

Chronické tubulointersticiální nefritidy

MUDr. Petra Bachroňová, MUDr. Michal Sýkora, prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN

Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Tubulointersticiální nefritidy (TIN) představují rozsáhlou skupinu poměrně heterogenních onemocnění, jejichž společným rysem je dominantní postižení tubulů a intersticia. Patofyziologickým procesem je imunitně mediovaná infiltrace zánětlivými buňkami. Při poškození buněk ledvin dochází k expresi lokálních antigenů, infiltraci zánětlivých buněk a aktivaci cytokinů, které působí prozánětlivě a rovněž jako chemoatraktanty. Produkce cytokinů zánětlivými buňkami (makrofágy, lymfocyty) je zprostředkována i buňkami ledvin (proximální tubulus, vaskulární endoteliální buňky, buňky intersticia a fibroblasty) a vede k jizvení intersticia, fibróze a tubulární atrofii, výsledkem čehož je progresivní chronické onemocnění ledvin.

Chronické TIN je možné dle etiologie rozdělit na infekční, typicky chronická bakteriální pyelonefritida, a na neinfekční, kde dochází k zánětlivému procesu vlivem léků, metabolických poruch, cystických hereditárních onemocnění, jiných genetických tubulopatií, autoimunitních onemocnění nebo v dětství vezikouretrálním refluxem. Rovněž může dojít k sekundárnímu postižení tubulointersticia, např. při vaskulárním či ischemickém postižení ledvin.

Klinický obraz chronických TIN je často nespecifický, spíše oligosymptomatický, projevy jsou mírnější než u akutních forem a mohou se manifestovat jak různě tubulární dysfunkce, tak i jako progresivní renální insuficience. Léčba je cílená podle primární příčiny.

Klíčová slova: tubulointerstitium, nefritidy, chronické tubulointersticiální nefritidy.

Chronic tubulointerstitial nephritis

Tubulointerstitial nephritis (TIN) represents a broad group of relatively heterogeneous diseases, characterized by predominant involvement of the tubules and interstitium. The pathophysiological process involves immune-mediated infiltration by inflammatory cells. When kidney cells are damaged, local antigens are expressed, leading to infiltration by inflammatory cells and activation of cytokines, which act both proinflammatory and as chemoattractant. Cytokine production by inflammatory cells (macrophages, lymphocytes) is also mediated by kidney cells (proximal tubular cells, vascular endothelial cells, interstitial cells, and fibroblasts), resulting in interstitial scarring, fibrosis, and tubular atrophy, ultimately leading to progressive chronic kidney disease.

Chronic TIN can be etiologically divided into infectious, typically chronic bacterial pyelonephritis, and non-infectious, where the inflammatory process is triggered by medications, metabolic disorders, cystic diseases, autoimmune diseases or vesico-ureteral reflux in childhood. Secondary involvement of the tubulointerstitium may also occur, for example, in vascular or ischemic kidney injury. The clinical presentation of chronic TIN is often nonspecific and rather oligosymptomatic, with milder manifestations than in acute forms. It may present as various tubular dysfunctions or as progressive renal insufficiency. Treatment is targeted according to the primary cause.

Key words: tubulointerstitium, nephritis, chronic tubulointerstitial nephritis.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Consent for publication:

None.

Author's contributions:

None.

Cit. zkr: Urol. praxi. 2025;26(3):165-168

<https://doi.org/10.36290/uro.2025.074>

Článek přijat redakcí: 4. 8. 2025

Článek přijat k tisku: 12. 8. 2025

prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN
ivan.rychlik@fnkv.cz

DEFINICE, PATOFYZIOLOGIE A ZÁKLADNÍ ROZDĚLENÍ

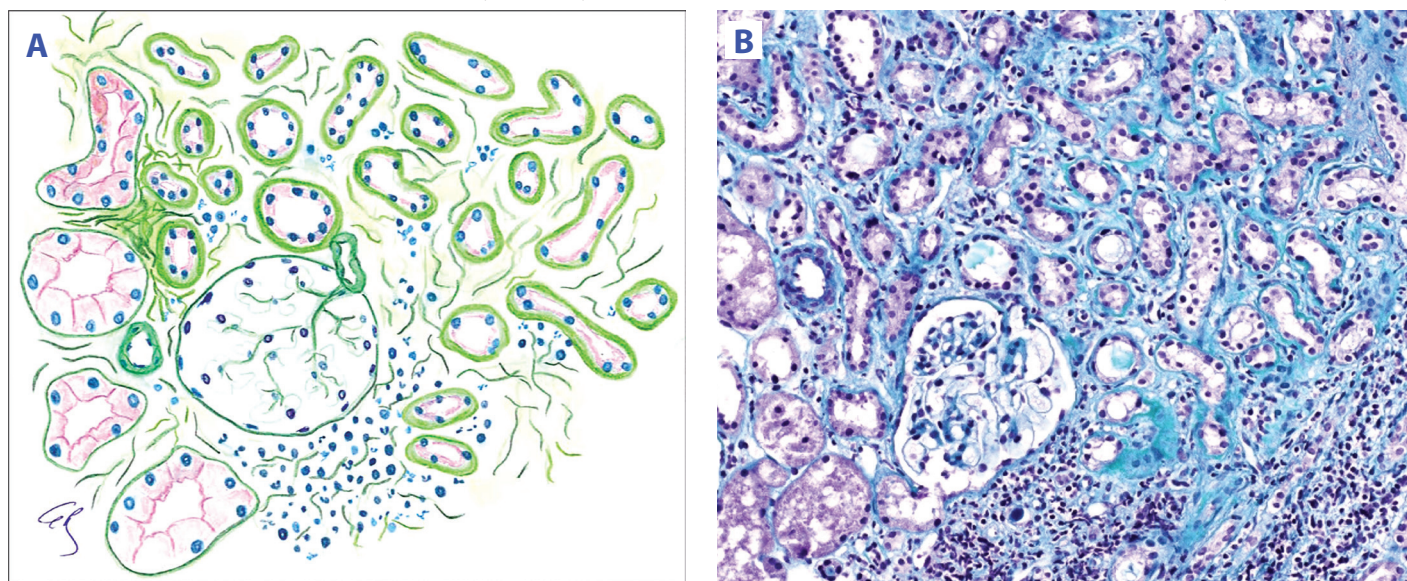
Chronické tubulointersticiální nefritidy (TIN) jsou poměrně heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná zánětlivým procesem, který vede k jizvení intersticia, fibróze a tubulární atrofii, výsledkem čehož je progresivní chronické onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease) (Obr. 1.). Další změny jsou značně variabilní a závisí na vyvolávající příčině onemocnění. Jakékoliv poškození ledvin, ať již glomerulární, tubulární či přímé poškození intersticia v důsledku akutní TIN, které se nepodařilo včas nebo adekvátně léčit, může přejít do chronického stadia (1).

Epidemiologicky jsou chronické TIN poměrně časté a ve svém výskytu určité podceněné s ohledem na obtížnější diagnostiku při často oligosymptomatickém průběhu. Je ale nutné podotknout, že jako příčina chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu renální funkce (KRT, kidney replacement therapy), jsou spíše na ústupu. Tito pacienti dnes reprezentují < 10% všech KRT pacientů. Je však možné, že část z nich vstupuje do KRT pod nesprávnou či tzv. nezjištěnou diagnózou primární renální choroby.

Chronické TIN je možné dle etiologie rozdělit na **infekční**, typicky chronická bakteriální pyelonefritida a na **neinfekční**, kde dochází k zánětlivému procesu vlivem léků, metabolických poruch, cystických onemocnění nebo v dětství vezikouretrálním refluxem (2). Rovněž může dojít k sekundárnímu poškození tubulointersticia, např. při vaskulárním či ischemickém poškození ledvin (Tab. 1). Klinický obraz je často nespecifický, spíše oligosymptomatický, pacienti obvykle netrpí ani výraznější hypertenzí. Laboratorní nálezy jsou často chudé, může se vyskytovat různé intenzivní leukocyturie či mírná proteinurie (< 2,0 g/24 hod.), a to v důsledku snížené tubulární reabsorpce filtrovaných proteinů. Dále různé tubulární dysfunkce nebo pomalu progredující chronické onemocnění ledvin (3). V diferenciální diagnostice od chronických proliferativních glomerulonefritid je přítomnost glomerulární erytrocyturie netypická, stejně tak jako přítomnost autoprotilátek. Neproliferativní glomerulonefritidy mají obvykle vyšší (až nefrotický) stupeň proteinurie. U CKD vaskulární etiologie jsou obvykle přítomny též známky aterosklerotického poškození jiných orgánů (typicky ischemická choroba srdeční).

Obr. 1. Histologický obraz chronické tubulointersticiální nefritidy: A) schematické znázornění; B) histologický nálezy ve světelné mikroskopii.

Popis: V intersticiu je vazivo, přetrvává zánětlivá celulizace a většina kanálků je atrofických se ztlustělou bazální membránou. Zachovalé tubuly s vysokým epitelem. Glomerulus je bez proliferace, morfologicky přiměřený (vazivo zeleně). Zdroj: doc. MUDr. E. Honsová, CSc. (Unilabs Pathology k. s.)



CHRONICKÉ INFEKČNÍ TUBULOINTERSTICIÁLNÍ NEFRITIDY

1) Chronická bakteriální pyelonefritida – termín chronické infekční TIN by měl být vyhrazen pouze pro tuto jednotku, která je v praxi relativně běžná. Je charakterizována lokalizovanou – často bilaterální – pyogenní infekcí ledvin vedoucí k atrofii, deformitám kalichů a postupnému jizvení přilehlého parenchymu. Termín *pyelonefritida* by neměl být používán při označování jakékoli TIN, aniž by byla dokumentována infekce močových cest. Ačkoli je chronická bakteriurie poměrně častá, vznik progresivní renální insuficience častý není, s výjimkou případů spojených s obstrukční uropatií (1).

Průběh chronické bakteriální pyelonefritidy je velmi variabilní a typicky probíhá velmi pomalu. Vývoj modifikují především dva faktory: časté exacerby (i dobře léčebně kontrolované) a recidivující obstrukce močových cest, které představují predisponující faktor pro vznik a perzistenci infekce. Navíc zvýšení intrapelvického tlaku při obstrukci vede k přímému poškození renálního parenchymu. Léčba by měla být zaměřená na cílenou léčbu antibiotiky v případech akutní exacerbace a obecný management léčby CKD (4).

Dále uvádíme příklady chronické zánětlivé afekce renálního tubulointersticia, jejichž výskyt je však v klinické praxi vzácný, často je však v těchto situacích primárně konzultován urolog. Jedná se o následující jednotky (1):

CHRONICKÉ INFEKČNÍ TUBULOINTERSTICIÁLNÍ NEFRITIDY – POKRAČOVÁNÍ

2) Xantogranulomatózní pyelonefritida (XGP) je chronické zánětlivé onemocnění ledvin, nazývané také „zánětlivý nádor“, a to s ohledem na přítomnost obrovských buněk a xantomatózních histiocytů/světlych makrofágů při chronickém zánětu podobných se světlobuněčným karcinomem ledviny. XGP je považována za následek chronické infekce a obstrukce, obvykle při urolitiáze, vedoucí k chronickému zánětu. Může postihnout ledvinu ložiskově nebo může postupovat většinou tkáně ledviny, přičemž se může rozšířit i do močového a perirenální tkáně a vytvářet abscesy a píštěle. Makroskopický vzhled ložisek ledvin s XGP má většinou světlou nažloutlou barvu způsobenou infiltrací makrofágy s obsahem lipidů.

Epidemiologicky jsou více postiženy ženy, u většiny pacientů je přítomna urolitiáza (78 %), imunosupresivní léčba není častá (7 %). U poloviny případů (48 %) je alespoň jeden vzorek moči kultivačně pozitivní, etiologicky nejčastější bakterií je *P. mirabilis* (18,5 %) a *E. coli* (15 %).

Symptomy jsou různorodé, zahrnují bolest v boku, obraz chronické infekce, hmatnou rezistenci, úbytek hmotnosti, horečku a někdy i další – např. absces m. psoas či tvorba nefrokatární nebo renokolické píštěle. Definitivní diagnóza je histologická. Léčba je chirurgická formou radikální nefrektomie.

3) Malakoplakie představuje vzácné, granulomatózní, chronické infekční onemocnění. Příčinou je získaný baktericidní defekt makrofágů, které nedokážou likvidovat gramnegativní bakterie (nejčastěji *E. coli*). Nejčastěji se vyskytuje v močovém měchýři (40 %), ledvině (16 %), prostatě a močovodu (11 %). Častěji se vyskytuje u žen > 40 let věku a u velké většiny případů je přítomen imunokompromitující stav.

Léčbou je zaměřená na použití antibiotik s intracelulárním průnikem do makrofágů. Dříve šlo o onemocnění s vysokou mortalitou, které dnes, pokud je diagnostikováno, může být úspěšně vyléčeno.

4) Urogenitální tuberkulóza (TBC) – je dnes vzácná a představuje vždy sekundární manifestaci onemocnění. Je obvykle způsobena hematogenním šířením primární TBC nebo během chronické latentní TBC infekce. V evropském regionu byly extrapulmonální formy TBC diagnostikovány < 4,6 % případů.

NEINFEKČNÍ CHRONICKÉ TUBULOINTERSTICIÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Tato velmi heterogenní skupina onemocnění ledvin je velmi široká a zahrnuje celou řadu různých onemocnění (Tab. 1).

Nejčastějším etiologickým faktorem je působení nefrotoxických látek a léků, kdy nejtypičtějším a „modelovým“ zástupcem je **analgetická nefropatie**. Vzniká jako důsledek chronického abúzu zejména lékových kombinací obsahujících aspirin (acetylsalicylová kyselina) + (fenacetin) / acetaminofen (paracetamol) + kodein/kofein, obecně však u všech nesteroidních analgetik. Typická je závislost na kumulativní dávce (5). Podrobné charakteristiky a nálezy při tomto onemocnění jsou uvedeny v tabulce 2.

Neinfekční chronické TIN ovšem mohou vzniknout v důsledku řady dalších chorob, např. různých **hereditárních cystických onemocnění ledvin** – především jde o *polycystickou chorobu ledvin* (ev. i jater), ale existuje mnoho dalších příčin cystických onemocnění ledvin, které jsou součástí různých *hereditárních syndromů* (nephroftiza, tuberózní skleróza, von Hippelův-Lindauův syndrom, atd.). Nověji se k této skupině řadí i tzv. *ADTKD* (autozomálně dominantní tubulointersticiální choroba ledvin), klasifikované podle poruchy genu (UMOD, MUC1, atd.). Udává se, že ADTKD reprezentuje až 5 % všech monogenních hereditárních příčin CKD (6).

Tab. 1. Klasifikace a etiologie chronických tubulointersticiálních nefritid

Chronické tubulointersticiální onemocnění ledvin	
Infekční příčiny	■ Chronická bakteriální pyelonefritida ■ Virové či mykotické infekce
Obstrukční uropatie	■ Vezikoureterální reflux ■ Uretrální stenózy ■ Urolitiáza
Léky a těžké kovy	■ Analgetická nefropatie (NSAID) ■ Lithium-asociovaná nefropatie ■ Nefrotoxická calcineurinových inhibitorů (cyklosporin, takrolimus) ■ Cis-platina ■ Chemikálie ■ Čínské byliny
Metabolické poruchy	■ Hyperurikémie (dna) ■ Hyperkalcémie, nefrokalcinóza ■ Prolongovaná hypokalcémie ■ Hyperoxalurie ■ Cystinóza
Cystické a vrozené onemocnění ledvin	■ Polycystická onemocnění ledvin ■ Nephroftiza ■ ADTKD ■ Renální tubulární acidóza
Imunologické a autoimunitní příčiny	■ Rejekce transplantované ledviny ■ Sjögrenův syndrom ■ Sarkoidóza ■ Systémový lupus erythematosus ■ IgG4 asociovaná nefritida
Endemické formy	■ Balkánská endemická nefropatie – pravděpodobně toxická nebo virová etiologie
Ostatní (sekundární změny jako důsledek jiného primárního poškození)	■ Ischemické a vaskulární onemocnění ■ Chronická glomerulonefritida ■ Protiradiační nefritida (po radioterapii v oblasti břicha/pánve) ■ Stárnutí

ADTKD – autozomálně dominantní tubulointersticiální choroba ledvin; NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drugs

V širším slova smyslu do této skupiny patří i všechny chronické TIN při **metabolických poruchách** (např. při hyperurikemii, při hyperkalcemii/hyperkalciurii, při hyperoxalurii, při cystinóze); další skupinou jsou **tubulopatie geneticky podmíněné**, obvykle je těžší je diagnostikovat, podstatou onemocnění je porucha v transportních tubulárních mechanismech (renální tubulární acidóza, renální glykosurie, nefrogenní diabetes insipidus, Bartterův syndrom, Gitelmanův syndrom, Liddleův syndrom). Speciální skupinou chronických TIN jsou ty spjaté s imunologickými či **autoimunitními chorobami**, zejména systémovým lupus erythematoses, Sjögrenův syndromem či sarkoidózou. Nově popsanou chronickou TIN je nefritida asociovaná s IgG4 onemocněním, kdy postižení ledvin je obvykle součástí multiorgánových projevů choroby. Popis všech výše uvedených jednotlivých typů TIN však přesahuje rámec tohoto sdělení a odkazujeme na stati v příslušných odborných monografiích.

Tab. 2. Analgetická terapie – základní charakteristiky

Definice	■ Analgetická nefropatie je následkem dlouhodobého a nadměrného užívání analgetik, zejména analgetických směsí.
Epidemiologie	■ Markantní pokles incidence od doby stáhnutí fenacetinu z trhu a zavedení preskripce. ■ Incidence vyšší u žen. ■ Incidence a vliv ostatních analgetik je neustále zkoumán.
Patofyziologie	■ Medulární ischemie způsobená toxickými koncentracemi metabolitů fenacetinu s relativní medulární hypoperfuzí, která může být zhoršená inhibicí syntézy vazodilatačních prostaglandinů. ■ Následkem je vznik papilárních nekrot a kalcifikací, mononukleární buněčná infiltrace a fibrotizace intersticia, sekundární tubulární atrofie.
Etiologie	■ Zejména lékové kombinace, aspirin + (fenacetin)/ acetaminofen (paracetamol) + kodein/kofein, NSAID. ■ Závislost na kumulativní dávce!
Klinický obraz a typické nálezy	■ Většinou asymptomatický průběh až do doby projevů chronického onemocnění ledvin, ev. náhodný nález. ■ Možná sterilní leukocyturie, hematurie, někdy makroskopická (nekroza papily) v spojení s bolestí kostovertebrálního úhlu, mírná proteinurie. ■ Pomalu progredující CKD s porušenou koncentrační schopností, poruchy acidifikace moči. ■ Zvýšené riziko vzniku uroteliálního karcinomu.
Diagnostika	■ Anamnesticky chronické bolesti a analgetický abúzus ■ Často přítomnost infekcí močového traktu ■ Papilární nekroza (není patognomická pouze pro analgetickou nefropatii).
Léčba	■ Časně ukončit podávání možné vyvolávající medikace. ■ Adekvátní hydratace. ■ Obvyklý management CKD.

CKD – chronické onemocnění ledvin; NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drugs

Mezi chronické TIN se tradičně zahrnují např. i onemocnění rozšířená mimo střední Evropu, např. typickým představitelem je **balkánská endemická nefropatie**. Postižení pacienti nejčastěji pobývají v jihovýchodní Evropě, resp. oblastech tradičně považovaných za Balkán. Příčinou je dlouhodobá expozice nízkým koncentracím aristocholové kyseliny. Známý je mutagenní a nefrotoxický efekt substancí nalezených v rostlině *Aristolochia clematitis* (podražec křovištní), uvolňují se ze semen a kontaminují půdu (7). Jedná se o dlouhodobě progresivní onemocnění, postupně se rozvíjí tubulární atrofie a intersticiální fibróza, spolu s fokálními a segmentálními i glomerulárními změnami a globální sklerózou. Je zde také extrémně vysoký výskyt buněčných atypií a vznik uroteliálního karcinomu.

Konečně, chronické TIN, které nabývají na důležitosti zejména v posledních dekádách, jsou všechny formy **sekundární TIN** jako důsledku jiného primárního poškození organismu. Zejména se jedná o aterosklerotické ischemické poškození, resp. obecně jakéhokoli **vaskulární poškození** (8). Také se zvyšujícím se věkem obecné populace je zřejmé, že alespoň mírné chronické změny tubulointersticia jsou součástí přirozeného procesu stárnutí.

LITERATURA

1. Bachroňová P, Rychlík I. Tubulointersticiální nefritidy a infekce močových cest. In: Rychlík I, Widimský P (Eds). Vnitřní lékařství, II. díl (pro studenty a lékaře ve společném interním kmeni). Praha: Maxdorf; 2024. ISBN 978-80-7345-781-5, s. 154-163.
2. Paříková A. Tubulointersticiální onemocnění. In: Tesař V, Víklík O (Eds). Klinická nefrologie. 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing; 2015. ISBN: 978-80-247-4367-7, s.289-303.
3. Perazella MA. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24:57-63.
4. Horáčková M. Tubulointersticiální nefritidy/tubulointersticiální nefropatie. Aktuality v nefrologii. 2024;30:51-58.
5. Horáčková M. Analgetika a ledviny: vztah hodnocený klinickým nefrologem. Praha: Triton; 2000. ISBN: 978-80-7254-149-2, 165 s.
6. Mallawaarachchi AC, Fowles L, Wardrop L, et al. Genomic Testing in Patients with Kidney Failure of an Unknown Cause. A National Australian Study. CJASN 2024;19:887-897.
7. Jadot I, Declèves AE, Nortier J, et al. An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. Int. J Mol Sci. 2017;18:297; <https://doi.org/10.3390/ijms18020297>.
8. Cortinovis M, Perico N, Remuzzi G. Tubulointerstitial injury in proteinuric chronic kidney diseases. Front Med Sec. 2024;11:1478697. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1478697>.