



Karolina Kędzierska, Ewa Kwiatkowska, Maciej Domański, Kazimierz Ciechanowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

# Czy zespół ciasnoty śródnerkowej może powodować ostre odrzucanie nerki przeszczepionej?

## Intrarenal hypertension syndrome — a cause of acute kidney graft rejection?

### ABSTRACT

Intrarenal hypertension syndrome is a result of renal parenchyma compression, which leads to organ ischemia. In our paper we discuss the etiology and the effects of this phenomenon in renal

transplant patients. We conclude, that it may be an underestimated, and thus often not recognized cause of the unsatisfactory graft function or its sudden worsening.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 1, 38–42

**Key words:** Page syndrome, kidney graft rejection

### WSTĘP

Zespół ciasnoty śródnerkowej nazywany jest w języku angielskim *Page kidney phenomenon* i dotyczy każdego procesu pozanerkowego, który powoduje ucisk miąższu nerki, a w konsekwencji jej niedokrwienie. Głównym objawem zespołu jest nagłe wystąpienie nadciśnienia tętniczego wskutek aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosteron system*). W przypadku gdy dotyczy jedynej czynnej nerki, może prowadzić do ostrej niewydolności narządu.

Zjawisko to zostało opisane pierwszy raz w 1939 roku przez I.H. Page'a, który wyindukował nadciśnienie tętnicze poprzez ciasne owinięcie celofanem nerki psa. Odległą konsekwencją eksperymentu była ciężka reakcja zapalna, która doprowadziła do powstania zaciskającego zapalenia okołonerkowego [1]. Od tego czasu pojawiło się wiele doniesień opisujących powstawanie zespołu Page'a (ZP) na różnorodnym podłożu, jednakże

tylko sporadyczne przypadki dotyczą narządu przeszczepionego. Taka sytuacja może zaskakiwać, gdyż w ostatnich latach wzrosła liczba przeszczepień nerek oraz wykonywanych na nich biopsji. Biorąc pod uwagę fakt, że główną przyczyną ZP u chorych po transplantacji nerki są krwiaki po biopsji narządu oraz limfocele, należałoby się spodziewać większej grupy osób z takim powikłaniem. Ocenia się, że ZP może wystąpić aż w 1–2% przypadków biopsji nerki przeszczepionej [2, 3]! Analizując dostępną literaturę, nie sposób oprzeć się wrażeniu, że zespół ciasnoty śródnerkowej u pacjentów po przeszczepieniu nerki może być niedoceniana, a przez to często nierozpoznawaną przyczyną niezadowolającej funkcji przeszczepu. Tymczasem, choć groźny, ZP przy prawidłowym i szybkim rozpoznaniu, jest dość łatwo wyleczalny i opisywano przypadki powrotu prawidłowej funkcji nerki przeszczepionej po szybkiej dekompresji wskutek odbarczenia krwiaka, nacięcia torebki nerki lub usunięcia limfocele [2, 3].

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med. Karolina Kędzierska  
Klinika Nefrologii, Transplantologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Pomorski Uniwersytet Medyczny  
Al. Powstańców Wielkopolskich 72  
70–111 Szczecin  
tel./faks: 91 466 11 96

Prezentujemy przypadek chorej po przeszczepieniu nerki z ZP powstałym w wyniku tępego urazu jamy brzusznej. Z uwagi na opóźnienie, z jakim pacjentka zgłosiła się do kliniki, powikłaniem, z którym przyszło nam się zmierzyć było już ostre odrzucanie humoralne i komórkowe, a w konsekwencji utrata funkcji graftu.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 34, z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5 spowodowanym przewlekłym kłębuszkowym zapaleniem nerek (biopsji nie wykonywano), po przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego przed 5 laty (dawca płci żeńskiej, lat 33, CIT 17 h, dwie niezgodności, bez powikłań chirurgicznych po zabiegu), przyjęta do kliniki w trybie nagłym z powodu objawów ostrej niewydolności nerki przeszczepionej. W wywiadzie, pięć dni przed hospitalizacją pacjentka doznała tępego urazu jamy brzusznej podczas upadku na kierownicę roweru. Funkcja nerki przeszczepionej przed wypadkiem stabilna, nie obserwowano epizodów odrzucania. Pięć lat po przeszczepieniu stężenie kreatyniny w granicach 1,5 mg/dl (eGFR ok. 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pacjentka leczona według schematu trójlekowego: cyklosporyna A 2 razy 125 mg, mykofenolan sodu 2 razy 360 mg, metyprednizolon 4 mg co drugi dzień.

Przy przyjęciu do kliniki, oprócz bolesności w okolicy nerki przeszczepionej, stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (170/90 mm Hg). W badaniach dodatkowych obserwowano podwyższone parametry azotemii: mocznik 107,2 mg/dl, kreatynina 8,19 mg/dl, przy nieznacznie podwyższonych wykładnikach stanu zapalnego — CRP 16,1 mg/l i braku cech charakterystycznych rhabdomiolizy, których można było się spodziewać po urazie: AST 27 U/l, ALT 24 U/l, kinaza fosfokreatynowa 466 U/l. Jonogram: sód 134 mmol/l; potas 5,10 mmol/l; chlorki 103 mmol/l. Badanie ogólne moczu: kolor jasnożółty, przejrzystość zupełna; glukoza w moczu — brak; bilirubina — brak; ciała ketonowe — brak, ciężar właściwy 1,015 kg/l; pH 8 (5,0–7,0); białko 150 mg/dl; urobilinogen w normie; azotyny — brak; ocena osadu moczu: nąbłonki płaskie 4–6–8 w polu widzenia (wpw), krwinki białe: 1–2–3 wpw, krwinki czerwone: częściowo wyługowane 4–6–8 wpw, wałeczki — brak, bakterie — brak, składniki mineralne — brak.

W wykonanym przy przyjęciu badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej

stwierdzono nieznacznie powiększony graft — 120 × 70 mm z cechami obrzęku kory (szerokość do 28 mm, niejednorodnie wysycona), ze zwiększonymi oporami przepływu zarówno w obrębie fali skurczowej, jak i rozkurczowej. Ponadto obserwowano podtorebkowo liniową strefę hipoechogeniczną o niejasnym charakterze, a przy górnym biegunie narządu wąskie pasmo płynu 30 × 7 mm — prawdopodobnie krwiak.

Ze względu na oligurię oraz obserwowane parametry laboratoryjne, wdrożono leczenie hemodializami. Jednocześnie, w obawie przed zwiększonym ryzykiem pęknięcia nerki, odstąpiono tymczasowo od wykonania biopsji. Wdrożono empirycznie terapię pulsami metyprednizolonu (5 pulsów po 500 mg). Po zmniejszeniu obrzęku kory nerki, wykonano biopsję. W badaniu histopatologicznym stwierdzono nacieki zapalne z komórek jednojądrowych na 30–40% powierzchni tkanki śródmiąższowej oraz cechy obrzęku (i2), tubulitis — do 10 limfocytów na przekrój cewki (t2), poniżej 4 komórek zapalnych w mniej niż 10% kapilar okołocewkowych (ptc1). Ponadto obserwowano okonturowanie poniżej 50% kapilar okołocewkowych złożami C4d. Całokształt obrazu sugerował więc ostre odrzucanie śródmiąższowe typ IA według Banff przebiegające z cechami odrzucania humoralnego. Ze względu na brak efektu klinicznego w postaci poprawy funkcji graftu po terapii glikokortykosteroidami, do leczenia włączono thymoglobulinę (4 × po 100 mg *i.v.*), następnie terapeutyczne wymiany osocza (3 × objętość wymiany 2400 ml) i immunoglobuliny (Kiovig 7 razy po 70 g *i.v.*). Nie uzyskano normalizacji funkcji graftu, choć udało się przywrócić obfitą diurezę. Pacjentka wymagała włączenia do stałego programu dializ.

W kontrolnym badaniu USG wykazano zmniejszenie wymiarów graftu (110 × 60 mm), ustąpienie obrzęku warstwy korowej (20–23 mm) przy zaburzonym spektrum przepływu przez nerkę przeszczepioną i podwyższonych wartościach wskaźników: pulsacji (PI, *pulsatility index*) i oporu (RI, *resistance index*).

## DYSKUSJA

U pacjentki przed wypadkiem rowerowym obserwowano stabilną funkcję graftu nerkowego przez pięć lat oraz bardzo dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze. Obraz ostrej niewydolności nerki przeszczepionej wraz z podwyższonym ciśnieniem tętniczym po

►►Analizując dostępną literaturę, nie sposób oprzeć się wrażeniu, że zespół ciasnoty śródnerkowej u pacjentów po przeszczepieniu nerki może być niedoceniana, a przez to często nierozpoznawana przyczyną niezadowalającej funkcji przeszczepu◀◀

▶▶ Podczas niedokrwienia zarówno ostrego, jak i przedłużającego się, dochodzi — początkowo lokalnie — do produkcji substancji toksycznych, które jednak dość szybko przenikają do innych, w tym również zdrowych, obszarów narządu, działając jako endogenne toksyny. Do takich substancji zalicza się między innymi endotelina, która nasila niedokrwienie obszaru bezpośrednio narażonego na działanie czynnika sprawczego, ale wtórnie także prowadzi do niedokrwienia w obrębie całej nerki◀◀

tępy uraz narządu może sugerować powstanie ZP. W przypadku ucisku mięszu jednej z dwóch prawidłowo funkcjonujących nerek, głównym objawem jest nadciśnienie tętnicze wynikające z aktywacji RAAS. Sytuacja taka przypomina model Goldblatta z 1934 roku, w którym po ucisku tętnicy jednej z nerek, autor obserwował wzrost ciśnienia tętniczego [4]. W dostępnej literaturze najwięcej przypadków zespołu ciasnoty śródnerkowej stwierdzono wśród sportowców uprawiających futbol amerykański, rzadziej w innych dziedzinach sportu, w grupie osób poszkodowanych w wypadkach motocyklowych oraz jako powikłania pooperacyjne. Najczęstszą przyczyną występowania tego zespołu jest tępy uraz brzucha [5]. Zespół ciasnoty śródnerkowej wśród pacjentów po przeszczepieniu nerki opisywany jest rzadko. Najczęściej wiąże się z powikłaniem po biopsji nerki pod postacią krwiaka pod- lub nadtorebkowego [2]. W dostępnym piśmiennictwie brak dotychczas opisu zespołu ciasnoty śródnerkowej w nerce przeszczepionej, powstałego wskutek urazu brzucha. Brak opisu podobnych przypadków może dziwić, gdyż obecnie stosowana technika podpowięziowego przeszczepiania nerek do dołu biodrowego, powoduje, przynajmniej teoretycznie, duże narażenie narządu na wszelkie urazy zewnętrzne. Być może ZP powstały w tym mechanizmie nie jest rozpoznawany lub rzeczywiście nie występuje często w związku z rozważnym stylem życia większości pacjentów, u których wykonano przeszczep. Przebieg ZP dotyczącego nerki przeszczepionej różni się od jego przebiegu u osób z urazem jednej z dwóch zdrowych nerek. W przypadku uszkodzenia jedynej nerki (w tym także przeszczepionej), sytuacja przypomina drugą część doświadczenia Goldblatta, w którym zaciśnięcie tętnicy nerkowej jedynej nerki powodowało spadek filtracji, oligurię i nadciśnienie objętościowe [4].

Opisywana pacjentka zgłosiła się do naszego ośrodka pięć dni po wypadku, z pełnoobjawową niewydolnością graftu. W badaniu USG uwidoczniło podtorebkowe pasmo hypoechoogenicznego płynu, które mogło świadczyć o niedokrwieniu lub uciśnięciu kory nerki oraz obecność krwiaka o wymiarach 30 × 7 mm w górnym biegunie nerki. W wykonanej biopsji nerki rozpoznano odrzucanie śródmiąższowe IA według Banff z komponentą humoralną. Niestety, żadna z podjętych prób leczenia nie przyniosła spodziewanego rezultatu i pacjentka musiała zostać poddana przewlekłej hemodializoterapii. Wydaje się,

że w próbie wyjaśnienia patogenezy tak dramatycznego przebiegu ZP u chorej po urazie brzucha należy uwzględnić kilka elementów. Czy zlokalizowany uraz działający na niewielką powierzchnię może spowodować tak gwałtowną reakcję zapalną? Czy przyczyną obserwowanego przebiegu zdarzeń mógł być stosunkowo niewielki — opisany w badaniu USG krwiak w okolicy górnego bieguna? Jeśli tak, to dlaczego zmiany zapalne dotyczą całej nerki, a nie tylko wybranego jej fragmentu? Odpowiedzi na część z tych pytań odnaleźć można w dostępnej literaturze. Podczas niedokrwienia zarówno ostrego, jak i przedłużającego się, dochodzi — początkowo lokalnie — do produkcji substancji toksycznych, które jednak dość szybko przenikają do innych, w tym również zdrowych, obszarów narządu, działając jako endogenne toksyny. Do takich substancji zalicza się między innymi endotelina, która nasila niedokrwienie obszaru bezpośrednio narażonego na działanie czynnika sprawczego, ale wtórnie także prowadzi do niedokrwienia w obrębie całej nerki [6]. Ardalán i wsp. opisał przypadek prawidłowo funkcjonującego graftu, z obfitą diurezą w pierwszej dobie po przeszczepieniu nerki, z obecnym obszarem niedokrwienia w obrębie jednego z segmentów (stwierdzanym na podstawie badania USG metodą Dopplera). W drugiej dobie doszło do gwałtownego spadku diurezy z obrazem ostrej martwicy cewek w biopcie nerki poza niedokrwionym segmentem. Stan ten utrzymywał się i potwierdził w kolejnym badaniu histopatologicznym. Autor sugeruje, iż przyczyną takiego stanu mogły być substancje wydzielane przez niedokrwiony segment graftu [7]. Opisana w niniejszej pracy pacjentka była obserwowana dopiero od piątej doby po wypadku. Obraz USG graftu w tym momencie sugerował niedokrwienie całej kory, wynikające zapewne już także ze zwiększenia oporów przepływu krwi w obrębie nerki.

Niedokrwienie powoduje reakcję zapalną, która jest związana z wspomnianymi wcześniej endogennymi toksynami. Poza endoteliną, należą do nich między innymi: czynnik martwicy guza alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*) oraz białka szoku cieplnego (HSP, *heat shock protein*) — HSP70 i HSP60. Obie grupy toksyn endogennych zwiększają immunogenność nerki przeszczepionej, mogąc doprowadzić do jej odrzucania [8–10].

Białka szoku cieplnego należą do grupy DAMPs (*damage associated molecular patterns*) zwanych także alarminami. W przestrze-

ni zewnątrzkomórkowej zapoczątkowują one reakcję zapalną poprzez aktywację receptora *toll-like* (TLR, *toll-like receptor*), w dalszej kolejności pobudzenie czynnika jądrowego kappa B (NFκB, *nuclear factor kappa B*), interleukiny 2 (IL-2) i jej receptora (IL-2R), co powoduje proliferację i różnicowanie limfocytów T oraz wyzwolenie dalszych etapów odpowiedzi immunologicznej [11, 12]. W eksperymencie przeprowadzonym przez Bidmon w cewkach niedokrwionej nerki szczura dochodziło do zwiększonej ekspresji HSP70, antygenów głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC II, *major histocompatibility complex*) i wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule*). W ten sposób zwiększała się immunogenność cewek, predysponując do rozwoju odrzucania graftu nerkowego [13]. W doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach przez Ripoll i wsp. [14] porównywano przebieg odrzucania zależnego od przeciwciał, w zależności od obecności poprzedzającego niedokrwienia nerki przeszczepionej. W nerce niedokrwionej obserwowano: zwiększone miano C4d i IgG, cechy nasilonej odpowiedzi immunologicznej oraz aktywację HSP70 [14]. Inne, wymienione wcześniej białko HSP60 indukuje powstawanie IL-10, której rola nie jest do końca jasna. Dość często jest ona uznawana za interleukinę immunosupresyjną, ale są też doniesienia sugerujące jej wpływ na tworzenie nacieku graftu komórkami CD8+, zwiększenie produkcji przeciwciał i ekspresji czynników kostymulujących [15].

Kolejnym czynnikiem wydzielanym przez nerkę niedokrwioną, który może indukować odrzucanie, jest TNF-alfa. Występowanie TNF-alfa w wysokim stężeniu podczas ostrego odrzucania nerki przeszczepionej potwierdziło wielu badaczy — jest wręcz uważany za marker ostrego odrzucania nerki przeszczepionej [16,

17]. Jego obecność wraz z IL-6 i naczyniową cząsteczką adhezyjną 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) sprzyja aktywacji limfocytów T i B.

## PODSUMOWANIE

Przypadek opisanej pacjentki wskazuje na ważną rolę zespołu ciasnoty śródnerkowej w rozwoju ostrego odrzucania. Można pokusić się o odtworzenie kolejności wydarzeń, które doprowadziły do ponowej hemodializoterapii chorej. Tępy uraz okolicy, w której wszczepiono nerkę, ograniczony zapewne do niewielkiej jej powierzchni, spowodował uszkodzenie niedokrwienne potęgowane następnie przez narastający — ostatecznie niewielki, ale wywołujący lokalnie zaburzenia przepływu, uciskający górny biegun przeszczepu krwiak. Wyzwalane przez uszkodzone tkanki endotoksyny nie tylko pogłębiły ten stan, ale także spowodowały poszerzenie strefy uszkodzenia narządu. Wywołana przez nie reakcja zapalna uruchomiła mechanizmy ostrego odrzucania, a w konsekwencji narastający obrzęk kory nerki i dalsze zwiększenie oporów przepływu w narządzie. Należy przypuszczać, że utrzymujące się dość długo niedokrwienie — swego rodzaju zjawisko *no-reflow/low-reflow* — mogło stanowić przyczynę braku skuteczności prowadzonej terapii przy znacznej intensywności procesów zapalnych na niewielkim obszarze przeszczepionej nerki. Zasadne jest zatem skierowanie największej uwagi na zapobieganie niedokrwieniu. Wydaje się, iż obserwacja i intensywne monitorowanie obrazu USG w pierwszych 2–3 dobach po wypadku mogłyby pozwolić na uniknięcie przykrych konsekwencji poprzez odpowiednio wczesne (przed narośnięciem obrzęku warstwy korowej) zastosowanie interwencji chirurgicznej (usunięcie krwiaka, nacięcie torebki nerki).

►►W eksperymencie przeprowadzonym przez Bidmon w cewkach niedokrwionej nerki szczura dochodziło do zwiększonej ekspresji HSP70, antygenów głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC II) i wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (ICAM-1). W ten sposób zwiększała się immunogenność cewek, predysponując do rozwoju odrzucania graftu nerkowego◄◄

## STRESZCZENIE

Zespół ciasnoty śródnerkowej jest wynikiem ucisku miąższu nerki, czego konsekwencją jest niedokrwienie narządu. W pracy przedyskutowano problem etiologii oraz skutków tego zjawiska u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wydaje

się, że może to być niedoceniana, a przez to często nierozpoznawana, przyczyna niezadowolającej funkcji przeszczepu bądź też nagłego jej pogorszenia.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 1, 38–42

Słowa kluczowe: zespół Page'a, odrzucanie przeszczepionej nerki

1. Page I.H. The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. *JAMA* 1939; 113: 2046–2048.
2. Chung J., Caumartin Y., Warren J., Luke P.P. Acute Page kidney following renal allograft biopsy: a complication requiring early recognition and treatment. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 1323–1328.
3. Ball C.G., Kirkpatrick A.W., Yilmaz S. i wsp. Renal allograft compartment syndrome: an underappreciated postoperative complication. *Am. J. Surg.* 2006; 191: 619–624.
4. Golblatt H., Lynch J., Hanzel R.F., Summerville W.W. Studies in experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischaemia. *J. Exper. Med.* 1934; 59: 347–349.
5. McCune T.R., Stone W.J., Breyer J.A. Page kidney: case report and review of the literature. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 18: 593–599.
6. Wilhelm S.M., Simonson M.S., Robinson A.V. i wsp. Endothelin up-regulation and localization following renal ischemia and reperfusion. *Kidney Int.* 1999; 55: 1011–1018.
7. Ardalan M.R., Nasri H., Ghabili K. i wsp. Acute tubular necrosis after renal allograft segmental infarction: the nephrotoxicity of necrotic material. *Exp. Clin. Transplant.* 2008; 6: 312–314.
8. Molitoris B.A. New insight into the cell biology of ischemic acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1991; 1: 1263–1270.
9. Bidmon B., Endemann M., Muller T. i wsp. Heat shock protein-70 repairs proximate tubule structure after renal ischaemia. *Kidney Int.* 2000; 58: 2400–2407.
10. Bidmon B., Endemann M., Muller T. i wsp. HSP-25 and HSP-90 stabilize Na,K-ATPase in cytoskeletal fraction of ischemic rat renal cortex. *Kidney Int.* 2002; 62: 1620–1627.
11. Rosin D.L., Okusa M.D. Danger within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 416–425.
12. Kono H., Rock K.L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 279–289.
13. Bidmon B., Kratochwill K., Rusai K. i wsp. Increased immunogenicity is an integral part of heat shock response following renal ischemia. *Cell Stress Chaperones* 2012; 17: 385–397.
14. Ripoll É., Nacher V., Vidal A. i wsp. Cold ischaemia, innate immunity and deterioration of glomerular filtration barrier in antibody-mediated acute rejection. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 3296–3305.
15. el Gamel A., Grant S., Yonan N. i wsp. Interleukin-10 and cellular rejection following cardiac transplantation. *Transplant. Proc.* 1998; 30: 2387–2388.
16. Reinhold S.W., Straub R.H., Krüger B. i wsp. Elevated urinary sVCAM-1, IL-6, sIL-6R and TNFR1 concentrations indicate acute kidney transplant rejection in the first two weeks after transplantation. *Cytokine* 2012; 57: 379–388.
17. Sonkar G.K., Usha, Singh R.G. Evaluation of serum tumor necrosis factor alpha and its correlation with histology in chronic kidney disease, stable renal transplant and rejection cases. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2009; 20: 1000–1004.