
NSAIDs induced Granulomatous Interstitial Nephritis: A Case Report and Literature Review

David Jiravijikul*, Boonyarit Cheunsushon**, Ratana Chawanasuntorapoj*

**Division of Nephrology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University*

***Department of Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University*

Abstract

Acute interstitial nephritis (AIN) affects 15% to 27% of patients with acute kidney injury. Granulomatous interstitial nephritis (GIN) is a type of AIN which has been observed in approximately 0.5–0.9 % of the kidney biopsy specimen. Etiologies of GIN include infection such as tuberculosis, sarcoidosis and medications such as antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), proton pump inhibitor, and uric lowering agents. Removing the cause including treatment of infection and discontinuation of offending drugs is an important part of the management strategy. However, when the recovery of renal function was not satisfactory, moderate to high dose steroid may be helpful in this situation. Here, we reported a 63-year-old man who presented with back pain for four months. He was prescribed two doses of parecoxib injections within a 2-month period. Two months later, his serum creatinine was found to be markedly elevated. Kidney biopsy was performed, and the pathology was consistent with GIN. The diagnosis of NSAIDs induced GIN was entertained. He received high dose oral prednisolone which has resulted in a considerable improvement in kidney function.

Keyword: AKI; pyuria; granuloma; kidney failure; CKD

Corresponding author: Ratana Chawanasuntorapoj

Email: ratana99@gmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

NSAIDs induced Granulomatous Interstitial Nephritis: A Case Report and Literature Review

ดวิษ จิระวิจิตรกุล*, บุญยฤทธิ์ ชื่นสุขน** , รัตนา ขวนะสุนทรพจน์*

*สาขาวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะไตอักเสบเฉียบพลันแบบ acute interstitial nephritis (AIN) พบได้ร้อยละ 15-27 ของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันทั้งหมด ภาวะ granulomatous interstitial nephritis (GIN) จัดเป็น AIN ชนิดหนึ่งซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 0.5-0.9 จากการตรวจชิ้นเนื้อไต GIN เกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ การติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อวัณโรค โรคหาคออักเสบ และ ยาต่างๆ เช่น ยาปฏิชีวนะ ยาด้านอักเสบ ชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาลดกรดในกระเพาะ ยาลดกรดยूरิก เป็นต้น การรักษาหลัก คือ การรักษาสาเหตุ ได้แก่ การรักษาโรคติดเชื้อ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ อย่างไรก็ตาม หากการรักษาที่ต้นเหตุไม่ได้ผล การให้ยาสเตียรอยด์ในขนาดปานกลางถึงสูง อาจมีประโยชน์ในการรักษาภาวะ GIN จากทุกสาเหตุ โดยเฉพาะ GIN ที่มีสาเหตุมาจากยา NSAIDs บทความนี้เป็นรายงานผู้ป่วยชายอายุ 63 ปี ที่มีอาการปวดหลังมานาน 4 เดือน แล้วได้รับการรักษาด้วยยาฉีด parecoxib 2 ครั้งภายในระยะเวลาสองเดือน หลังจากหยุดยาไปแล้ว 2 เดือนพบว่ามีการทำงานของไตแย่ลง ระดับซีรัมครีเอตินินสูงขึ้น โดยไม่มีสาเหตุที่ชัดเจน ผู้ป่วยได้รับการเจาะไตเพื่อตรวจชิ้นเนื้อ ซึ่งผลตรวจทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับภาวะไตอักเสบชนิด GIN ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น GIN จากยา NSAIDs และได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนในขนาด 40 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งส่งผลให้ค่าซีรัมครีเอตินินลดลงและการทำงานของไตดีขึ้นเป็นลำดับ

คำสำคัญ : ไตอักเสบ; แกรนูโลมา; ไตวายเฉียบพลัน; ไตวาย; ยาแก้ปวด

บทนำ

ภาวะไตวายเฉียบพลันชนิด granulomatous interstitial nephritis (GIN) เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากยาที่รับประทาน โรคหาคออักเสบ วัณโรค และ โรคเส้นเลือดขนาดเล็กอักเสบ โดยจะพบการทำงานของไตผิดปกติแบบเฉียบพลัน มีเม็ดเลือดขาวหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และยังสามารถพบได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง การวินิจฉัยภาวะ GIN ต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยา การรักษาเน้นการแก้ไขสาเหตุ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุของ GIN ร่วมกับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 63 ปี มีโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูงมานาน 10 ปี ความดันซิสโตลิกเฉลี่ยอยู่ที่ 120-130 มิลลิเมตรปรอท ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine 5 มิลลิกรัม และ simvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยรับประทาน ยาสมาเสมอ เคยได้รับการตรวจซีรัมครีเอตินินเมื่อ 6 เดือนก่อน มีค่า 1.01 มก./ดล. ผู้ป่วยมีอาการปวดหลังบริเวณบั้นเอวเป็นๆ หายๆ ปวดร้าวลงขา ไม่มีอาการอ่อนแรง ซึ่ยาแก้ปวด etoricoxib รับประทานเอง 2 ครั้ง ไปพบแพทย์ที่คลินิกได้รับยาฉีด parecoxib 2 ครั้งในช่วง 4 เดือน ต่อมาผู้ป่วยไปตรวจที่โรงพยาบาลเอกชน

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: รัตนา ขวนะสุนทรพจน์

อีเมล: ratana99@googlemail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ด้วยอาการปวดหลังเท้าๆ เดิม ตรวจเลือดพบค่าซีรั่มครีเอตินินสูงผิดปกติ แพทย์จึงรับไว้ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่มีอาการบวม ปัสสาวะออกปกติ ไม่มีปัสสาวะเป็นฟอง หรือปัสสาวะเป็นเลือด ความดันโลหิตไม่สูงกว่าเดิม น้ำหนักตัวเท่าเดิม ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลอยู่ 2 วัน ก่อนออกจากโรงพยาบาล แพทย์แจ้งว่าค่าไตดีขึ้นเล็กน้อย ผู้ป่วยจึงมาปรึกษาแพทย์โรคเฉพาะทางโรคไต

ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย ผู้ป่วยไม่มีอาการเจ็บคอหรือแผลติดเชื้อที่ผิวหนังมาก่อน ไม่มีผื่นตามใบหน้าหรือลำตัว ไม่ปวดข้อ ไม่มีไข้ ไม่ไอ ไม่อาเจียนหรือท้องเสีย ไม่มีอาการปวดกระดูก ถ่ายอุจจาระปกติ ไม่เบื่ออาหาร น้ำหนักเท่าเดิม ปฏิเสธการรับประทานยาสมุนไพร ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

วันที่	9 เดือนก่อน	2 เดือนก่อน (วันที่เข้ารับการรักษาที่ รพ.เอกชน)	2 เดือนก่อน (วันที่ออกจาก รพ.เอกชน)	1 เดือนก่อน	วันนี้
BUN (มก./ดล.)		55.4		42.3	44.3
Cr (มก./ดล.)	1.01	4.69	4.52	3.62	4.4

มก./ดล.; มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ตรวจร่างกาย

Vital signs: T 36.5 °C, BP 126/77 mmHg, P 75 beats/min

General appearance: mildly pale, no jaundice, no edema, no respiratory distress, no signs of chronic liver disease

Cardiovascular system: JVP 3 cm above the sternal angle, PMI at 5th Lt ICS MCL, no heaving, normal S1, S2, no murmur

Abdomen: soft, no hepatosplenomegaly, no ascites, bimanual palpation-negative

Spine: tenderness at lower back, straight leg raising test-positive left leg

Lymph Nodes: No superficial lymphadenopathy

Nervous system: Unremarkable

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 10 g/dL, Hct 27.8%, WBC 6,250 cells/cu.mm., platelet 246,000 cells/cu.mm.
BUN 31.7 mg/dL, creatinine 4.41 mg/dL, eGFR 13.7 mL/min/1.73 m²
Na 134 mmol/L, K 3.5 mmol/L, Cl 95 mmol/L, CO₂ 25 mmol/L, Ca 9.3 mg/dL, P 4.3 mg/dL
Total bilirubin 0.4 mg/dL, direct bilirubin 0.16 mg/dL, ALT 22 U/L, AST 11 U/L, albumin 4.5 g/dL, globulin 3.4 g/dL, ALP 82 U/L

Urine: pH 6, Sp.Gr 1.003, protein-negative, WBC 0-1/HPF, RBC 0-1/HPF

Spot urine protein/creatinine ratio (UPCR) 0.1 g/g Cr

Complements C3 114.8 mg/dL (83-177), C4 32.5 mg/dL (15-45)

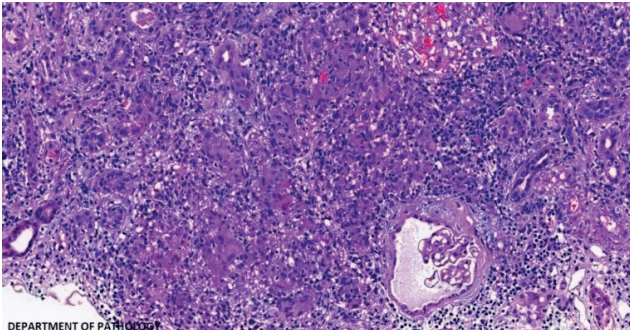
HBs Ag, anti HCV, anti-HIV: negative

Serum protein electrophoresis: no monoclonal gammopathy

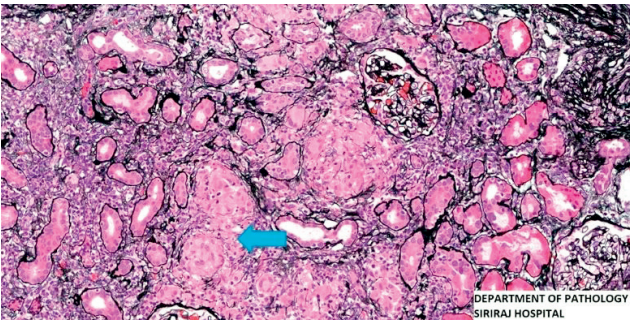
Serum free light chain ratio 1.96 (0.72-4.50)

Ultrasound KUB: normal sized kidneys, no stone, no hydronephrosis

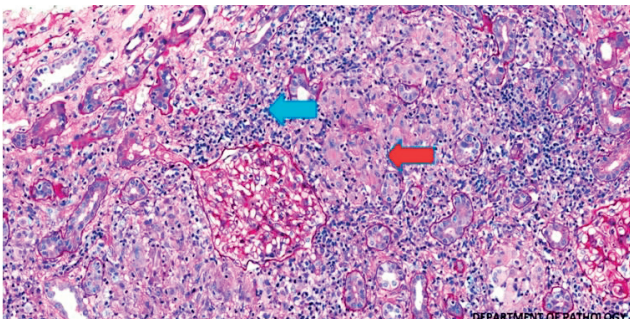
เนื่องจากผู้ป่วยหยุดยา NSAIDs ทุกชนิดไปแล้ว 3 เดือน ยังคงพบค่าซีรั่มครีเอตินินสูงขึ้นจึงเป็นข้อบ่งชี้ในการตรวจชิ้นเนื้อไต ผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตดังแสดงในรูป 1-5 พบว่า โกลเมอรูลัสทั้ง 20 โกลเมอรูลัส มีลักษณะปกติ ไม่พบการเพิ่มขึ้นของเซลล์ glomerular capillary wall ปกติ ไม่พบ crescent บริเวณหลอดฝอยไต (tubule) และเนื้อเยื่อไต (interstitium) พบรอยโรคลักษณะเป็นแกรนูโลมาประกอบด้วย activated histiocytes และ multinucleated giant cells ล้อมรอบด้วยเซลล์อักเสบเม็ดเลือดขาว (รูปที่ 1) ไม่พบ caseous necrosis พบ tubulitis, tubular atrophy และ interstitial fibrosis ประมาณร้อยละ 10 ของเนื้อไต โดยรวมไม่พบเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิฟิลล์ ย้อม immunofluorescence ไม่พบ immune complex deposit และ ย้อมไม่พบการติดเชื้อวัณโรคและเชื้อรา



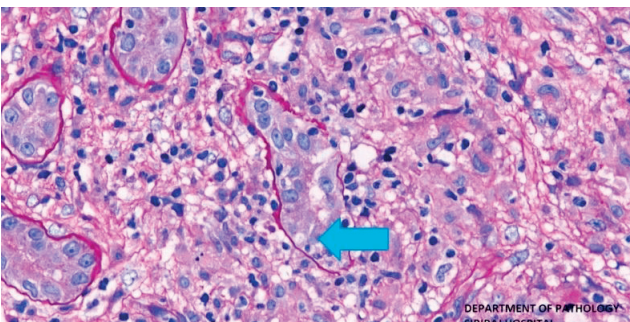
รูปที่ 1 Non-caseating granuloma ล้อมรอบด้วย mononuclear cell infiltration ใน interstitium (H&E)



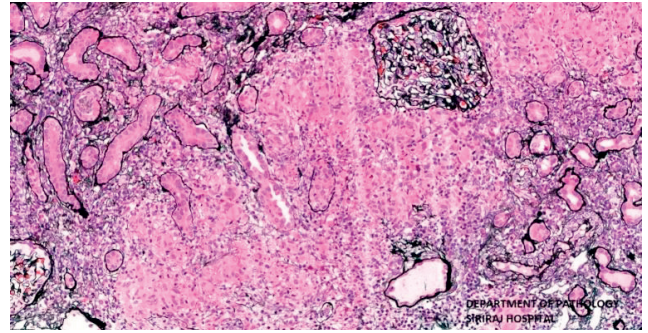
รูปที่ 2 ลูกศรสีฟ้าแสดง mononuclear inflammatory cell infiltration ใน interstitium ลูกศรสีแดงแสดง non-caseating granulomas with multinucleated giant cells (PAS)



รูปที่ 3 แสดงการอักเสบของหลอดไตฝอย (tubulitis) และ tubular cell injury (loss of brush border and prominent nucleoli with vacuolization) (PAS)



รูปที่ 4 Non-caseating granuloma ล้อมรอบด้วย mononuclear cell infiltrate ใน interstitium



รูปที่ 5 แกรนูโลมาประกอบด้วยเซลล์ epithelioid (activated histiocyte) ร่วมกับ multinucleated giant cell ล้อมรอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนนิวเคลียร์ (Jones methenamine silver)

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น NSAIDs induced granulomatous interstitial nephritis จากยา parecoxib เนื่องจากผู้ป่วยหยุดยามานานแล้ว ค่าครีเอตินินยังเพิ่มขึ้นเป็น 5.57 มก./ดล. และอัตราการกรองของไตลดลงเหลือ 9.93 มล./นาที/1.73 ตรม. จึงให้ยาเพรดนิโซโลนรับประทานวันละ 40 มิลลิกรัม หลังได้รับยา 2 สัปดาห์ ค่าครีเอตินินในเลือดลดลงมาอยู่ที่ประมาณ 2.8 มก./ดล. หลังจากนั้นค่าครีเอตินินลดลงเหลือ 2.09 มก./ดล. ภายหลังได้รับยา 4 เดือน โดยค่อยๆ ลดขนาดยาเพรดนิโซโลนและเพิ่มยา azathioprine วันละ 50 มิลลิกรัมร่วมด้วย

บททวนวรรณกรรม

ภาวะ acute interstitial nephritis เกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ ภาวะภูมิไวเกินต่อยา เช่น ยากลุ่ม beta-lactams, sulfonamide, ยาด้านไวรัส, ยาขับปัสสาวะ และ ยาแก้ปวด ภาวะภูมิต้านทานตัวเอง เช่น systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) ภาวะเมตาบอลิกซินโดรมและ การติดเชื้อ^{1,2} ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาที่พบลักษณะ ภาวะ AIN ที่มีแกรนูโลมาซึ่งประกอบด้วย epithelioid histocytes เรียกว่า ภาวะ granulomatous interstitial nephritis (GIN)^{3,4} โดยสาเหตุที่พบ ได้แก่ การรับประทานยา ชาร์คอยโดซิส วัณโรค และ TINU^{5,6}

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

รายงานเคสผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตพบภาวะ GIN ประมาณร้อยละ 0.5-0.9^{1,5} จากการทบทวนวรรณกรรม การรายงานส่วนใหญ่เป็น case report/case series Mignon และคณะ⁷ รายงานผู้ป่วย 32 ราย ในปี ค.ศ. 1984 ที่ผลชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับ GIN มีสาเหตุมาจากการรับประทานยาร้อยละ 28 จากโรค

granulomatosis with polyangiitis (GPA) ร้อยละ 26 จากการติดเชื้อวัณโรคและซาร์คอยโดซิสร้อยละ 18 และ ไม่ทราบสาเหตุ ร้อยละ 26 Schwarz และคณะ⁸ รายงานผู้ป่วย 2 รายในปี ค.ศ. 1988 ที่มีประวัติการใช้ยา NSAIDs นานกว่า 3 เดือน Viero and Cavallo และคณะ⁹ รายงานสาเหตุการเกิด GIN ในปี ค.ศ. 1995 ร้อยละ 25 เกิดจากการรับประทานยา ร้อยละ 25 จากโรคซาร์คอยโดซิส และ ร้อยละ 25 จากการติดเชื้อ Bijol และคณะ¹ รายงานผู้ป่วย GIN 46 ราย ในปี ค.ศ.2006 สาเหตุที่พบมากที่สุดเกิดจากการรับประทานยาร้อยละ 37 สาเหตุที่พบรองลงมาร้อยละ 24 เกิดจากโรคซาร์คอยโดซิส และ 2 รายจาก GPA Javaud และคณะ¹⁰ รายงานผู้ป่วย 40 รายในปี ค.ศ. 2007 สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากโรคซาร์คอยโดซิสร้อยละ 50 จากการรับ

ประทานยาร้อยละ 17.5 และจากการติดเชื้อวัณโรคร้อยละ 7.5 Joss และคณะ⁵ รายงานผู้ป่วย 18 ราย ในปี ค.ศ. 2007 ร้อยละ 27 เกิดจากโรคซาร์คอยโดซิส ร้อยละ 11 เกิดจากการรับประทานยาร้อยละ 11 เกิดจากโรค TINU ร้อยละ 50 ไม่ทราบสาเหตุ Naidu และคณะ¹¹ รายงานผู้ป่วย GIN 14 ราย ในปี 2013 ร้อยละ 64 เกิดจากการติดเชื้อวัณโรค ร้อยละ 14 เกิดจากการรับประทานยา Gupta และคณะ¹² รายงานผู้ป่วย GIN 14 ราย ในปี ค.ศ. 2014 ร้อยละ 64 เกิดจากการติดเชื้อวัณโรค และ รองลงมาร้อยละ 14 เกิดจากยากลุ่ม NSAIDs นอกจากนี้ ยังมี รายงานประปรายจาก Jung และคณะ², Ahmad และคณะ¹³, Figueiredo 2019¹⁴ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับ Granulomatous interstitial nephritis (GIN)

วรรณกรรม	สาเหตุ	อาการทางคลินิก	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษา	ผลการรักษา
Mignon 1984 ⁷	32 ราย • ยา 10 ราย • GPA 8 ราย • Sarcoidosis 3 ราย • TB 3 ราย • Unknown 8 ราย	55% ไตวายเฉียบพลัน 45% ไตเรื้อรัง		ไม่มีข้อมูล	10 ราย ค่าไตดีขึ้น 12 ราย ไตเรื้อรัง 1 ราย RRT 5 ราย เสียชีวิต 4 ราย ไม่มีข้อมูล
Viero 1995 ⁹	12 ราย • ยา 3 ราย • Infection 3 ราย • Sarcoidosis 3 ราย • GPA 1 ราย • Oxalosis 1 ราย • Unknown 1 ราย	ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว ในปัสสาวะเล็กน้อย	SCr 4.1 มก./ดล. (1.5-12.8) ในผู้ป่วย GPA พบ เกรนูลอมาที่มีเนื้อเยื่อ ตายรวมด้วย	Steroid	2 ราย ค่าไตดีขึ้น 3 ราย ไตเรื้อรัง 1 ราย เสียชีวิต 6 ราย ไม่มีข้อมูล
Bijol 2006 ¹	46 ราย • ยา 17 ราย (NSAIDs, ATB) • Sarcoidosis 11 ราย • GPA 2 ราย • BCG 1 ราย • FBGCR 2 ราย • XPN 1 ราย • Unknown 12 ราย	ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ	SCr 4.1 มก./ดล. (1.5-12.8)	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Joss 2007 ⁵	18 ราย • Sarcoidosis 5 ราย • TINU 2 ราย • NSAIDs 2 ราย • Unknown 9 ราย	ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย	SCr 4.23 มก./ดล. (1.1-15)	Prednisolone 0.56 มก./กก./วัน (3 เดือนแรก) 0.33 มก./กก./วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 20 เดือน	ร้อยละ 77 ของผู้ป่วย ค่าไตดีขึ้น SCr ลดลง 6.1 → 2.15 มก./ดล. CrCl ดีขึ้น 17 → 51 มล./นาที 4 ราย-Relapse (3-Sarcoidosis, 1-TINU)

วรรณกรรม	สาเหตุ	อาการทางคลินิก	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษา	ผลการรักษา
Javaud 2007 ¹⁰	40 ราย • Sarcoidosis 20 ราย • Drug 7 (NSAIDs 2) • TB 3, MAC 1 ราย • GPA 2, Chron's 1 • Unknown 5 ราย	ไตวายเฉียบพลันรุนแรง โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย 15% เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ 22% เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ	CrCl 26.2 มล./นาที Proteinuria 0.6 กรัม/วัน (0.08-3)	Prednisolone 1 มก./กก./วัน นาน 30 วัน (7-45 วัน) รวมระยะเวลาเฉลี่ย 3.5 เดือน (0.5-19 เดือน)	CrCl ดีขึ้น 26.2 → 46.5 มล./นาที
Naidu 2013 ¹¹	14 ราย • TB 9 ราย • Drug 2 ราย • GPA 1 ราย • SLE 1 ราย • IGA 1 ราย	ไตวายเฉียบพลัน ขนาดโตปกติ	SCr 6.7 ± 3.8 มก./ดล. (2.3-14.7)	Steroid Cyclophosphamide Azathioprine	9 ราย ค่าไตดีขึ้น (2 รายจากยา) 5 ราย ไตเรื้อรัง 1 ราย เสียชีวิต 6 ราย ไม่มีข้อมูล SCr ลดลง 12.8 → 2.1 มก./ดล. SCr ลดลง 4.3 → 1.7 มก./ดล.
Leeaporn 2013 ⁶⁰	NSAIDs 1 ราย onset 10 years	ไตวายเฉียบพลัน	SCr 3.7 มก./ดล. UACr 47 มก./กรัม Cr	Methylprednisolone + Mycophenolate 3.5 ปี	SCr ลดลง 1.5-1.9 มก./ดล.
Gupta 2014 ¹²	14 ราย • TB 7 ราย • ANCA GN 2 ราย • NSAIDs 2 ราย • UTI 1 ราย • Unknown 2 ราย	ไตวายเฉียบพลันรุนแรง	SCr 6.3 ± 3.5 มก./ดล. Proteinuria 0.6 กรัม/วัน (0.327 - 3.5)	Steroid 5-12 เดือน	SCr ลดลง 6.7 → 2.3 มก./ดล. SCr ลดลง 4.1 → 1.4 มก./ดล. ผู้ป่วยที่มีสาเหตุจาก NSAIDs ค่าไตดีขึ้น
Agrawal 2015 ¹⁵	17 ราย • TB 9 ราย • Sarcoidosis 3 ราย • Fungus 1 ราย • Unknown 4 ราย	60% ไตวายเฉียบพลัน 40% ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	SCr 6 + 2.3 มก./ดล. Proteinuria 1.7 + 0.4 กรัม/วัน	Steroid	8 ราย ค่าไตดีขึ้น 4 ราย ไตเรื้อรัง 5 ราย ไม่มีข้อมูล
Jung 2015 ²	NSAIDs 1 ราย onset 2 weeks	ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย	SCr 7.4 มก./ดล. Proteinuria 4+	Prednisolone 30 มก./วัน	SCr ลดลง 7.4 → 2.4 มก./ดล.
Ahmad 2018 ¹³	NSAIDs 1 ราย onset 1 month	ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย	SCr 5.94 มก./ดล. Proteinuria 1+	Methylpred 500 มก. to prednisolone 30 มก./วัน	SCr ลดลงมาที่ 1.1 มก./ดล. ภายใน 2 เดือน
Figueiredo 2019 ¹⁴	NSAIDs 1 ราย onset 20 year	ไตวายเฉียบพลัน	SCr 3.6 มก./ดล.	Prednisolone 1 มก./กก./วัน	SCr ลดลง มาที่ 1.5 มก./ดล. ภายใน 1 เดือน

GIN, Granulomatous interstitial nephritis; SCr, serum creatinine; mg/dL, milligram/deciliter; mg/d, milligram/day; CrCl, ครีเอทีนีน clearance; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; MKD, milligram/kilogram/day; TINU, Tubulointerstitial nephritis and uveitis; TB, tuberculosis; MAC, Mycobacterium avium complex; ATB, antibiotic; GPA, Granulomatous Polyangiitis; BCG, Bacille Calmette-Guerin; FBGCR, Foreign body giant cell reaction; XPN, xanthogranulomatous pyelonephritis; มก., มิลลิกรัม; ดล., เดซิลิตร; กก, กิโลกรัม

จากรายงานดังกล่าว สาเหตุส่วนใหญ่คล้ายกันแต่พบมากหรือน้อยต่างกันบ้าง โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับโรคซาร์คอยโดซิสมากขึ้น^{15,16} สำหรับอาการแสดงของผู้ป่วย ร้อยละ 50 มีภาวะไตขาดเฉียบพลัน ส่วนใหญ่ไม่พบโปรตีนในปัสสาวะหรือพบโปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย (subnephrotic range proteinuria)⁷⁻⁸ อาจตรวจพบเม็ดเลือดแดงหรือเม็ดเลือดขาวได้เล็กน้อยในปัสสาวะ พบภาวะบวมหรือความดันโลหิตสูงได้น้อย^{2,5,11,12,14,15} granulomatous tubulointerstitial nephritis จากโรคซาร์คอยโดซิสพบภาวะไตขาดเฉียบพลันได้ร้อยละ 15-40 หรืออาจพบภาวะไตเรื้อรังได้¹⁶ ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของแกรนูโลมาอาจทำให้วินิจฉัยภาวะ GIN ไม่ได้ ควรสงสัยโรคร่วมที่อาจเกิดพร้อมภาวะ GIN

ได้แก่ nephrocalcinosis, membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), pauci-immune glomerulonephritis, collapsing focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) และ IgA nephropathy เป็นต้น¹⁶⁻¹⁹ จากรายงานผู้ป่วยของ Bijol และคณะ¹ พบโรคร่วมในผู้ป่วย GIN 14 รายจาก 46 ราย ดังนี้ 11 ราย เป็นโรคของไกลเมอรูลัส ได้แก่ IgA nephropathy 3 ราย, advanced diabetic nephropathy 2 ราย, thin basement membrane 2 ราย, fibrillary glomerulonephritis 1 ราย, collapsing FSGS 1 ราย, MPGN 1 ราย และ minimal change disease 1 ราย (ตารางที่ 2) สรุปสาเหตุที่พบบ่อยของ GIN ได้แก่ โรคซาร์คอยโดซิส ยา (ยาปฏิชีวนะ NSAIDs ยาขับปัสสาวะ) การติดเชื้อไวรัส และหาสาเหตุไม่พบ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 สาเหตุของภาวะ Granulomatous interstitial nephritis (GIN)

สาเหตุ	ระบาดวิทยา	อาการทางคลินิก	พยาธิวิทยาทางไต
ยาปฏิชีวนะ (Penicillin, Quinolone, Macrolide, Rifampicin, Vancomycin)	วัยกลางคน 2-3 สัปดาห์หลังได้รับยา	Hypersensitivity การทำงานของไตลดลงเล็กน้อยถึงมาก โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะเล็กน้อย	Ill-defined non caseating granulomas
ยาแก้ปวด (Ibuprofen, Indomethacin, Diclofenac, Clometacin)	วัยกลางคน หลายเดือนหลังได้รับยา	Nephrotic syndrome	Ill-defined non caseating granulomas
ยาอื่นๆ (Allopurinol, Omeprazole, Albendazole, Diuretics, Captopril)	วัยกลางคน ยาขับปัสสาวะมักเกิดหลังรับยา > 4 สัปดาห์	Hypersensitivity การทำงานของไตลดลงเล็กน้อยถึงมาก อาจต้องรักษาบำบัดทดแทนไต	Ill-defined non caseating granulomas
Infection (Mycobacterium tuberculosis, M. leprae, M. kansasii, Epstein-Barr virus, Fungus; Candida, Cryptococcus, Histoplasmosis, Toxoplasmosis)	- TB อาจพบอายุในอายุไม่มาก - Post KT พบ GIN จากการติดเชื้อไวรัสและเชื้อราได้	TB อาการค่อยเป็นค่อยไป อาการในระบบอื่นนอกไตขึ้นกับเชื้อที่เป็นสาเหตุ	Necrotizing granulomas
Inflammatory/Rheumatologic (Sarcoidosis, TINU syndrome, Crohn's disease, Oxalosis, Vasculitis; GPA)	- TINU มักพบในผู้หญิงอายุน้อย - Sarcoidosis มักพบในชาวแอฟริกันอเมริกัน - GPA เป็น bimodal age	- Sarcoidosis อาการทางระบบ เกิดก่อนหรือหลังอาการทางไตก็ได้ - TINU อาการ uveitis มักเกิดหลังอาการทางไตวาย	- GPA: Necrotizing, well-formed granulomas in - Sarcoidosis, TINU, Crohn's disease: Non caseating, well-formed granulomas

TINU, Tubulointerstitial nephritis and uveitis; GPA, Granulomatous Polyangiitis; TB, tuberculosis; KT, kidney transplantation

สาเหตุ

ซาร์คอยโดซิส (Sarcoidosis)

ภาวะไตวายจากซาร์คอยโดซิสมักเกิดจากภาวะ nephrocalcinosis และ ภาวะ hypercalciuria ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ 1,25 dihydroxyvitamin D3 ที่ถูกกระตุ้นจาก macrophage ในบริเวณที่มีการอักเสบ^{18, 20-21} ร้อยละ 7-27 ของผู้ป่วยที่เป็นซาร์คอยโดซิสพบหลักฐานของการมี GIN จากการชันสูตรศพ แม้ว่าอาจจะไม่มีอาการทางคลินิกของไต^{22,23} ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นซาร์คอยโดซิสมักมีอาการของทางเดินหายใจ ผิวหนัง หรือตาร่วมด้วย^{21, 24-26} GIN จากซาร์คอยโดซิส ร้อยละ 50-80 เป็น systemic sarcoidosis ร้อยละ 20-50 พบใน renal limited sarcoidosis จากการศึกษที่ผ่านมา ผู้ป่วย renal limited sarcoidosis พบไม่มาก ภาวะ GIN มาด้วยภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันร้อยละ 10-40 และเนื่องจากไม่มีอาการในระบบอื่น ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการทางไตจะทำให้วินิจฉัยโรคซาร์คอยโดซิสไม่ได้²⁵⁻²⁷

สำหรับโรคไตอื่นที่พบร่วมกับซาร์คอยโดซิส ได้แก่ membranous nephropathy (MN) มีรายงานผู้ป่วย 3 รายที่มาด้วยอาการ nephrotic syndrome ผลการตรวจเนื้อไตพบรอยโรคซาร์คอยโดซิสและ MN²⁸ การรักษาซาร์คอยโดซิสที่มี GIN เป็นการรักษาโดยใช้ยาในกลุ่มสเตียรอยด์เป็นหลัก จากรายงาน Joss และคณะ ให้เพรดนิโซโลนในขนาดเริ่มต้น 0.56 มก./กก./วัน ค่าเฉลี่ยขนาดยาใน 3 เดือนแรกคือ 0.33 มก./กก./วัน การรักษา GIN จากซาร์คอยโดซิสจะให้เพรดนิโซโลนนานกว่าการเกิด GIN จากสาเหตุอื่นโดยระยะเวลาการให้สเตียรอยด์ประมาณ 33-86 เดือน ส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาดี⁵ Javaud และคณะ¹⁰ พบว่าผู้ป่วย GIN จากซาร์คอยโดซิสได้รับสเตียรอยด์ทุกรายเฉลี่ย 18 เดือน (3-240 เดือน) โดยให้เพรดนิโซโลน 1 มก./กก./วัน นาน 1-5 เดือน แล้วลดขนาดลงพบว่าค่าไตดีขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 60 (ตารางที่ 1)

การติดเชื้อที่สัมพันธ์กับ GIN

วัณโรคเป็นเชื้อที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ GIN ที่พบบ่อยที่สุด²⁹ จากรายงานผู้ป่วยพบได้บ่อยในกลุ่มชาวอินเดียและแอฟริกัน เพราะมีการติดเชื้อมากในประชากรกลุ่มนี้^{11,29} พยาธิสภาพที่ไตเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป ไม่แสดงอาการได้ถึง 20 ปี โดยตรวจพบจากการชันสูตรศพ^{30,31} Mallinson และคณะ³² รายงานผู้ป่วย 3 คน ในปีค.ศ.1981 ที่เป็นวัณโรคปอด ร่วมกับตรวจพบ chronic tubulointerstitial nephritis with granulomas โดยผู้ป่วย 1 รายหลังจากรักษาวัณโรค การดำเนินโรคของไตเข้าสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย และผู้ป่วย 2 รายหลังจากรักษาวัณโรคภาวะไตเข้าสู่โรคไตเรื้อรัง ต่อมา ปี ค.ศ. 2000 ถึง 2012 มีการทบทวนรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไต 2,798 ราย พบผู้ป่วย 14 รายที่ได้รับการวินิจฉัย GIN11 โดย 9 ใน 14 รายเกิดจากการติดเชื้อวัณโรค อายุผู้ป่วยเฉลี่ยประมาณ 35 ปี และพบวัณโรคปอดร่วมด้วย

ร้อยละ 60 ค่าครีเอตินินเฉลี่ย 6.7 มก./ดล. ผู้ป่วย 6 ราย ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตตั้งแต่แรกวินิจฉัย หลังการรักษา ผู้ป่วย 2 ราย สามารถหยุดการรักษาบำบัดทดแทนไตได้ อย่างไรก็ตาม ส่วนใหญ่เข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังและดำเนินโรคสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย มีรายงาน 1 รายงาน³³ พบความสัมพันธ์ระหว่าง disseminated *Mycobacterium Kansasii* ที่มีแกรนูโลมาในไต กับภาวะ GIN Ogura และคณะ³⁴ รายงานผู้ป่วย 2 รายที่วินิจฉัยเป็น GIN จากเชื้อรา *Trichosporon laibachii* และ *Candida albicans* นอกจากนี้มีรายงานการเกิด GIN จากเชื้อ *Cryptococcus*³⁵ ในผู้ป่วยที่มีโรคแพ้ภูมิตัวเองที่ไม่ได้รับการรักษาและมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ Nasr และคณะ³⁶ รายงาน GIN ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ติดเชื้อ disseminated histoplasmosis เป็นต้น

สาเหตุอื่นๆ

Tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU) เป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะ GIN พบได้ไม่บ่อย และไม่ทราบสาเหตุชัดเจน แต่เชื่อว่าอาจมีความสัมพันธ์กับสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ โรคภูมิต้านทานผิดปกติ ต่อมามีความเข้าใจมากขึ้นว่ามีความสัมพันธ์กับสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ โรคภูมิต้านทานผิดปกติ การติดเชื้อ ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์และยาปฏิชีวนะ³⁷⁻³⁹ Joss และคณะ⁵ รายงานผู้ป่วย GIN 2 รายที่เป็น TINU โดยผู้ป่วยทั้งสองรายเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม มีเพียง 1 ราย ที่พบภาวะม่านตาอักเสบ (uveitis) ตั้งแต่แรกเริ่ม อีกรายมาพบหลังการรักษา TINU อาการทางไต ได้แก่ ภาวะ salt wasting nephropathy⁴⁰ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์และตอบสนองดีต่อการรักษา ค่าครีเอตินินของผู้ป่วยส่วนใหญ่ดีขึ้น^{1,5,37} GIN อาจพบมีความสัมพันธ์กับโรค granulomatosis with polyangiitis ได้ร้อยละ 5 ถึง 25^{1,7,9,11} ผู้ป่วยมาด้วยอาการทางปอดร่วมกับมีภาวะไตวาย ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ผลชิ้นเนื้อไตพบ necrosis ร่วมด้วยนอกจากการพบแกรนูโลมา และในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีรายงานการเกิด GIN โดยอุบัติการณ์การเกิดและสาเหตุไม่ต่างกับประชากรทั่วไป^{41,42}

ยาที่เกี่ยวข้อง

ยาปฏิชีวนะ เป็นยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด GIN และ ชนิดของยาที่ทำให้เกิด GIN มีรายงานมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยยาที่พบในรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ.1946 คือ sulfonamide⁴³ โดยพบ GIN จากผลชิ้นเนื้อไต 8 ใน 22 รายในการชันสูตรศพ พยาธิสภาพที่พบ คือ แกรนูโลมากระจายในลักษณะ interstitial infiltration พบในบริเวณ cortex มากกว่า medulla ยาที่มีรายงานต่อมา ได้แก่ penicillin, ampicillin, oxacillin, methicillin และ cephalosporin^{7,16,44-47} ยาในกลุ่ม fluoroquinolone ทำให้ไตวายเฉียบพลันได้จาก acute interstitial nephritis, acute tubular necrosis หรือการตกผลึกเป็น crystal ในปัสสาวะ และ มีรายงานการเกิด GIN จากยา levofloxacin⁴⁸ ผู้ป่วยมี

ตัวอักษรร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน และยา ciprofloxacin⁴⁹ ยา nitrofurantoin มีรายงานการเกิด GIN 2 ราย ผู้ป่วยสองรายนี้ ค่าครีเอตินินดีขึ้นหลังหยุดยา^{50,51} นอกจากนี้ มีรายงานการเกิด GIN จากยา doxycycline⁵² และ พบการเกิด DRESS และ GIN จากยา vancomycin ได้^{52,53} ช่วงระยะเวลาของการใช้ยาปฏิชีวนะจนเกิดภาวะ GIN มักสั้นกว่าการเกิด GIN จากสาเหตุอื่น มักเกิดในช่วง 3 สัปดาห์แรกหลังใช้ยาปฏิชีวนะ^{53,54} ซึ่งสั้นกว่าการใช้ยา NSAIDs

ยาขับปัสสาวะ มีรายงานการเกิด GIN Cobat และคณะ⁵⁵ รายงานผู้ป่วยในปี ค.ศ.1983 ที่ได้รับยา hydrochlorothiazide และ triamterene ที่มาด้วยอาการ ใช้ตรวจเลือดพบค่าครีเอตินินสูง ร่วมกับพบอีโอซิโนฟิลในปัสสาวะ Magil และคณะ⁵⁶ รายงานผู้ป่วย GIN 9 ราย ในระหว่างปี 1977 และ 1981 ที่ได้รับยา hydrochlorothiazide, triamterene, fenoprofen และ furosemide ผู้ป่วยทุกรายไม่มีประวัติโรคไตมาก่อน ไม่มีวัณโรค หรือ ชาร์คคอตติส ภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดในช่วง 4 ถึง 10 สัปดาห์หลังได้รับยาดังกล่าว ซึ่งนานกว่ารายงานจากยาปฏิชีวนะ allopurinol มีความสัมพันธ์กับการเกิด GIN รายงานในปี ค.ศ.1986 ผู้ป่วยได้รับยา allopurinol ประมาณ 5 ปี เกิดภาวะโรคไตเรื้อรัง ผลตรวจชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับ GIN ภายหลังหยุดยา allopurinol ร่วมกับได้ยา prednisolone ค่าครีเอตินินดีขึ้นจาก 10.7 เหลือ 3.4 มก./ดล.⁵⁷ ยาอื่นที่มีรายงานการเกิด GIN ได้แก่ ยาแก้ชัก เช่น carbamazepine, phenytoin และ levetiracetam^{9,58,59} สำหรับยาที่ทำให้เกิด GIN ได้บ่อยอีกกลุ่มหนึ่ง คือ NSAIDs จะแยกกล่าวต่อไปภายหลัง

สมมติฐานยาที่กระตุ้นการเกิด AIN อาจเกิดจากปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกัน โดยจากการศึกษาเชื่อว่าการเกิดปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันนั้น ไม่ขึ้นกับขนาดของยา และสามารถเกิดจากภาวะภูมิไวเกิน AIN อาจเกิดจากปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันจากอิมมูโนคอมเพล็กซ์สะสมที่ไต โดยยาสามารถจับที่ tubular basement membrane และออกฤทธิ์ในรูปแบบของแฮปเทน (Hapten) โดย GIN มีการตอบสนองส่วนใหญ่เป็นลักษณะการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบเซลล์ (cell mediated) มีเซลล์ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และแมคโครฟาจ (macrophage) สะสม โดยเห็นเป็นลักษณะแกรนูโลมาและโมโนนิวเคลียร์เซลล์จำนวนมากในกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง และอาจพบภูมิคุ้มกันสะสมที่เห็นได้จากการย้อมอิมมูโนฟลูออเรสเซนส์ในบางภาวะ⁴⁰

อาการแสดง

GIN สามารถพบได้ทุกช่วงอายุ ส่วนใหญ่พบในอายุ 50-60 ปี^{1,5,9,10} มักมาด้วยอาการไตวายเฉียบพลันมากที่สุด จากรายงานต่างๆ พบว่าค่าครีเอตินินแรกเริ่มมีได้ตั้งแต่ 3.7-7.4 มก./ดล.^{1,5,8,10,60} อัตราการกรองไตเฉลี่ย 17-26 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ตรวจพบ

โปรตีนในปัสสาวะได้เล็กน้อยไม่เกิน 3 กรัม/วัน อาจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะได้ร้อยละ 15^{1,10} พบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะได้ร้อยละ 20 และ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยมีอาการแสดงของ ภาวะภูมิคุ้มกันไวเกิน ได้แก่ ไข้ ปวดข้อ พบอีโอซิโนฟิลในเลือดสูงขึ้น เป็นต้น¹⁰

พยาธิวิทยาทางไต

ผลพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อไตใน GIN ที่เกิดจากยาและ ชาร์คคอตติส มักไม่พบพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส รอยโรคส่วนใหญ่อยู่ที่เนื้อเยื่อในไต พบแกรนูโลมาที่ประกอบด้วย epithelioid cells ร่วมกับ multinucleated giant cell ล้อมรอบด้วย mononuclear cells ย้อม immunofluorescence ไม่พบการสะสมของ immune complex อาจพบภาวะการเสื่อมของหลอดฝอยไต (tubular atrophy) และพังผืดในเนื้อเยื่อไต (interstitial fibrosis) ได้ร้อยละ 30-40^{1,2,5,10,14-15} โดยปกติจะไม่พบเนื้อเยื่อตาย แต่อาจพบ necrotizing granuloma ในโรค GPA และการติดเชื้อราหรือวัณโรค^{1,11} สำหรับ GIN ที่เกิดจากยามักพบปริมาณของ epithelioid histiocyte มากกว่า GIN จากสาเหตุอื่น และ ในชาร์คคอตติสแกรนูโลมามักจะมีขอบเขตที่ชัดเจนกว่า¹ อย่างไรก็ตาม พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างสาเหตุการก่อโรค GIN และความรุนแรงที่พบได้จากพยาธิวิทยาทางไต อาจไม่ไปด้วยกันได้ จากรายงานของ Bijol และคณะ พบว่าการเพิ่มขึ้นของ eosinophil ไม่สามารถบอกถึงสาเหตุของโรคได้ ดังนั้นการแยกสาเหตุของโรคที่ทำให้เกิด GIN จึงต้องใช้ประวัติอาการและอาการแสดงทางคลินิกมาประกอบการวินิจฉัย การย้อม immunofluorescence ธรรมดาอาจไม่พบความผิดปกติ การย้อมสีพิเศษที่ช่วยสนับสนุนว่ามี macrophage มากขึ้น เช่น การย้อมสี CD68 ช่วยสนับสนุนภาวะ GIN¹⁴

การรักษา

การรักษาขึ้นกับสาเหตุของการเกิด GIN เป็นหลัก หากสาเหตุเป็นจากยาให้หยุดยาที่สงสัยเป็นการรักษาเริ่มต้น จากรายงานผู้ป่วยในหลายรายงานพบว่าค่าครีเอตินินดีขึ้นภายหลังการหยุดยา⁴² นอกจากนั้น สาเหตุที่เกิดจากการติดเชื้อ เช่น วัณโรค มีรายงานจาก Naidu และคณะ¹¹ พบ GIN จากวัณโรค 9 ราย ทั้ง 9 รายได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคพบว่า 4 รายค่าครีเอตินินดีขึ้น แต่อีก 5 รายต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต การรักษา GIN จากสาเหตุอื่น เช่น ชาร์คคอตติส และ TINU ให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์ได้ผลดี แต่จากรายงานผู้ป่วย Joss และคณะ⁵ พบว่าการรักษาผู้ป่วยชาร์คคอตติส และ TINU ด้วย prednisolone ระยะเวลาเฉลี่ยของการรักษาอยู่ที่ 25 เดือน (2-82) พบว่าค่าครีเอตินินดีขึ้น แต่เมื่อหยุดหรือลดขนาดยา พบว่า 5 ใน 7 ราย มี

อาการกำเริบของภาวะ GIN ทำให้ไม่สามารถหยุดการใช้เพรดนิโซโลนได้ใน 62 เดือน โดย 3 ใน 5 รายต้องให้ยา azathioprine ร่วมด้วย การใช้ยา prednisolone ซึ่งไปในทิศทางเดียวกันกับการรักษาของ Javud และคณะ¹⁰ ซึ่งรักษาผู้ป่วยชาร์คคอยโดซิส 20 ราย ด้วยยา prednisolone นาน 21 เดือน (3-240) ร้อยละ 60 ค่าครีเอตินินดีขึ้น และ ร้อยละ 40 ค่าครีเอตินินคงที่ จาก 2 การศึกษานี้ จึงสรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่เกิด GIN จากชาร์คคอยโดซิส และ TINU ตอบสนองดีต่อการได้รับยาสเตียรอยด์ แต่มักมีอาการกำเริบหลังหยุดยา จึงควรใช้ยาต่อเนื่องเพื่อให้อาการคงที่นานกว่าการรักษา GIN ที่เกิดจากยา การใช้ยาอื่นที่ทดแทนสเตียรอยด์จึงมีบทบาทมากขึ้นในภาวะนี้ ได้แก่ ยา azathioprine^{5,10}

NSAIDs induced GIN

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) มีรายงานการเกิดภาวะ GIN จาก NSAIDs จาก 4 รายงาน ที่เป็น case series^{1,5,10,12} และ 6 รายงานที่เป็น case report^{2,8,11,14,19,60} (ตารางที่ 1) ปี ค.ศ.1988 Schwarz และคณะ⁸ รายงานผู้ป่วย 2 ราย ที่มาด้วยอาการไตวายและผลการตรวจชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับ GIN โดยผู้ป่วยรายแรกให้ยา ketoprofen 7 เดือน และ indomethacin 3 เดือน ผู้ป่วยรายที่สองใช้ diclofenac 6 เดือน และ indomethacin 7 สัปดาห์ ในปี ค.ศ.1995 Viero และ Cavallo⁹ พบ GIN 2 รายจากยา naproxen และ aspirin ปี 2007 Joss และคณะ⁵ รายงานผู้ป่วย GIN 2 ใน 7 ราย เกิดจากการใช้ยา diclofenac, indomethacin, omeprazole และ sulfasalazine Javud และคณะ¹⁰ รายงานผู้ป่วย 2 ราย ในปีเดียวกันว่าเกิดจากยา ibuprofen และ tenoxicam ปี ค.ศ.2013 Leaporn และคณะ⁶⁰ รายงานเคส GIN 1 ราย ที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยา ibuprofen และ ปี ค.ศ.2014 Gupta และคณะ¹² รายงานผู้ป่วย GIN โดยมี 2 ใน 14 ราย ที่ใช้ยา NSAIDs ปี ค.ศ.2015 Jung และคณะ² รายงานการเกิด GIN ในผู้ป่วยรายหนึ่งที่ให้ยา NSAIDs เพียง 2 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยมาด้วยอาการไตวายเฉียบพลัน ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย และ ในปี ค.ศ.2019 Figueiredo และคณะ¹⁴ รายงานการเกิด GIN ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs นาน 20 ปี โดยสรุปจากรายงานที่ผ่านมาระยะเวลาการเกิด GIN จากยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ พบตั้งแต่ 2 สัปดาห์ ถึง 20 ปี โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 6 เดือน

การรักษา

สำหรับการรักษาภาวะ GIN จากยา NSAIDs นอกจากหยุดยา NSAIDs มีหลายรายงานกล่าวตรงกัน คือ มักต้องให้ยาสเตียรอยด์ (ตารางที่ 1) ร่วมด้วย โดยการศึกษาส่วนใหญ่

ใช้ prednisolone เป็นหลัก และให้ในขนาด 0.5 -1 มก./กก./วัน ระยะเวลาการให้ยาในขนาดค่อนข้างสูงมักไม่เกิน 3 เดือน และระยะเวลาการให้สเตียรอยด์ตลอดการรักษาอยู่ที่ 1-12 เดือน^{2,5,10-12,14,15} มีเพียง 1 รายงานที่ให้ methylprednisolone 3-6 เดือน ค่าครีเอตินินดีขึ้น ต่อมาหลังหยุดสเตียรอยด์พบว่าโรคกลับมาเป็นซ้ำ จึงให้ยา mycophenolate mofetil ร่วมด้วยเป็นเวลา 3.5 ปี⁶⁰ การที่ผู้ป่วยต้องได้รับยาสเตียรอยด์นาน การใช้ยาอื่นที่ทดแทนสเตียรอยด์อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา

พยากรณ์โรค

จากรายงานผู้ป่วยตารางที่ 1 พบว่าการรักษา GIN ที่เกิดจาก NSAIDs ให้การตอบสนองดี ผู้ป่วยร้อยละ 90 ค่าครีเอตินินดีขึ้น โดยระยะเวลาการดีขึ้นของไตภายหลังการรักษาอยู่ที่ 1 ถึง 3 เดือน^{2,5,10,11,12,14,15} อย่างไรก็ตาม มีรายงานผู้ป่วยที่บ่งบอกว่าการเกิด tubular atrophy และ interstitial fibrosis ในสัดส่วนที่มากขึ้นสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคของไตที่ไม่ดี^{8,10} สำหรับ GIN จากสาเหตุอื่น เช่น tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU) และ ชาร์คคอยโดซิส ให้การตอบสนองต่อการรักษาน้อยกว่า GIN จากยา พบว่าครีเอตินินดีขึ้นร้อยละ 60 และต้องได้รับการรักษาโดยเฉลี่ยนานกว่า GIN จากยา^{5,10}

สำหรับผู้ป่วยในรายงานฉบับนี้ ภายหลังได้รับการรักษาด้วย prednisolone พบว่า ค่าครีเอตินินดีขึ้นอย่างรวดเร็ว ในสองสัปดาห์ ต่อมาเมื่อลดขนาดยาเพรดนิโซโลนจึงเพิ่มยา azathioprine ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามผู้ป่วยพบว่า การฟื้นคืนของไตไม่กลับไปสู่ค่าพื้นฐานเดิมอาจเนื่องมาจากการอักเสบที่รุนแรง

บทสรุป

ภาวะ GIN เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่อาการค่อนข้างรุนแรง มีได้หลายสาเหตุ การวินิจฉัยยืนยันจากการตรวจชิ้นเนื้อไต การรู้สาเหตุจะนำไปสู่การรักษาที่รวดเร็วและให้ผลการรักษาที่ดี การใช้ยาสเตียรอยด์ และการใช้ยาทดแทนการใช้สเตียรอยด์ ในภาวะ GIN ที่เกิดจาก NSAIDs ให้ผลการรักษาที่ดีและใช้เวลาในการรักษาไม่นาน โดยรายงานนี้ได้นำเสนอผู้ป่วย GIN ที่เกิดจากการใช้ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (parecoxib) ที่มาด้วยอาการไตวายเฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุ ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตพบ non caseous granuloma ล้อมรอบด้วย multinucleated giant cells ตรวจเพิ่มเติม ไม่พบการติดเชื้ออื่นๆ โดยเฉพาะวัณโรค และเชื้อรา การรักษาภาวะนี้ด้วยการหยุดยาที่เป็นสาเหตุร่วมกับการให้เพรดนิโซโลนและ azathioprine ผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการรักษา ค่าครีเอตินินและอัตราการกรองไตดีขึ้นเป็นลำดับ รวมถึงสามารถลดขนาดยาได้อย่างรวดเร็วใน 6 เดือน

เอกสารอ้างอิง

1. Bijol V, Mendez GP, Nose V, and Rennke HG. Granulomatous interstitialnephritis: A clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol* 2006; 14: 57-63.
2. Jung JH, Kang KP, Kim W, Park SK, and Lee S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induced acute granulomatous interstitial Nephritis. *BMC Res Notes* 2015; 8: 793
3. Praga M, and Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 956-61.
4. Krishnan N, and Perazella M. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9: 3-13.
5. Joss N, Morris S, Young B, and Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 222-30.
6. O’Riordan E, Willert RP, Reeve R et al. Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis: review of five cases at onecenter. *Clin Nephrol* 2001; 55: 297-302.
7. Mignon F, Mery JP, Mougenot B et al. Granulomatous interstitialnephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1984; 13: 219-245.
8. Schwarz A, Krause PH, Keller F, Offermann G, and Mihatsch MJ. Granulomatous interstitial nephritis after nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J nephro* 1988; 8: 410-6.
9. Viero RM, Cavallo T. Granulomatous interstitial nephritis. *Hum Pathol* 1995; 26: 1347-53.
10. Javaud N, Belenfant X, Stimemann J, et al. Renal granulomatoses: A retrospective study of 40 cases andreview of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 170-80.
11. Naidu GD, Ram R, Swarnalatha G et al. Granulomatous interstitialnephritis: our experience of 14 patients. *Indian J Nephrol* 2013; 23: 415-8.
12. Gupta P, Rana DS, Bhalla AK, et al. Renal failure due to granulomatous interstitial nephritis in native and allograft renal biopsies: Experience from a tertiary care hospital. *Ren Fail* 2014; 36: 146870
13. Ahmad S, Anees M, Akbar H, Akhtar N. Granulomatous Interstitial Nephritis: A Rare Cause of Acute Kidney Injury. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018; 28: 885-7.
14. Figueiredo AC, Rodrigues L, Sousa V, Alves R. Granulomatous interstitial nephritis: a rare diagnosis with an overlooked culprit. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e229159.
15. Agrawal V, Kaul A, Prasad N, Sharma K, Agarwal V. Etiological diagnosis of granulomatous tubulointerstitial nephritis in the tropics. *Clin Kidney J* 2015; 8: 524-30.
16. Meyrier A. Sarcoidosis: the nephrologist’s view. *Ann Med Interne* 2001; 152: 45-50.
17. Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 126-32.
18. Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, Sheaff M, Yaqoob MM. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int.* 2006; 70: 165-9.
19. Toda T, Kimoto S, Nishio Y, Ehara T, Sasaki S. Sarcoidosis with membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis. *Intern Med* 1999; 38: 882- 4.
20. Utas C, Dogukan A, Patiroglu TE et al. Granulomatous interstitial nephritis in extrapulmonary sarcoidosis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 252-254.
21. Ikeda A, Nagai S, Kitaichi M, Hayashi M, Hamada K, Shigematsu M, et al. Sarcoidosis with granulomatous interstitial nephritis: report of three cases. *Intern Med* 2001; 40: 241-5.
22. Longcope WT, Freiman DG. A study of sarcoidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1952; 31: 1-132.
23. Ricker W, Clark M. Sarcoidosis; a clinicopathologic review of 300 cases, including 22 autopsies. *Am J Clin Pathol* 1949; 19:725-49.
24. Göbel U, Kettritz R, Schneider W, Luft FC. The protean face of renal sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 616-23.
25. Robson MG, Banerjee D, Hopster D, Cairns HS. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 280-4.
26. van Dorp WT, Jie K, Lobatto S, Weening JJ, Valentijn RM. Renal failure due to granulomatous interstitial nephritis after pulmonary sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2:573-5.
27. Hannedouche T, Grateau G, Noël LH, Godin M, Fillastre JP, Grünfeld JP, et al. Renal granulomatous sarcoidosis: report of six cases. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 18-24.
28. Khan IH, Simpson JG, Catto GR, MacLeod AM. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis. *Nephron* 1994; 66: 459-61.
29. Ram R, Swarnalatha G, Desai M, Rakesh Y, Uppin M, Prayaga A, et al. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis due to tuberculosis. *Clin Nephrol.* 2011; 76: 487-91.
30. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, Swartz MN, Kunz LJ. Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977; 63: 410-20.

31. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc nephrol* 2001; 12: 1307–14.
32. Mallinson WJ, Fuller RW, Levison DA, Baker LR, Cattell WR. Diffuse interstitial renal tuberculosis—an unusual cause of renal failure. *Q J Med* 1981; 50: 137–48.
33. Listwan WJ, Roth DA, Tsung SH, Rose HD. Disseminated *Mycobacterium kansasii* infection with pancytopenia and interstitial nephritis. *Ann Intern Med* 1975; 83: 70–3.
34. Ogura M, Kagami S, Nakao M, Kono M, Kanetsuna Y, Hosoya T. Fungal granulomatous interstitial nephritis presenting as acute kidney injury diagnosed by renal histology including PCR assay. *Clin Kidney J* 2012; 5: 459–62.
35. David VG, Korula A, Choudhrie L, Michael JS, Jacob S, Jacob CK, et al. Cryptococcal granulomatous interstitial nephritis and dissemination in a patient with untreated lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3243–5.
36. Nasr SH, Koscica J, Markowitz GS, D'Agati VD. Granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 714–9.
37. Li C, Su T, Chu R, Li X, Yang L. Tubulointerstitial nephritis with uveitis in Chinese adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 21–8.
38. Suzuki H, Yoshioka K, Miyano M, Maeda I, Yamagami K, Morikawa T, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome caused by the Chinese herb “Goreisan.” *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 73–6.
39. Koeppen-Hagemann I, Binkele-Uihlein U, Waldherr R, et al. Acute granulomatous interstitial nephritis with iritis. possible induction by non-steroidal antiphlogistics. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 259–261.
40. Nzerue C, Schlanger L, Jena M, Hewan-Lowe K, Mitch WE. Granulomatous interstitial nephritis and uveitis presenting as salt-losing nephropathy. *Am J Nephrol* 1997; 17: 462–5.
41. Hotta K, Fukasawa Y, Sasaki H, Seki T, Togashi M, Harada H. Granulomatous tubulointerstitial nephritis in a renal allograft: three cases report and review of literature. *Clin Transplant* 2012; 26 Suppl 24: 70–5.
42. Ozdemir BH, Sar A, Uyar P, Suren D, et al. Posttransplant tubulointerstitial nephritis: clinicopathological correlation. *Transplant Proc* 2006; 38: 466–9.
43. More RH, McMillan GC, Duff GL. The Pathology of Sulfonamide Allergy in Man. *Am J Pathol* 1946; 22: 703–35.
44. Olsen S, Asklund M. Interstitial nephritis with acute renal failure following cardiac surgery and treatment with methicillin. *Acta Med Scand* 1976; 199: 305–10.
45. Burton JR, Lichtenstein NS, Colvin RB, Hyslop NE. Acute interstitial nephritis from oxacillin. *Johns Hopkins Med J* 1974; 134: 58–61.
46. Milman N. Acute interstitial nephritis during treatment with penicillin and cephalothin. *Acta Med Scand* 1978; 203: 227–30.
47. Linton AL, Clark WF, Driedger AA, Turnbull DI, Lindsay RM. Acute interstitial nephritis due to drugs: Review of the literature with a report of nine cases. *Ann Intern Med* 1980; 93: 735–41.
48. Ramalakshmi S, Bastacky S, Johnson JP. Levofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: E7.
49. Lien YH, Hansen R, Kern WF, Bangert J, Nagle RB, Ko M, et al. Ciprofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis and localized elastolysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 598–602.
50. Korzets Z, Elis A, Bernheim J, Bernheim J. Acute granulomatous interstitial nephritis due to nitrofurantoin. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 713–5.
51. Namagondlu G, Low SE, Seneviratne R, Banerjee A. Acute renal failure from nitrofurantoin-induced acute granulomatous interstitial nephritis. *QJM* 2010; 103: 49–5.
52. Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J* 2015; 8: 516–23.
53. Hong S, Valderrama E, Mattana J, Shah HH, Wagner JD, Esposito M, et al. Vancomycin-induced acute granulomatous interstitial nephritis: therapeutic options. *Am J Med Sci* 2007; 334:296–300.
54. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804–817.
55. Cabot RC, Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 42-1983. Progressive azotemia in an elderly hypertensive man. *N Engl J Med*. 1983; 309: 970–8.
56. Magil AB. Drug-induced acute interstitial nephritis with granulomas. *Hum Pathol*. 1983; 14: 36–41.
56. Magner P, Sweet J, Bear RA. Granulomatous interstitial nephritis associated with allopurinol therapy. *CMAJ* 1986; 135: 496–7.
58. Hegarty J, Picton M, Agarwal G, Pramanik A, Kalra PA. Carbamazepine-induced acute granulomatous interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2002; 57: 310–3.
59. Chau K, Yong J, Ismail K, Griffith N, Liu M, Makris A. Levetiracetam-induced severe acute granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J* 2012; 5: 234–6.
60. Leeaphorn N, Stokes MB, Ungprasert P, Lecates W. Idiopathic granulomatous interstitial nephritis responsive to mycophenolate mofetil therapy. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 696–9