

Valproatinduceret akut interstitiel nefritis med et alvorligt forløb

Reservelæge Giedre Martuseviciene,
overlæge Anne-Lise Kamper & professor Thomas Horn

H:S Rigshospitalet, Nefrologisk Afdeling P, og
Amtssygehuset i Herlev,
Nefrologisk Afdeling B og Patologisk Institut

Akut interstitiel nefritis er en relativt sjælden tilstand, der påvises i 2-3% af alle nyrebiopsier [1]. Det drejer sig om en formentlig immunologisk betinget inflammatorisk reaktion i nyrens interstitium med deraf følgende påvirket nyrefunktion. De fleste tilfælde er medikamentudløste, men ætiologien kan også være infektion, immunologiske lidelser samt metaboliske og neoplastiske sygdomme. Såfremt den udløsende årsag fjernes, vil sygdommen i reglen helbredes. Den inflammatoriske proces kan dog føre til fibrosedannelse og vedvarende nyrefunktionsnedsættelse [1-3].

Sygehistorie

En 31-årig mand, der var blevet valproatbehandlet for epilepsi siden 12-års-alderen, blev indlagt akut i 1997 med podagraanfald, diskrete uræmiske symptomer og plasmakreatinin 610 $\mu\text{mol/l}$. Tidligere havde patienten i 1990 gennemgået en urologisk udredning pga. intermitterende højresidige flanksmerter og makroskopisk hæmaturi. Der var blevet påvist koagler i højre nyrepelvis uden påviselig årsag; disse var blevet behandlet med JJ-kateter i tre uger. På grund af efterfølgende stigning i plasmakreatinin til 134 $\mu\text{mol/l}$ blev der i 1992 foretaget nyrebiopsi med påvisning af en svær interstitiel granulomatøs inflammation. Flere årsager til denne tilstand blev overvejet, herunder valproatbehandlingen, men seponeringsforsøg havde ført til recidiv af krampeanfald, og behandlingen var derfor fortsat under nefrologisk kontrol. I 1996, hvor plasmakreatinin var omkring 200 $\mu\text{mol/l}$, havde patienten afbrudt sin kliniske kontrol.

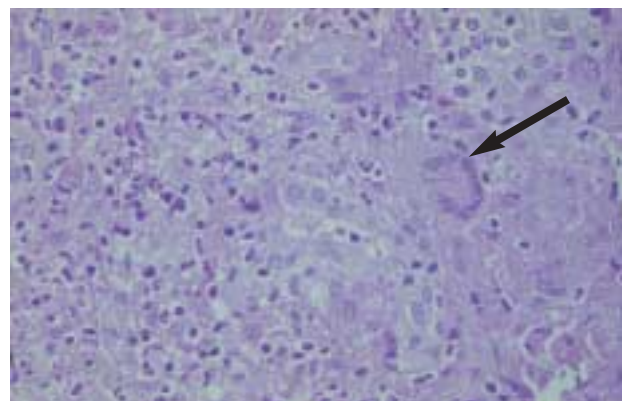
I 1997 fandtes ultrasonisk skrumpennyredannelse samt renografisk ophævet funktion af den højre nyre, hvorfor man afstod fra fornyet nyrebiopsi. Kortvarig steroidbehandling var uden virkning, patienten fik terminal nyreinsufficiens og blev i 1998 transplanteret med mater som nyredonor. Det initiale transplantationsforløb var ukompliceret med hurtigt indsættende god funktion. Fire uger efter transplantationen blev patienten genindlagt med stigning i plasmakreatinin til 184 $\mu\text{mol/l}$. En nyregraftbiopsi viste store områder med massiv infiltration af mononukleære celler, stedvis med granulomatøst præg. Endvidere fandtes spredte eosinofile granulocytter i

interstitiet samt tubulitis. Biopsien viste, at kriterierne for akut rejektion, BANFF grad I, var opfyldt, men ved sammenligning med patientens tidligere biopsi fra den native nyre fandtes betydelige lighedspunkter, og det blev vurderet, at det histologiske billede også kunne forklares ved en medikamentelt induceret akut interstitiel nefritis (**Figur 1**). Patienten blev behandlet med antirejektionskur i form af højdosis steroid med god effekt, men efter tre uger udvikledes atter plasmakreatininstigning. En fornyet graftbiopsi viste fortsat interstitiel inflammation samt udvikling af fibrose i interstitiet. På mistanke om valproatinduceret interstitiel nefritis blev patientens anti-epileptiske behandling herefter ændret fra valproat til lamictal uden samtidig ændring i den immunsuppressive behandling.

Nyregraftfunktion har siden da været stabil med plasmakreatinin 140-160 $\mu\text{mol/l}$ igennem seks år.

Diskussion

Langt de fleste tilfælde af akut interstitiel nefritis er af medikamentel ætiologi, idet tilstanden kan optræde som reaktion på en lang række almindeligt anvendte lægemidler, herunder antibiotika (penicillin, cefalosporiner, rifampicin etc.), ikke-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID) inklusive COX 2-hæmmere, diuretika, protonpump hæmmere og anti-epileptika (carbamazepin, diazepam, phenobarbital og phenytoin). Det drejer sig om en dosisafhængig beskadigelse af nyrenes tubulointerstitielle væv, hvor sygdomsdebuten kan variere fra få uger til flere år efter påbegyndt behandling [1-3]. Der er i litteraturen kun beskrevet få tilfælde af valproatinduceret nyrebeskadigelse omfattende akut interstitiel nefritis og



Figur 1. Lysmikroskopi af biopsi efter transplantation. Der ses en svær infiltration af mononukleære betændelsesceller inklusive makrofager. Billedet har et granulomatøst præg, og der ses en enkelt kæmpecelle (pil). (Original forstørrelse $\times 100$).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Fanconi-syndrom [4-5]. I et tilfælde opstod nyrepåvirkningen syv år efter påbegyndelse af valproatbehandling [4].

Symptomerne ved akut interstitiel nefritis er uspecifikke med varierende grader af akut eller langsomt progredierende nyreinsufficiens. Tilstanden kan være ledsaget af ekstrarenale manifestationer, såsom febrilia, eksantem og artralgi samt parakliniske forandringer med eosinofili og IgE-forhøjelse. Urinundersøgelse viser ofte mikroskopisk hæmaturi (10% makroskopisk), steril leukocyturi, eosinofili og proteinuri, som i de fleste tilfælde er mild (<1 g pr. døgn) og sjældent i nefrotisk niveau. Ud over nedsættelse i den glomerulære filtrationshastighed kan der ses tubulusdysfunktion med Fanconi-syndrom (metabolisk acidose, hypokaliæmi, hypofosfatæmi, hypourikæmi, proteinuri, hyperaminoacidouri og tubulær dysfunktion). Diagnosen medikamentinduceret akut interstitiel nefritis mistænkes ofte på basis af kliniske og parakliniske fund og verificeres ved karakteristiske nyrebiopsiforandringer med inflammation i det interstitielle væv. Det inflammatoriske celleinfiltrat består primært af lymfocytter eller monocytter, men eosinofilytter, plasmaceller eller neutrofilocytter kan også være til stede, og der kan ses granulomdannelse. Behandlingen består primært i identifikation og seponering af det udløsende medikament, men er i øvrigt symptomatisk. Steroidbehandling kan overvejes i tilfælde af svær interstitiel nefritis [1-3]. I den foreliggende sygehistorie blev ophør med det mistænkte medikament forsøgt, men ikke gennemført grundet kliniske omstændigheder. Det efterfølgende alvorlige forløb med udvikling af terminal nyresvigt og behov for renal erstatningsterapi samt recidiv af akut interstitiel nefritis i nyretransplantatet illustrerer vigtigheden af at gennemføre seponering af det udløsende præparat ved medikament induceret akut interstitiel nefritis. Sygehistoriens ophævede funktion af højre nyre skønnes ikke at være relateret til patientens interstitielle nefritis.

Korrespondance: *Giedre Martuseviciene*, Nefrologisk Afdeling P, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København. E-mail: giedrise@yahoo.com

Antaget: 7. april 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1988;66:97-115.
2. Hansen HE, Olsen S. Akut interstitiel nefritis forårsaget af medikamina. *Ugeskr Læger* 1988; 150:675-8.
3. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2778-83.
4. Yoshikawa H, Watanabe T, Abe T. Tubulo-interstitial nephritis caused by sodium valproate. *Brain Dev* 2002;24:102-5.
5. Zaki EL, Springate JE. Renal injury from valproic acid: case report and literature review. *Pediatr Neurol* 2002;27:318-9.

Lægemiddelstyrelsen**Tilskud til lægemidler**

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 9. oktober 2006 ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7 til følgende lægemidler:

(G-04-CA-01) Alfuzosin »ratiopharm« depottabletter*, ratiopharm A/S
(N-02-AB-03) Matrifen depotplastre, Nycomed Danmark ApS
(N-06-AX-11) Mirtazapin »Sandoz« tabletter*, Sandoz A/S
(N-06-AX-11) Mirtazapin »Teva« smeltetabletter*, TEVA Danmark A/S
(N-04-BC-09) Neupro depotplastre, Schwarz Pharma ApS
(N-06-AB-10) Seroplex tabletter*, Paranova Danmark A/S
(H-03-BB-02) Thycapzol tabletter*, Sandoz A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 9. oktober 2006.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.