesu zapalnego, w wyniku którego dochodzi do powstania ziarniników.

W przebiegu choroby mogą być zajęte liczne narządy, ale najczęściej są to płuca (90–95%). Pierwotne klinicznie jawne zajęcie nerek jest rzadkie, ale w sytuacji zajęcia wielonarządowego zdarza się dość często i należy uwzględnić ten typ zmian w diagnostyce różnicowej zmian śródmiąszowo-cewkowych.

#### Obraz kliniczny:

Zmiany nerkowe współlistnieją w znakomitej większości przypadków z zajęciem układu oddechowego i te objawy zazwyczaj wysuwają się na pierwszy plan. Dołączenie się powikłań nerkowych najczęściej związane jest z hiperkalcemią i wówczas rozpoznanie sarkoidozy jest łatwe. W części przypadków jednak zajęcie nerek może wyprzedzać o kilka miesięcy lub nawet lat postać uogólnioną choroby.

#### Obraz kliniczny zmian w nerkach:

- zajęcie tkanki śródmiąszowej i ziarniniakowa TIN – występuje u 10–35% pacjentów, przez długi czas może pozostać klinicznie niema, ale jest odpowiedzialna w więk-

**Tabela III.** Ziarniniakowe zapalenie tkanki śródmiąszowej nerek – przyczyny i diagnostyka różnicowa

GRUPA SCHORZEŃ	CHARAKTERYSTYKA SZCZEGÓŁOWA
infekcje przewlekłe	gruźlica bruceloza beryloza kandydoza histoplazmoza adenowirus <i>polyoma virus</i> (BKV) toksoplazmoza
leki	sulfonamidy penicyliny wankomycyna gentamycyna fluorochinolony nitrofurantoina furosemid allopurinol kaptopril hydrochlorotiazyd omeprazol lamotrigina bisfosfoniany (Aledronat) NLPZ (ketoprofen) difenylhydantoina karbamazepina
choroby związane z reakcjami immunologicznymi	sarkoidoza TINU – zespół Dobrina zespół Wegenera zespół Sjögrena
choroby metaboliczne (reakcje typu ciała obcego)	oksalozja (kamica szczawianowa) dna moczanowa ziarniniaki cholesterolowe IVDA ( <i>intravenous drug abuse</i> )
idiopatyczne (niesklasyfikowane)	

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne,

TINU – *tubulointersitial nephritis and uveitis*

szości przypadków za postęp przewlekłej niewydolności nerek; przebiega zazwyczaj powoli, ale w części przypadków może przybierać obraz niewydolności ostrej;

- zaawansowana TIN doprowadza do dysfunkcji cewkowych wynikających z hiperkalcemii i hipergammaglobulinemii: glikozuria, objawy zespołu Fanconiego, zmniejszona zdolność zagęszczania moczu (objawy moczówki prostej nefrogennej), kwasica cewkowa;
- kamica nerkowa – występuje u ok. 10% pacjentów, może prowadzić do uropatii zaporowej i w następstwie do nawracających, powikłanych zakażeń układu moczowego i postępującej niewydolności nerek;
- nadciśnienie tętnicze – późny objaw pojawiający się wtórnie do postępującego włóknienia tkanki śródmiąszowej;

- jeśli sarkoidoza przebiega z kłębuszkowym zapaleniem nerek: białkomocz, mikrohematuria, obrzęki, nadciśnienie.

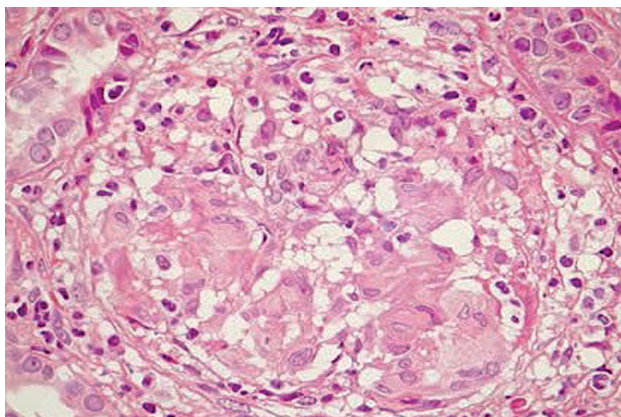
#### Obraz mikroskopowy zmian w sarkoidozie:

- ziarniniaki są zazwyczaj małe, drobne, dobrze uformowane i odgraniczone, o typowej strukturze, z licznymi komórkami olbrzymimi wielojądrowymi (ryc. 12.);
- ziarniniaki nie serowacują, mogą w centralnej części zawierać drobną tętniczkę;
- komórki olbrzymie mogą zawierać ciała wtrętowe;
- rozproszony naciek śródmiąższowy o niedużej intensywności bez *tubulitis*;
- ogniskowe lub rozlane włóknienie śródmiąższowe z zanikiem cewek;
- ogniskowe zwapnienia w świetle/nabłonku cewek (hiperkalcemia, hiperkalciuria, *nephrocalcinosis*, *nephrolithiasis*);
- kłębuszki zazwyczaj bez zmian, ale może towarzyszyć kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN):
  - mezangialno-rozplemowe,
  - błoniasto-rozplemowe,
  - błoniaste,
  - FSGS.

Zwraca się uwagę, że opisywane przypadki tzw. idiopatycznego ziarniniakowego zapalenia śródmiąższowego nerek mogą być *de facto* izolowaną, zlokalizowaną, ograniczoną do nerek postacią sarkoidozy.

### 5.2. Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek z zapaleniem przedniej części jagodówki – zespół Dobrina

Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek z zapaleniem przedniej części jagodówki (*tubulointerstitial nephritis and uveitis* – TINU) zostało opisane po raz pierwszy przez Dobrina w 1975 r. Choroba charakteryzuje się śródmiąższowymi naciekami zapalnymi z istotną komponentą eozynofilową, obecnością nieserowacujących ziarniniaków w nerkach, węzłach chłonnych i szpiku kostnym oraz zapaleniem przedniej części jagodówki. Czynniki etiologiczne i patogeneza schorzenia są niejasne, niemniej bez wątpienia ma ono podłoże immunologiczne, ponieważ wykazano ścisły związek pomiędzy jego występowaniem i gena-



Rycina 12. Ziarniniakowe zapalenie tkanki śródmiąższowej w przebiegu sarkoidozy nerek. Dobrze odgraniczony ziarniniak nabłonkowatokomórkowy z licznymi komórkami olbrzymimi wielojądrowymi. Barwienie HE

mi głównego układu zgodności tkankowej HLA-A2, HLA-A24, HLA-DR4 i HLA-DR6. Choroba rozpoznawana jest niemal wyłącznie u młodych kobiet (nawet dziewcząt, gdyż średnia wieku chorych wynosi 15–17 lat) i przebiega z niecharakterystycznymi objawami ogólnymi: gorączką, osłabieniem, utratą apetytu i spadkiem masy ciała. Leczenie nie jest jednoznacznie ustalone, ale korzystne efekty przynosi długotrwała steroidoterapia (rzadziej inne leki immunosupresyjne). Zmiany nerkowe zazwyczaj udaje się wyleczyć i rzadko doprowadzają one do przewlekłej niewydolności nerek, natomiast zmiany oczne mają tendencję do częstych nawrotów i słabo reagują na leczenie steroidami. Objawy oczne mogą poprzedzać wystąpienie nefropatii, a ponieważ objawy i morfologia zmian śródmiąższowocewkowych są niespecyficzne, one właśnie są klinicznym kluczem do diagnozy.

#### Obraz kliniczny zmian w nerkach:

- dysfunkcja cewek proksymalnych z zespołem Fanconiego włącznie,
- ostra niewydolność nerek z białkomoczem,
- rzadko przewlekła postępująca niewydolność nerek.

#### Obraz mikroskopowy:

- nacieki śródmiąższowe złożone z limfocytów, plazmacytów, makrofagów i eozynofili, które mogą mieć charakter ilościowo dominujący,
- badanie immunopatologiczne wykazuje w nacieku zapalnym dominację limfocytów T z przewagą fenotypu CD4+ nad CD8+,
- niedużego stopnia, wyłącznie ogniskowe, *tubulitis*,
- nieserowacujące, drobne, dobrze uformowane ziarniniaki bez predylekcji lokalizacyjnej,
- ogniskowe włóknienie śródmiąższu i zanik cewek niedużego stopnia,
- rzadko: ostre uszkodzenie nabłonka cewek z jego spłaszczeniem i martwicą,
- kłębuszki bez zmian lub z niewielkim przybytkiem komórek mezangium (*mild mesangial hypercellularity*),
- naczynia krwionośne bez zmian.

Zespół Dobrina wymaga w pierwszym rzędzie różnicowania z sarkoidozą nerek, ponieważ skład nacieku komórkowego, poza nieznacznie większą liczbą eozynofili, oraz morfologia ziarniniaków w jego przebiegu nie różnią się od obserwowanych w sarkoidozie.

### 5.3. Ziarniniakowe nefropatie cewkowo-śródmiąższowe polekowe

Ziarniniakowe reakcje polekowe najczęściej występują po stosowaniu: antybiotyków – laktamowych, sulfonamidów, wankomycyny, ryfampicyny, allopurinolu, acyklowiru, difenylohydantoiny. Zdecydowanie rzadziej po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych, a spośród nich najczęściej po ketoprofenu i indometacynie (tab. III).

Obraz mikroskopowy ziarniniaków w reakcjach polekowych:

- ziarniniaki zazwyczaj słabo uformowane, niekiedy mają zaledwie postać okrągłego skupiska epitelioidnych makrofagów,
- komórki olbrzymie wielojądrowe widywane rzadko,
- na ogół nie stwierdza się serowacenia,



- w obwodowych fragmentach ziarniniaków obecne eozynofile,
- ziarniniakom zazwyczaj towarzyszy dość znaczne uszkodzenie komórek nabłonka cewek.

#### 5.4. Ziarniniakowe nefropatie cewkowo-śródmiaższowe w przebiegu innych chorób

Spośród innych schorzeń immunologicznych w diagnostyce różnicowej ziarniniaków najważniejsze znaczenie ma ziarniniak Wegenera.

Obraz mikroskopowy ziarniniaka Wegenera:

- zmiany w kłębuszkach: cechy zapalenia z martwicą włóscinek (ryc. 13. i 14.),
- w kłębuszkach półksiężycy komórkowe (*GN extracapilaris*) (ryc. 13.),
- cechy zapalenia naczyń (*vasculitis*),
- ziarniniaki zlokalizowane zazwyczaj w pobliżu kłębuszków,
- zazwyczaj obecne c-ANCA,
- w drogach oddechowych obecne ziarniniaki martwiejące.

### 6. Wtórne nefropatie cewkowo-śródmiaższowe w przebiegu kłębuszkowych chorób nerek i chorób immunologicznych

Kategoria ta obejmuje różne typy KZN i innych chorób nerek, w przebiegu których zapalenie śródmiaższowo-cewkowe ma charakter wtórny (ryc. 15. i 16.), i wiąże się z obecnością kompleksów immunologicznych w postaci ziarnistych złogów immunoglobulin i składowych dopełniacza w obrębie śródmiaższu i/lub błon podstawnych cewek (TBM).

Do grupy tej należą następujące schorzenia:

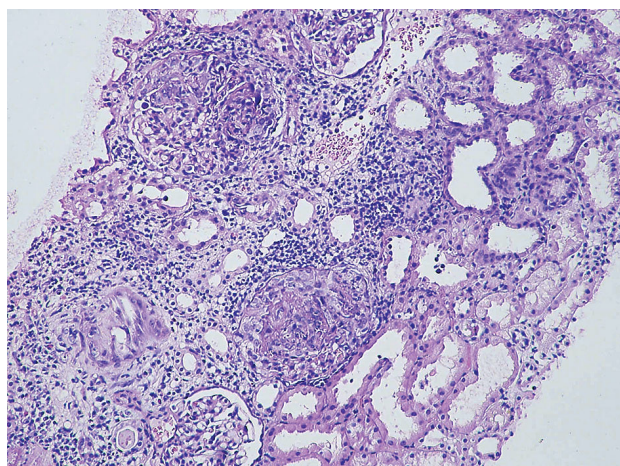
- toczniowe zapalenie nerek (TZN) – blisko połowa pacjentów z TZN wykazuje złogi IgG, IgM, rzadziej IgA i C3, głównie w TBM cewek proksymalnych i śródmiaższu (ryc. 17. i 18.),
- błoniasto-rozplemowe KZN; może przebiegać z ziarnistymi złogami w TBM; dla typu II tego zapalenia (*dense-deposit disease*) charakterystyczne są taśmowate, wybitnie elektronowo gęste złogi wzdłuż TBM,
- nefropatia błoniasta w przebiegu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i kiły,
- zespół Sjögrena,
- mieszana choroba tkanki łącznej (MCTD),
- glomerulopatie polekowe (NLPZ, penicylamina) (ryc. 19. i 20.).

### 7. Inne choroby cewek nerkowych i tkanki śródmiaższowej

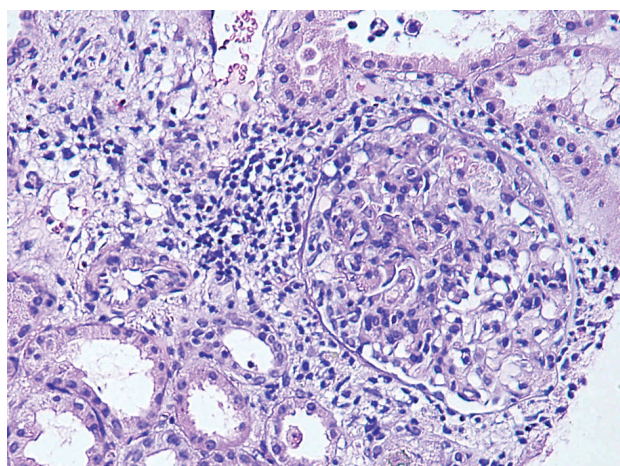
#### 7.1. Nefropatia moczanowa

Nefropatia moczanowa występuje u części pacjentów z hiperurykemią, wyróżnia się jej trzy postacie:

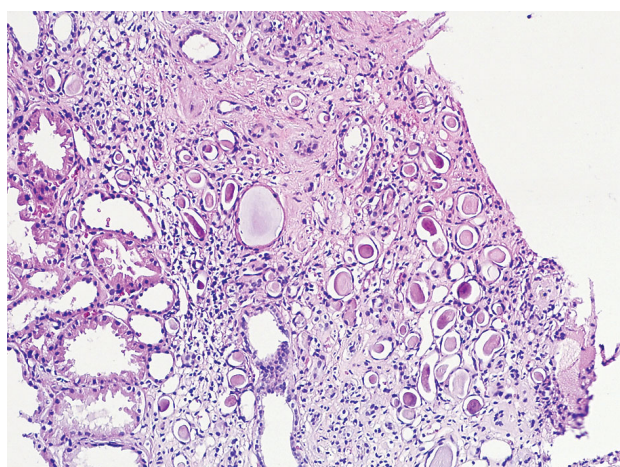
- ostra – występuje przede wszystkim u osób leczonych cytostatykami, w wyniku działania tych leków powstają duże ilości kwasu moczowego wytrącające się w postaci kryształów w kanalikach, szczególnie w cewkach zbior-



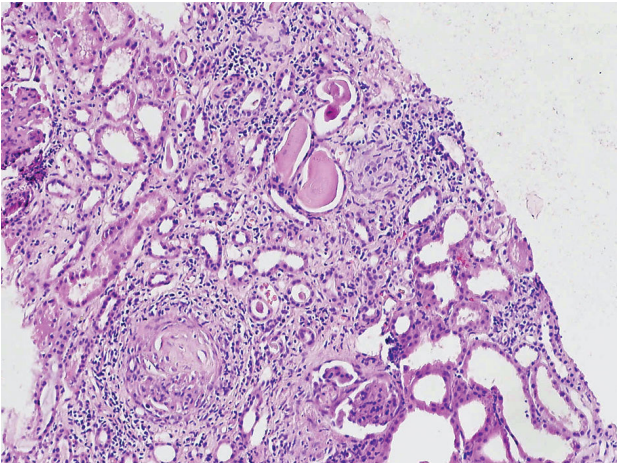
Rycina 13. Ziarniniak Wegenera. Kłębuszki z cechami zapalenia z martwicą włóscinek i obecnością półksiężyców komórkowych. W śródmiaższu intensywny naciek zapalny i drobny ziarniniak. Barwienie HE



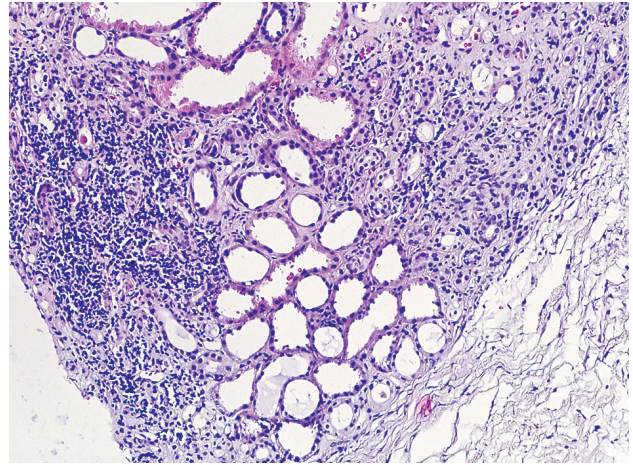
Rycina 14. Ziarniniak Wegenera. Kłębuszek z cechami segmentalnego zapalenia i martwicą włóscinek. Intensywny śródmiaższowy ogniskowy naciek zapalny wokół kłębuszka (*periglomerulitis*). Barwienie HE



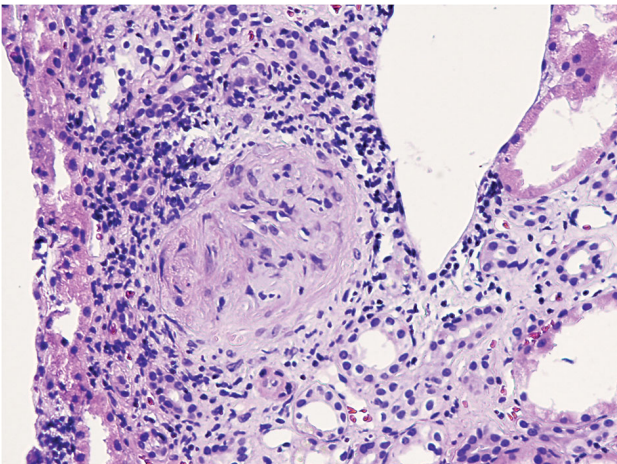
Rycina 15. Wtórne zmiany cewkowo-śródmiaższowe w przebiegu glomerulopatii. Rozproszony, miernie intensywny naciek zapalny, rozległe włóknienie zrębu, zanik cewek i liczne wałki białkowe. Barwienie HE



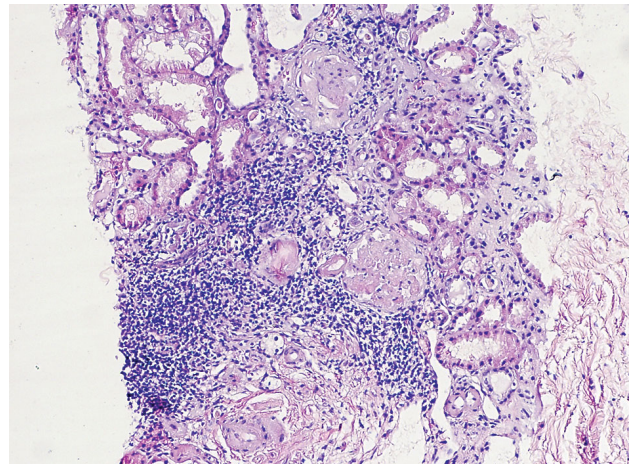
Rycina 16. Wtórne zmiany cewkowo-śródmiąższowe w przebiegu glomerulopatii. Intensywny naciek zapalny z predylekcją do lokalizacji okołokłębuszkowej (*periglomerulitis*), włóknienie śródmiąższu z zanikiem cewek i zmiany w obrębie kłębuszków. Barwienie HE



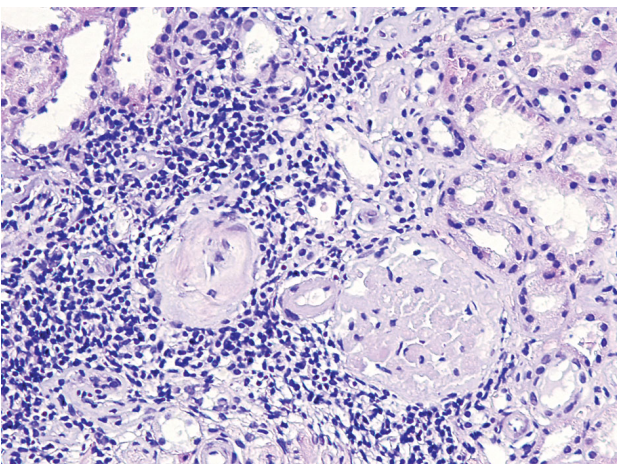
Rycina 17. Wtórne zmiany cewkowo-śródmiąższowe w przebiegu toczniowego zapalenia nerek. Zmiany ogniskowe: intensywny śródmiąższowy naciek zapalny, włóknienie śródmiąższu i zanik cewek oraz obszary z zachowanymi poszerzonymi cewkami bez zmian zapalnych. Barwienie HE



Rycina 18. Wtórne zmiany cewkowo-śródmiąższowe w przebiegu toczniowego zapalenia nerek. *Periglomerulitis*. Intensywny naciek wokół włókniejącego kłębuszka. Barwienie HE



Rycina 19. Wtórne zmiany cewkowo-śródmiąższowe w przebiegu glomerulopatii. Pełne spektrum przewlekłych zmian śródmiąższowo-cewkowych. Barwienie HE



Rycina 20. Wtórne zmiany cewkowo-śródmiąższowe. *Periglomerulitis*. Intensywny naciek wokół włókniejących kłębuszków z zatarciem ich struktury. Barwienie HE

czych (niskie pH); skutkiem jest zablokowanie odpływu moczu i ostra niewydolność nerek;

- przewlekła – występuje w przebiegu dny moczanowej; w następstwie długo trwającej hiperurykemii dochodzi do odkładania się kryształów moczanowych w cewkach oraz w tkance śródmiąższowej; skutkiem może być zatkanie cewek nerkowych, morfologicznie widoczne jest ogniskowe gromadzenie kryształów w kształcie igieł; niewydolność nerek pojawia się rzadko, częściej wiąże się nadciśnieniem;
- kamica moczanowa.

## 7.2. Wapnica nerek

Wapnica nerek (*nephrocalcinosis*) jest spowodowana zbyt dużym stężeniem wapnia we krwi i odkładaniem się go w nerkach. Morfologicznie widoczne są złogi wapnia w błonach podstawnych oraz w mitochondriach i cytoplazmie

komórek nabłonka cewek. Komórki te ulegają rozpadowi i mogą blokować odpływ moczu, powodując zanik nefronów z włóknieniem tkanki śródmiąszowej. Ponadto złoży odnaleźć można w śródmiąszu, torebkach Bowmana i ścianach tętnic. Powyższe zmiany zwiększają ryzyko rozwoju kamicy i odmiedniczkowego zapalenia nerek.

### 7.3. Zmiany w przebiegu szpiczaka mnogiego

Wyróżnia się trzy rodzaje zmian dotyczące różnych struktur i kompartmentów nerki:

- zmiany cewkowo-śródmiąszowe – należą do najczęstszych patologii w przebiegu szpiczaka, nazywane są także nefropatią wałeczkową łańcuchów lekkich (*light chain cast nephropathy*); spowodowane są obecnością w moczu białka Bence-Jonesa (łańcuchy lekkie immunoglobulin, zwykle typu  $\kappa$ ), które oddziałuje cytotoksycznie na komórki nabłonka cewek; morfologicznie widoczne są silnie kwasochłonne wałeczki w świetle cewek; nabłonek cewek ulega martwicy, w podścielisku obecny jest naciek zapalny, niekiedy mogą być obecne wielojądrowe komórki olbrzymie; po dłuższym czasie dochodzi do włóknienia podścieliska i zaniku cewek; klinicznie mogą występować objawy przewlekłej lub ostrej niewydolności nerek;
- glomerulopatia łańcuchów lekkich – polega na odkładaniu się w kłębuszkach nerkowych łańcuchów lekkich immunoglobulin; histologicznie widoczne są guzkowe złoży w mezangium, klinicznie objawia się białkomoczem, nadciśnieniem oraz narastającą azotemią;
- amyloidoza.

## 8. Tubulopatie

Tubulopatie to rzadkie zaburzenia czynności cewek nerkowych przebiegające z prawidłowym przesączaniem kłębuszkowym. Mogą mieć charakter wrodzony lub nabyty (głównie w przebiegu chorób układowych lub toksycznego uszkodzenia nerek).

Konsekwencją upośledzenia transportu cewkowego są charakterystyczne zespoły, spowodowane niedoborem lub nadmiarem określonych składników przesączu. Najważniejsze z nich to:

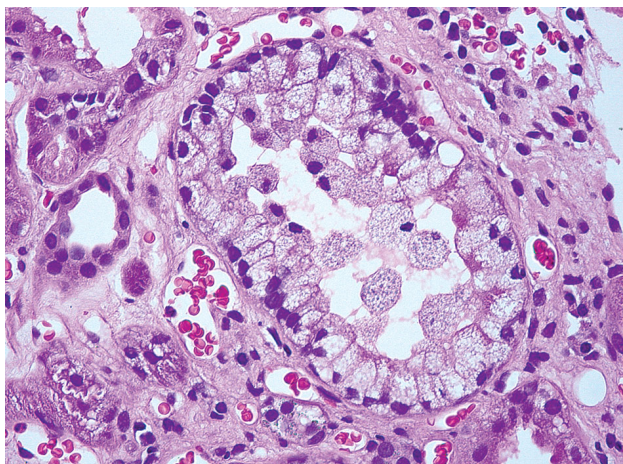
- cukromocz (*glycosuria*) – spowodowany izolowanym zaburzeniem reabsorpcji glukozy w cewce bliższej, nie ma następstw klinicznych,
- kwasica cewkowa – spowodowana zaburzeniami reabsorpcji wodorowęglanów i/lub sekrecji jonów wodorowych,
- cystynuria – związana z zaburzeniem transportu cystyny, lizyny, ornityny i argininy, może wikać się kamica,
- krzywica hipofosfatemiczna oporna na witaminę D – związana z izolowanym defektem reabsorpcji fosforanów i upośledzeniem syntezy 1,25-dihydroksycholekalcyferolu,
- zespół Gitelmana – spowodowany defektem transportera sodowo-chlorkowego w kanalik dystalnym, prowadzi do przewlekłej hipokaliemii,
- zespół Barttera – przyczyną tego zespołu jest wrodzony defekt reabsorpcji Na i K, upośledzone wchłanianie Na w ramieniu wstępującym pętli Henlego, co skutkuje hipokaliemią i wtórnym hiperaldosteronizmem,

- moczówka prosta nerkowa (*diabetes insipidus nephrogenus*) – spowodowana zaburzeniem odpowiedzi cewek nerkowych na działanie wazopresyny, co skutkuje upośledzeniem zagęszczania moczu,
- zespół Fanconiego, Debrego i de Toniego – spowodowany złożonym defektem cewki bliższej, związany jest z zaburzeniami reabsorpcji glukozy, aminokwasów i fosforanów, niekiedy także wodorowęglanów, kwasu moczowego, cytrynianów oraz jonów Mg, Ca i K; skutkuje zaburzeniami wzrostu, krzywicą oraz kwasicą nerkową; jednym z czynników mogących spowodować to uszkodzenie jest zażywanie przeterminowanych antybiotyków z grupy tetracyklin.

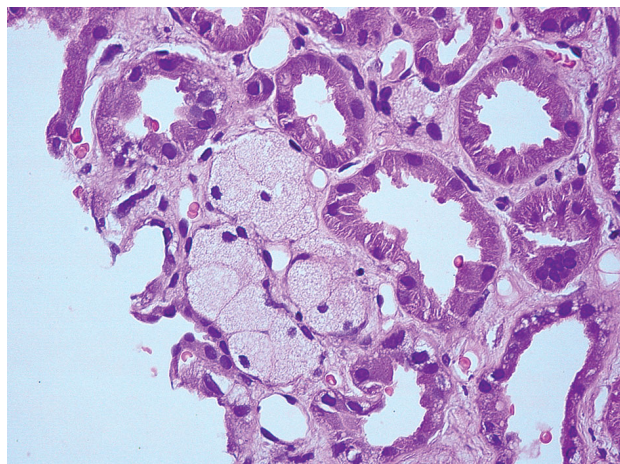
## 9. Komentarz końcowy i uwagi

1. W pierwotnej TIN zmiany zapalne koncentrują się głównie w obrębie podtorebkowym kory i na granicy korowo-rdzeniowej. Przy przewlekłej pierwotnej TIN charakterystyczne w obrazie mikroskopowym jest pełnoobwodowe włóknienie torebek Bowmana i obecność kłębuszków atubularnych.
2. W przypadku TIN wtórnej do przewlekłych glomerulopatii najbardziej typową cechą morfologiczną jest przewlekły naciek zapalny w śródmiąszu, niekiedy z limfadenoplazją, czyli tworzeniem grudek chłonnych, zwykle bez cech *tubulitis*, z tendencją do ogniskowego i rozlanego włóknienia zrębu (naciek zlokalizowany na podłożu włókniejącego zrębu).
3. Nie można zapominać, że w części przypadków uszkodzenia immunologicznego (szczególnie w przebiegu chorób autoimmunologicznych i zapaleń polekowych) możemy mieć do czynienia ze współistnieniem glomerulopatii i TIN (np. w toksyczności NLPZ może współistnieć TIN z glomerulopatią MCD).
4. W przypadku zmian w obrębie nabłonka cewek brak jest jawnej korelacji między nasileniem uszkodzenia w mikroskopii świetlnej a wydolnością nerek. Konieczne jest zwracanie uwagi na obecność subtelnych zmian morfologicznych mogących wskazywać na typ i rodzaj uszkodzenia tkanki nerkowej:
  - wakuolizacja i obrzmienie nabłonka (ryc. 21. i 22.),
  - poszerzenie światła cewkowego do mikrotętniaków cewkowych włącznie, typowych m.in. dla nefropatii w przebiegu infekcji HIV, wariantu FSGS z zapadniętymi pętlami (*collapsing FSGS*), zatrucia ołowiem, wrodzonego zespołu nerczycowego czy ESK (ryc. 23.–25.),
  - utrata rąbka szczoteczki komórek nabłonka (ryc. 24.),
  - obecność wałeczków (białkowych, erytrocytarnych) (ryc. 26.),
  - obecność zwapnień w świetle/nabłonku cewkowym (ryc. 27. i 28.).

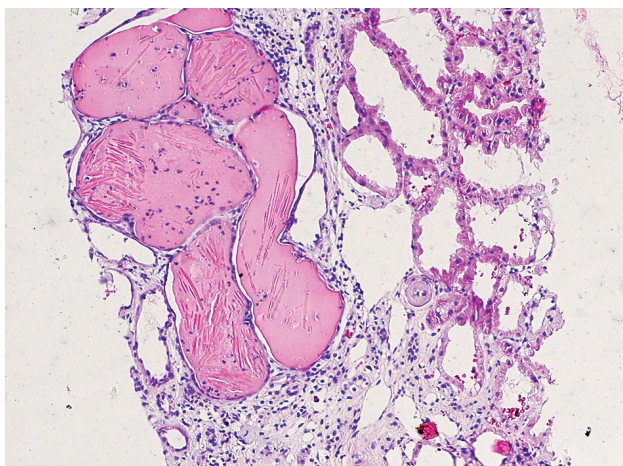
Praca finansowana z grantu MNiSW: N N402 088735, oraz wykonana w ramach projektu pn. „Program rozwoju Akademii Medycznej we Wrocławiu” realizowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, Program Operacyjny Kapitał Ludzki (Umowa nr UDA-POKL.04.01.01-00-010/08-00).



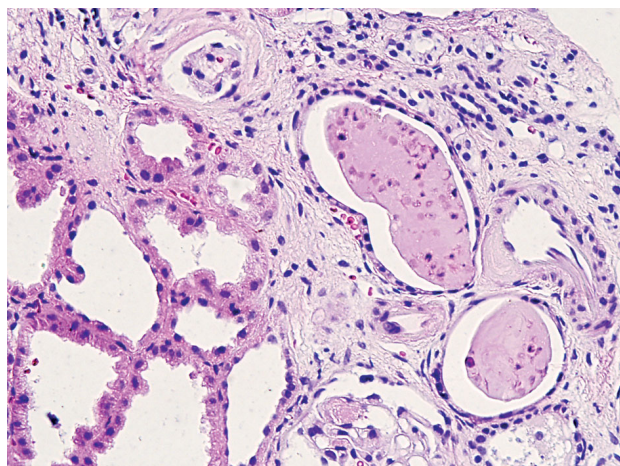
Rycina 21. Wakuolizacja i obrzmienie nabłonka cewek proksymalnych. Barwienie HE



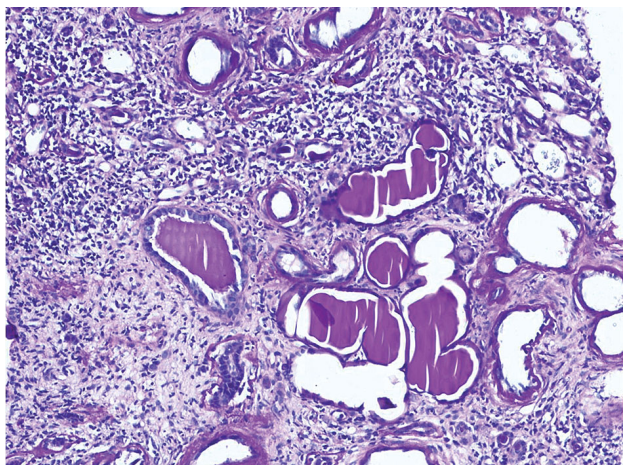
Rycina 22. Wakuolizacja i obrzmienie nabłonka cewek, komórki piankowe śródmiąższu. Barwienie HE



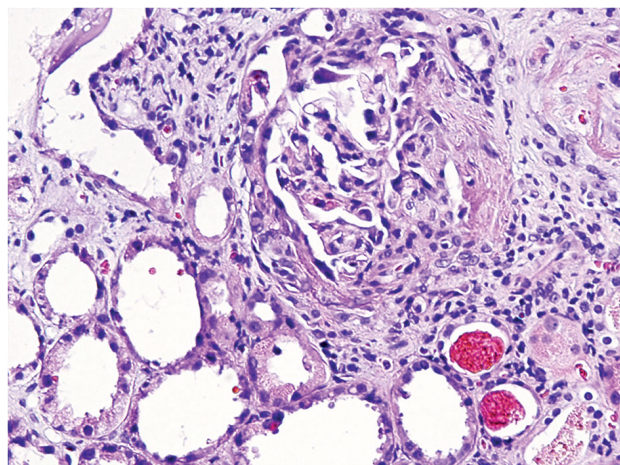
Rycina 23. Wybitne poszerzenie cewek – mikrotętniaki cewkowe. Barwienie HE



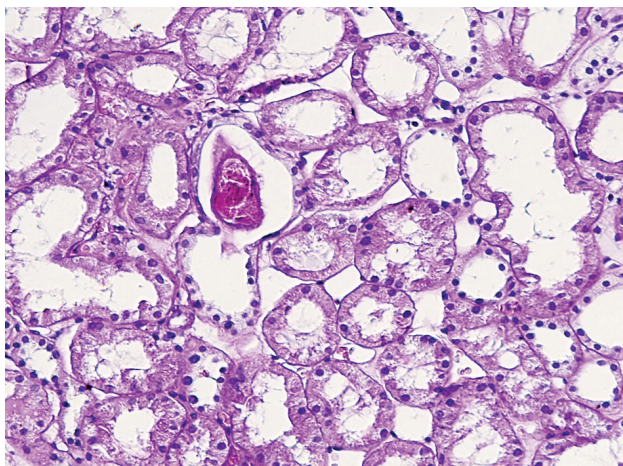
Rycina 24. Poszerzenie cewek z zaleganiem treści białkowej i komórek zapalnych w świetle. Barwienie HE



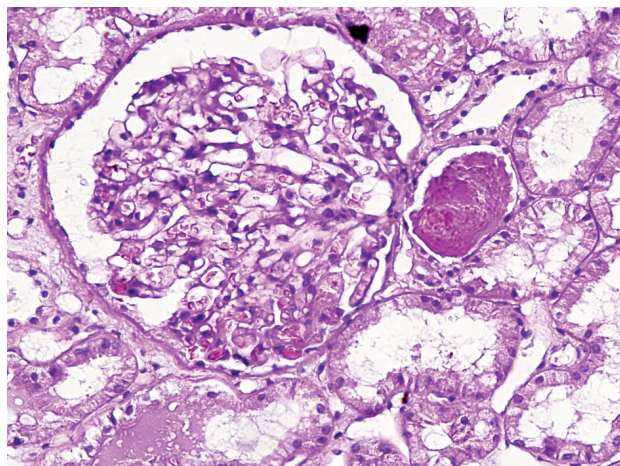
Rycina 25. Poszerzenie cewek na obszarze zwłókniałego, objętego masywnym zapaleniem zrębu. Barwienie PAS



Rycina 26. Walki erytrocytarne w świetle cewek. Barwienie HE



Rycina 27. Formujące się mikrozwąpnienie w świetle cewki. Barwienie HE



Rycina 28. Duże mikrozwąpnienie w świetle poszerzonej cewki. Barwienie HE

### Piśmiennictwo

1. Dobrin RS, Vernier RL, Fish AL. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. A new syndrome. *Am J Med* 1975; 59: 325-333.
2. Heptinstall's Pathology of the Kidney. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds.). Wolters Kluwert, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006; 991-1139.
3. Kaynar K, Ersoz S, Akyol N, et al. Adult onset tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Nephrology* 2005; 10: 418-420.
4. Öktem F, Tunc SE, Olgar S, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with symmetrical synovitis in a male adolescent. *Eur J Gen Med* 2005; 2: 27-31.
5. Renal Disease. Classification and atlas of tubulo-interstitial and vascular diseases. Seshan SV, D'Agati V, Appel G, Churg J (eds.). Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Tokyo, Wrocław 1999.
6. Ricketson J, Kimel G, Spence J, et al. Acute allergic interstitial nephritis after use of pantoprazole. *CMAJ* 2009; 180: 535-538.
7. Rutkowski B. Jatrogeenne choroby nerek. *Pol Merkuriusz Lek* 2010; 30: 66-70.
8. Sancewicz-Pach K, Ogarek I. Leki i substancje potencjalnie nefrotoksyczne. *Przegl Lek* 2001; 58: 185-190.
9. Sessa A, Meroni M, Battini G. Acute renal failure due to idiopathic tubulo-interstitial nephritis and uveitis: "TINU syndrome" Case report and review of the literature. *J Nephrol* 2000; 13: 377-380.
10. Silva's Diagnostic Renal Pathology. Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG (eds.). Cambridge University Press, New York 2009; 407-435.
11. Świerkocki K. Sarkoidoza. *Przew Lek* 2007; 1: 24-29.
12. Walczak K, Krysicka A, Moczulski D. Nefropatia ziół chińskich – opis przypadku. *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 272-276.