

CASE REPORT

Acute interstitial nephritis due to pantoprazole: A case report

Nasrollah Maleki¹,
Bahman Bashardoust²,
Ahad Azami²,
Zahra Tavosi³

¹ Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

² Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

³ Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received January 6, 2014; Accepted March 15, 2014)

Abstract

Pantoprazole is a proton-pump inhibitor that is commonly prescribed for the treatment of gastroesophageal reflux-related disorders. Acute interstitial nephritis is an uncommon though important side-effect of these classes of drugs. We reported a case with acute interstitial nephritis due to pantoprazole. A 25-year-old woman from Ardabil, Iran was admitted to our hospital with the complaint of fever, abdominal pain, icterus, oliguria, nausea and vomiting. In laboratory investigations, she had leukocytosis, microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. The patient was diagnosed with sepsis, acute pancreatitis and hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, and she was treated with broad-spectrum antibiotics, hemodialysis and plasmapheresis. One week after treatment, symptoms were improved, and serum creatinine was decreased. Due to the dyspepsia, pantoprazole was prescribed. Following the administration of pantoprazole, serum creatinine was increased again. Urinalysis revealed pyuria and white blood cell (WBC) cast, and a subsequent renal biopsy confirmed a diagnosis of acute interstitial nephritis. Physicians should be aware that drug-induced acute interstitial nephritis can be associated with proton-pump inhibitors. Early detection of this rare adverse reaction may prevent acute renal failure.

Keywords: Acute interstitial nephritis, pantoprazole, acute renal failure

J Mazand Univ Med Sci 2014; 23(Suppl 2): 223-7 (Persian).

نفریت بینایینی حاد ناشی از پنتوپرازول: گزارش موردی

نصرالله ملکی^۱

بهمن بشردوست^۲

احمد اعظمی^۳

زهرا طاووسی^۳

چکیده

پنتوپرازول یک مهار کننده پمپ پروتون است که به طور معمول برای درمان اختلالات مربوط به ریفلاکس معده به مری تجویز می‌شود. نفریت بینایینی حاد یک عارضه جانبی نادر، اما مهم این دسته از داروها است. در این مطالعه یک مورد نفریت بینایینی حاد ناشی از پنتوپرازول گزارش شد. خانم ۲۵ ساله ساکن اردبیل با شکایت تب، درد شکم، زردی، کم ادراری (Oliguria)، تهوع و استفراغ در بیمارستان بستری شد. در بررسی های آزمایشگاهی، لکوسیتوز، آنمی همولیتیک میکروآثربوپاتیک، ترومبوسیتوپنی و نارسایی کلیه وجود داشت. جهت بیمار سپسیس، پانکراتیت حاد و سندرم همولیتیک اورمیک-پورپورای ترومبوسیتوپنیک مطرح شد و تحت درمان با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف، همودیالیز و پلاسمافرز قرار گرفت. یک هفته پس از درمان، عالیم بهبود پیدا کرد و کراتینین سرم کاهش یافت. به دلیل وجود سوء هاضمه در بیمار، پنتوپرازول تجویز شد. به دنبال تجویز پنتوپرازول، دوباره کراتینین سرم بالا رفت. در آزمایش ادرار، پیوری (Pyuria) و کست گلبول سفید دیده شد و بیوپسی کلیه متعاقب آن، تشخیص نفریت بینایینی حاد را تأیید کرد. پزشکان باید بدانند که نفریت بینایینی حاد ناشی از دارو می تواند به دنبال تجویز داروهای مهار کننده پمپ پروتون ایجاد گردد. تشخیص زود هنگام این واکنش نامطلوب نادر ممکن است از نارسایی حاد کلیه جلوگیری کند.

واژه های کلیدی: نفریت بینایینی حاد، پنتوپرازول، نارسایی حاد کلیه

مقدمه

تب، اوزینوفیلی محيطی و بثورات جلدی در ۱۰ درصد بیماران ممکن است دیده شود، اما در بیشتر مبتلایان حداقل یکی از این یافته ها مشاهده می شود (۳، ۴، ۷).

اگر چه یافته های بالینی و آزمایشگاهی می توانند تشخیصی برای این بیماری باشند، اما همچنان بیوپسی کلیه استاندارد طلایی برای تأیید تشخیص باقی مانده است (۸، ۹). در موارد مشکوک به AIN ناشی از دارو، در صورتی که عملکرد کلیه به سرعت در عرض چند روز تا یک هفته پس از قطع مصرف دارو بهبود یابد، هیچ ارزیابی و درمان اضافی نیاز نیست. بیوپسی کلیه به طور کلی در موارد عدم قطعیت

نفریت بینایینی حاد Acute interstitial nephritis (AIN) نوعی سندرم بالینی - پاتولوژیک است که اغلب به صورت عالیم غیر اختصاصی نارسایی حاد کلیه از قبیل ضعف، خستگی، کاهش حجم ادرار، تهوع و استفراغ پس از مصرف داروها و عفونت ها بروز می کند و با یافته های پیوری (Pyuria)، هماچوری و کست ادراری گلبول سفید همراه است (۱-۴). در بعضی از بیماران نشانه های حساسیت سیستمیک مانند بثورات ماکولوپاپولر، اوزینوفیلی محيطی، اوزینوفیل در ادرار و آرتراژی ممکن است وجود داشته باشد (۶، ۵). عالیم سه گانه

E-mail: nasrollahmaleki@yahoo.com

مؤلف مسئول: نصرالله ملکی - اردبیل: خیابان شهید جدی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دفتر آموزش گروه داخلی.

۱. دستیار، گروه داخلی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. استادیار، گروه داخلی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. دستیار، گروه داخلی، بیمارستان شهرای خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

۴. تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۱۲/۲۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۱۲/۲۴

تندرنس شدید در ناحیه اپیگاستر و قسمت فوقانی و راست شکم داشت. سایر معاینات طبیعی بود. در بررسی های آزمایشگاهی بیمار، لکوسیتوز، آنمی، ترومبوسیتوپنی و کراتینین سرمی بالا مشاهده شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: آزمایش های اولیه سرمی بیمار

۲۳۴۰۰ cu/mm ^³	WBC (White blood cell)
۷/۱ g/dl	Hgb (Hemoglobin)
۳۰۰۰۰ cu/mm ^³	Platelet
۳۲۸ mg/dl	Urea
۱۲/۹ mg/dl	Creatinine
۱۴۷ mmol/L	Sodium
۴/۷ mmol/L	Potassium
۱۱۰۸ IU/L	LDH (Lactate dehydrogenase)
۲۳ IU/L	AST (aspartate aminotransferase)
۲۹ IU/L	ALT (alanine aminotransferase)
۵/۲ mg/dl	Total Bili
۳/۲ mg/dl	Direct Bili
۱۷۸ IU/L	CPK (Creatine phosphokinase)
۲۰۵ U/L	Amylase
۸۷ U/L	Lipase

در لام خون محیطی، شیستوسمیت به میزان ۵ درصد دیده شد. در سونوگرافی و (Computed tomography scan) CT scan شکم و لگن، به جز مختصراً مایع آزاد در اطراف پانکراس، نکته ای وجود نداشت. اکو کاردیوگرافی بیمار نیز طبیعی بود. با توجه به وجود عالیم سیستمیک عفونت، آنمی همولیتیک میکروآثریوپاتیک، ترومبوسیتوپنی و نارسایی کلیه، جهت بیمار سپسیس و سندروم همولیتیک اورمیک-پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک مطرح شد و تحت درمان با آنتی بیوتیک وسیع الطیف، کورتیکواستروئید، پلاسما می منجمد تازه، همودیالیز و پلاسمافرزر قرار گرفت. در روز هفتم بستری، با درمان های پیش گفته، تعداد پلاکت به ۴۵۰/۰۰۰ افزایش و کراتینین سرم به ۱/۴ mg/dl کاهش یافت و سایر آزمایش های نیز به حد طبیعی رسید. حال عمومی بیمار نیز به طور کامل بهبود پیدا کرد و همودیالیز و پلاسمافرزر قطع شد. در روز دهم بستری،

در رسیدن به تشخیص، نارسایی کلیوی پیش رونده و عدم بهبودی خود به خودی پس از قطع مصرف دارو به کار می رود (۱۰، ۱۱). شروع کورتیکواستروئید (مانند AIN ناشی از دارو که پردنیزون)، در بیماران مشکوک به AIN ناشی از دارو که نامزد خوبی برای بیوپسی کلیه نیستند، روش جایگزین مناسبی است (۱۱، ۱۰، ۳).

پنتوپرازول یک داروی مهار کننده پمپ پروتون (PPI) یا Proton pump inhibitors است که به منظور کاهش ترشح اسید معده در درمان اختلالات وابسته به اسید و سوء هاضمه به کار می رود (۱۲، ۱۳). استفاده از این دارو به طور فزاینده ای در حال گسترش است. نفریت بینایینی حاد، عارضه جانبی نادری از داروهای PPI است که اولین بار در سال ۱۹۹۲ میلادی به دنبال مصرف امپرازول شرح داده شد (۱۴). در این مطالعه، یک مورد نفریت بینایینی حاد ناشی از پنتوپرازول گزارش می شود.

معرفی بیمار

بیمار خانم ۲۵ ساله ای اهل و ساکن اردبیل است که از حدود یک ماه قبل از مراجعه با شکایت دردهای کولیک شکمی در طی بررسی ها، کله سیستیت حاد همراه با سنگ های متعدد در مجرای کلدوک داشت و حدود یک هفته قبل از مراجعه تحت کلائزیوپانکراتوگرافی اندوسکوپیک (ERCP) یا (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography و رفع انسداد مجرای صفراؤی قوار گرفت. درد شکم بیمار بعد از انجام ERCP بهبود نیافت و عالیم تب، ضعف و بی حالی، تهوع و استفراغ، کاهش حجم ادرار و زردی منتشر نیز به عالیم وی اضافه شد. وی با این تابلو به بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل مراجعه نمود و با تشخیص اولیه پانکراتیت حاد و سپسیس بستری شد.

در معاینات انجام شده، بیمار هوشیار بود و فشار خون ۱۰۰/۶۰ mmHg، ضربان قلب ۱۰۵ بار در دقیقه، تعداد تنفس ۲۶ بار در دقیقه و درجه حرارت 39°C داشت. در نگاه، بیمار رنگ پریده و ایکتریک بود و در معاینه شکم،

اولین بار توسط Baldwin و همکاران گزارش داده شد (۱۴) و از آن زمان به بعد، فهرست داروهایی که باعث این بیماری می‌شوند، رشد کرده است. این داروها شامل عوامل ضد میکروبی، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، ضد تشنج‌ها و دیورتیک‌ها می‌باشد (۲).

Ruffenach و همکاران برای اولین بار نفریت بینایینی حاد ناشی از امپرازول را شرح دادند (۱۵). نفریت بینایینی حاد ناشی از پنتوپرازول برای اولین بار توسط Ra و Tobe گزارش شد (۱۶) و به دنبال آن نفریت بینایینی حاد ناشی از رابپرازول نیز برای اولین بار توسط Geevasinga و همکاران شرح داده شد (۱۷). این گزارش‌ها نشان دهنده این است که نفریت بینایینی حاد می‌تواند به دنبال مصرف همه داروهای PPI ایجاد شود. در طی تحقیقی که Simpson و همکاران در نیوزلند بر روی ۱۵ بیمار مبتلا به نفریت بینایینی حاد ناشی از داروهای PPI انجام دادند، محاسبات آن‌ها نشان داد که شیوع نفریت بینایینی حاد در آن جا ۸ در هر ۱۰،۰۰۰ نفر است (۱۸).

Geevasinga و همکاران در طی مطالعه‌ای در استرالیا، ۱۸ بیمار مبتلا به نفریت بینایینی حاد ناشی از PPI را که با بیوپسی کلیه اثبات شده بود، معرفی کردند (۱۹) و در مطالعه دیگری Torpey و همکاران ۸ مورد نفریت بینایینی حاد اثبات شده ناشی از PPI را در انگلستان معرفی کردند (۲۰). سازمان بهداشت جهانی تأثیریه ۲۰۱۲، تعداد ۸۷ مورد نفریت حاد بینایینی ناشی از پنتوپرازول را گزارش کرد. در سال‌های اخیر نیز نفریت حاد بینایینی ناشی از پنتوپرازول، در چندین مطالعه به صورت موردي گزارش شده است، اما تا کنون شیوع واقعی آن در هیچ مطالعه‌ای بررسی نشده است.

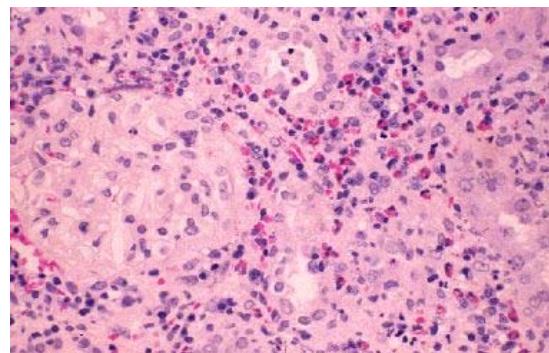
تظاهرات بالینی نفریت بینایینی حاد ناشی از دارو متغیر است. اوزینوفیلی در ۸۰ درصد موارد، تسب در ۷۵ درصد بیماران و بثورات پوستی در کمتر از ۵۰ درصد موارد دیده می‌شود (۱۰).

در یکی از گزارش‌های نفریت بینایینی حاد ناشی از امپرازول، تریاد کلاسیک تسب، اوزینوفیلی و راش تنها در ۵/۶ درصد از بیماران دیده شد (۲۱). در نفریت بینایینی حاد ناشی از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، تسب، بثورات

کراتینین بیمار به $1/1 \text{ mg/dl}$ رسید. در روز یازدهم بستری، به دلیل سوزش سردل و درد اپیگاستر، پنتوپرازول تجویز گردید. دو روز بعد از تجویز پنتوپرازول، ناگهان کراتینین سرم دوباره افزایش یافت و در طی روزهای بعدی به $4/5 \text{ mg/dl}$ رسید و همزمان تب و بثورات ماکولوپاپول در ناحیه تنہ دیده شد. با توجه به این که این علایم به دنبال تجویز پنتوپرازول ایجاد شده بود، جهت بیمار نفریت بینایینی حاد مطرح گردید و پنتوپرازول قطع شد. در سدیمان ادراری، پیوری و کست گلبول سفید دیده شد (تصویر شماره ۱) و در بیوپسی کلیه به عمل آمده از بیمار، ارتashag گستردگی گلبول‌های سفید، به ویژه اوزینوفیل‌ها در بافت بینایینی و توپول‌ها دیده شد (تصویر شماره ۲). یک هفته بعد از قطع پنتوپرازول، کراتینین سرم بیمار به $1/2 \text{ mg/dl}$ رسید و بیمار با حال عمومی خوب مرخص گردید.



تصویر شماره ۱: سدیمان ادراری، نشان دهنده پیوری و کست گلبول سفید



تصویر شماره ۲: بیوپسی کلیه، نشان دهنده ارتashag لنفوسيت‌ها، اوزينوفيل‌ها و پلاسماسل‌ها در بافت بینایینی

بحث

نفریت بینایینی حاد ناشی از دارو (به دلیل متی‌سیلین) برای

صورت گذشته‌نگر روی ۱۰۶۸ بیوپسی کلیه انجام شد، نفریت بینایینی هاد در ۶/۵ درصد همه بیوپسی‌ها دیده شد که درصد آن ناشی از دارو، ۱۰ درصد ناشی از عفونت و ۴ درصد ایدیوپاتیک بود (۲۵). از آن جا که نفریت بینایینی هاد ناشی از دارو، یک اختلال با واسطه سیستم ایمنی است؛ داروهای تعديل کننده سیستم ایمنی به ویژه کورتیکو استروئیدها، در درمان آن به کار می‌روند. هیچ تفاوت معنی دار آماری در کراتینین سرم بین بیماران درمان شده و درمان نشده با کورتیکو استروئید دیده نشده است (۴).

بنابراین، با توجه به این که نفریت بینایینی هاد، یک عارضه جانبی نادر داروهای مهار کننده پمپ پروتون است، پزشکان باید از تجویز بدون مورد این داروها پرهیزنند و آن‌ها را فقط در بیماران دارای اندیکاسیون که سابقه نفریت بینایینی هاد ندارند، تجویز کنند. تشخیص زود هنگام این عارضه جانبی نادر و قطع زود هنگام عامل آن، از نارسایی هاد کلیه جلوگیری می‌کند.

References

1. Davison AM, Jones CH. Acute interstitial nephritis in the elderly: a report from the UK MRC Glomerulonephritis Register and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 7): 12-6.
2. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney International* 2001; 60: 804-17.
3. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1): 8-11.
4. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(11): 2778-83.
5. Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM. Clinical correlates of eosinophiluria. *Arch Intern Med* 1985; 145(6): 1097-9.
6. Nolan CR, III, Anger MS, Kelleher SP. Eosinophiluria--a new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986; 315(24): 1516-9.
7. Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, Chevia C, de SP, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008; 73(8): 940-6.
8. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003; 67(12): 2527-34.
9. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(3): 506-15.
10. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney International* 1989; 35: 1257-70.
11. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, Blumenkrantz MJ, Bayer AS, Friedman GS, et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978; 65(5): 756-65.
12. Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors. Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs* 1998; 56(3): 307-35.
13. Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996; 51(3): 460-82.
14. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, Gallo GR. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med* 1968; 279(23): 1245-52.
15. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med* 1992; 93(4): 472-3.
16. Ra A, Tobe SW. Acute interstitial nephritis due to pantoprazole. *Ann Pharmacother* 2004; 38(1): 41-5.

جلدی و اوزینوفیلی به طور معمول وجود ندارد (۲۲). درد فلانک متغیر است و ثانویه به ادم کلیه، به علت اتساع کپسول کلیه می‌باشد. اوزینوفیلوری در ۸۶ درصد از بیماران مبتلا به نفریت بینایینی هاد ناشی از دارو دیده می‌شود. اما با این حال، اوزینوفیلوری فاقد ویژگی و حساسیت لازم برای تشخیص یا رد نفریت بینایینی هاد است (۱۰).

یک مطالعه نشان داد که وجود اوزینوفیلوری، حساسیت ۴۰ درصد، ویژگی ۷۲ درصد و ارزش اخباری مثبت ۳۰ درصد برای تشخیص نفریت بینایینی هاد دارد (۲۳). استاندارد طالیی برای تشخیص نفریت بینایینی هاد، بیوپسی کلیه می‌باشد که آشکارا ارتراح التهابی را در بافت بینایینی نشان می‌دهد (۲). در بیمار مورد مطالعه، تب و بشورات جلدی وجود داشت، اما اوزینوفیلی دیده نشد و در بررسی سدیمان ادراری و بیوپسی کلیه، شواهد نفریت بینایینی هاد مشاهده گردید.

نفریت بینایینی هاد، علت نارسایی کلیه در ۱-۳ درصد موارد است (۲۴). در مطالعه Schwarz و همکاران که به

17. Geevasinga N, Coleman PL, Roger SD. Rabeprazole-induced acute interstitial nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10(1): 7-9.
18. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11(5): 381-5.
19. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5): 597-604.
20. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(6): 1441-6.
21. Myers RP, McLaughlin K, Hollomby DJ. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(12): 3428-31.
22. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310(9): 563-72.
23. Ruffing KA, Hopps P, Blend D, Cugino A, Jarjoura D, Whittier FC. Eosinophils in urine revisited. *Clin Nephrol* 1994; 41(3): 163-6.
24. Alexopoulos E. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1998; 20(6): 809-19.
25. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000; 54(3): 179-90.