

Michał Myśliwiec

I Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Państwowa Wyższa Szkoła Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży

# Nefropatia cholemiczna (żółciowa)

## Cholemic nephropathy

### ABSTRACT

Cholemic nephropathy (bile cast nephropathy) is an underestimated but important cause of renal dysfunction in cholestasis or advanced liver disease with jaundice in most cases  $> 20$  mg/dl ( $342 \mu\text{mol/l}$ ) of serum bilirubin level. It is a common complication of hepatorenal syndrome AKI and acute on chronic liver failure, increasing morbidity and mortality.

This review summarizes the present knowledge on definition, morphological characteristics, pathomechanisms as well as diagnostic and therapeutic strategies of cholemic nephropathy.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 1–4

**Key words:** cholemic nephropathy, bile cast nephropathy, hepatorenal syndrome, jaundice

### WSTĘP

Nefropatia cholemiczna (NCh), inaczej zwana nefropatią żółciową lub nefropatią wałeczkowo-żółciową, jest to rodzaj ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*), spowodowanego toksycznością kwasów żółciowych [1]. Niszczą one komórki cewek, doprowadzając do ich martwicy i tworzenia wałeczków podbarwionych żółcią, głównie w cewkach dystalnych (podobnie jak w szpiczaku plazmocytowym), ale w ciężkich przypadkach także w cewkach proksymalnych. Nefropatia cholemiczna występuje u osób ze znacznie nasiloną żółtaczką mechaniczną lub miąższową [stężenie bilirubiny zwykle  $> 20$  mg/dl ( $342 \mu\text{mol/l}$ )], niezależnie od jej przyczyny. Nie występuje jedynie w żółtaczce hemolitycznej. W opisanych przypadkach najczęstszymi przyczynami NCh były: żółtaczka mechaniczna, cholestaza polekowa, pierwotne stwardnienie dróg żółciowych, piorunujące zapalenie wątroby, poalkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby i marskość wątroby. Nefropatia cholemiczna może się nakładać na zespół wątrobowo-nerkowy (HRS, *hepatorenal syndrome*) jako tzw. drugie uderzenie (*second hit*), pogar-

szając rokowanie i zwiększając śmiertelność [2]. Nefropatia cholemiczna występuje częściej, niż się przypuszcza — według Nayaki i wsp. wałeczki żółciowe podczas sekcji obecne były u 30% spośród 84 pacjentów z HRS-AKI i u 70% spośród 43 chorych z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby [3].

### PATOGENEZA OSTREGO USZKODZENIA NEREK U PACJENTÓW Z CHOROBYMI WĄTROBY

U pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby lub zaostrzeniem przewlekłej choroby wątroby najczęściej występuje AKI przednerkowe, ale może występować też martwica cewek nerkowych.

Przednerkowe AKI występuje najczęściej w wyniku obniżenia objętości krwi krążącej z powodu nadmiernego odwodnienia, np. wywołanego diuretykami lub paracentezą z upustem dużej objętości płynu puchlinowego, bez podania albuminy. Innymi przyczynami AKI mogą być infekcje lub krwawienia z przewodu pokarmowego, np. z żyłaków przełyku. Do obniżenia efektywnej objętości krwi krążącej może prowadzić nadciśnienie wrotne, z zastojem krwi w naczyniach trzewnych. Do innych

▶▶ Nefropatia cholemiczna jest to rodzaj ostrego uszkodzenia nerek spowodowanego toksycznością kwasów żółciowych ◀◀

▶▶ Nefropatia cholemiczna występuje u osób ze znacznie nasiloną żółtaczką mechaniczną lub miąższową [stężenie bilirubiny zwykle  $> 20$  mg/dl ( $342 \mu\text{mol/l}$ )] ◀◀

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec  
I Klinika Nefrologii i Transplantologii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok  
e-mail: mysmsich@poczta.onet.pl

▶▶ Nefropatia cholemiczna może się nakładać na zespół wątrobowo-nerkowy (HRS, *hepatorenal syndrome*) ◀◀

powodów zmniejszenia objętości krwi krążącej należą biegunki i infekcje przebiegające z gorączką i obfitymi potami. Wszystkie te czynniki mogą wywołać zmniejszenie perfuzji nerek.

Specyficzną przyczyną przednerkowej AKI jest HRS-AKI (wcześniej określany jako HRS typu 1), potencjalnie odwracalny, charakteryzujący się rozszerzeniem naczyń trzewnych, czego następstwem jest skurcz tętniczek nerkowych, ze zmniejszeniem perfuzji nerki, opornym na nawodnienie. Obecnie uważa się, że w patogenezie HRS-AKI ważną rolę odgrywa układowe i wewnątrznerkowe zapalenie, często wtórne do infekcji bakteryjnej z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), lub posocznica [4]. Posocznica może powodować redystrybucję przepływu krwi w nerce, z niedokrwiением pogranicza korowordzeniowego i uszkodzeniem komórek cewek nerkowych [5]. W marskości wątroby może też dochodzić do translokacji bakterii lub ich endotoksyn z jelita do krwi [4]. Częstość endotoksemii w marskości wątroby wynosi 50–80%. Wyzwalanie prozapalnych cytokin i chemokin może prowadzić do zaburzeń mikrokrążenia nerkowego i stresu oksydacyjnego, z uszkodzeniem komórek cewek. Zmniejszanie żółtaczki związane jest z normalizacją kreatyninemii.

## PATOGENEZA NEFROPATII CHOLEMICZNEJ

Główną rolę w patogenezie NCh odgrywają kwasy żółciowe. Możliwa, ale mniej prawdopodobna jest toksyczność bilirubiny, która może nawet chronić nerkę w doświadczalnej AKI u zwierząt [6]. Przeciwno roli bilirubiny przemawia też fakt, że NCh nie występuje w przebiegu żółtaczki hemolitycznej, pomimo wysokich stężeń bilirubiny (ale bez zwiększenia stężenia kwasów żółciowych we krwi).

Kwasy żółciowe (cholowy i chenodezoksycholowy) są wytwarzane z cholesterolu w wątrobie i koniugowane z koenzymem A oraz glicyną lub tauryną w tzw. pierwszorzędowe kwasy żółciowe, które są wydalane wraz z żółcią do dwunastnicy. Pod wpływem bakterii jelitowych ulegają dekoniugacji i dehydroksylacji, z wytworzeniem wtórnych kwasów żółciowych (litolicholowego i deoksycholowego), które są wchłaniane zwrótnie w jelicie krętym (krążenie jelitowo-wątrobowe). Część z nich (10–50%) nie ulega ekstrakcji przez komórki wątrobowe, lecz dostaje się do krwi, ulegając w większości przesączeniu w kłębuszku nerkowym (około 100  $\mu\text{g}$  dziennie). Większość kwasów żółciowych ulega wchłanianiu zwrótnemu w cewkach nerkowych, za pośrednictwem sodozależnego transportera

kwasów żółciowych (ASBT, *apical sodium bile acid transporter*). Z moczem wydalane jest zaledwie 1–2% kwasów żółciowych. Fizjologiczne stężenie kwasów żółciowych we krwi wynosi 1–10  $\mu\text{mol/l}$  (najwyższe w żyłach wrotnej). W chorobach wątroby wzrasta do 100–250  $\mu\text{mol/l}$ , w marskości zaś — do 500–800  $\mu\text{mol/l}$ . W moczu fizjologiczne stężenie wynosi 1–10  $\mu\text{mol/d.}$ , w chorobach wątroby wzrasta do 100–200  $\mu\text{mol/l}$ , przy czym w marskości może wynosić 300–600  $\mu\text{mol/l}$  [7]. Kwasy żółciowe dzielą się na hydrofobowe (deoksycholowy, chenodeoksycholowy i taurocholowy), które uszkadzają fosfolipidowe błony komórkowe, oraz hydrofilowe (cholowy, ursodeoksycholowy i taurocholowy), które są mniej toksyczne [8].

W cholestazy chorobach wątroby nadmiar kwasów żółciowych i bilirubiny jest transportowany bezpośrednio do krwi, poprzez indukowane transportery na bazolateralnej powierzchni komórek wątrobowych [1]. Kwasy żółciowe i bilirubina są filtrowane w kłębuszkach nerkowych. Dodatkowo, część kwasów żółciowych ulega aktywnemu wydzielaniu z krwi do światła cewek, głównie proksymalnych, za pośrednictwem transporterów anionów organicznych oraz białek związanych z opornością wielolekową (*multidrug resistance-associated proteins*: Mrp-2, Mrp-3 i Mrp-4). Nadmiar kwasów żółciowych przekracza możliwości ich reabsorpcji w cewkach, powoduje oksydacyjne uszkodzenie błon komórek nabłonkowych, z uwolnieniem mediatorów, które obkurczają tętniczki doprowadzające, prowadząc do spadku wskaźnika przesączenia kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*).

## ROZPOZNANIE NEFROPATII CHOLEMICZNEJ

Choroba występuje u osób z żółtaczką mechaniczną lub mięąszową, najczęściej ze stężeniem bilirubiny > 20 mg/dl (342  $\mu\text{mol/l}$ ). Często jest powikłaniem HRS-AKI, zaostrej przewlekłej niewydolności wątroby lub cholestazy polekowej (steroidy anaboliczne). Badanie ultrasonograficzne (USG) nerek może wykazywać obrzęk piramid, bez zastoju moczu. Pewne rozpoznanie NCh jest możliwe do ustalenia tylko na podstawie badania histopatologicznego bioptatu nerki. Charakterystyczny obraz histopatologiczny NCh tworzą poszerzone cewki, głównie dystalne, zatłoczone wałeczkami utworzonymi z uszkodzonych komórek nabłonka cewek, podbarwionych żółcią. W barwieniu metodą PAS mają one barwę ciemnoczerwoną, a w barwieniu metodą Massona — zieloną. Przypominają wałecz-

▶▶ Często jest powikłaniem HRS-AKI, zaostrej przewlekłej niewydolności wątroby lub cholestazy polekowej (steroidy anaboliczne) ◀◀

ki stwierdzone w szpiczaku plazmocytowym. W cewkach proksymalnych można wykazać utratę rąbka szczoteczki i uszkodzenie, złuszczenie, wakuolizację lub martwicę komórek nabłonkowych. W śródmiąszku można wykryć nacieki zapalne złożone z komórek jednojądrzastych i zmiany regeneracyjne.

Biopsja nerki u chorych z żółtaczką jest bardzo niebezpieczna, z powodu skazy krwotocznej. Z drugiej strony, biopsja nie jest konieczna, gdyż NCh może się nakładać na inne AKI, np. HRS-AKI, i w zasadzie nie zmienia to postępowania. Na szczęście obraz histopatologiczny nerek koreluje z badaniem mikroskopowym moczu, w którym można wykryć typowe wałeczki żółciowe, złożone z komórek nabłonka cewek, podbarwione na żółto. Ułatwia to rozpoznanie NCh, bez konieczności wykonywania biopsji.

Wstępne badania sugerują przydatność markerów biochemicznych w różnicowaniu przednerkowej AKI z martwicą cewek nerkowych. Najbardziej obiecującymi markerami AKI są: neutrofilowa żelatynaza związana z lipokaliną (NGAL, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) oraz interleukina 18 w surowicy krwi i w moczu, cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (KIM-1, *kidney injury molecule-1*) i wątrobowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (L-FABP, *liver fatty acid binding protein*) w moczu [1]. Dotychczas jednak nie znalazły one zastosowania w rutynowej praktyce klinicznej. Wystarczające jest oznaczenie stężenia we krwi bilirubiny bezpośredniej i kreatyniny (rzadziej — cystatyny C), gdyż korelują one ze stanem klinicznym i przebiegiem choroby. Oznaczenie stężenia kwasów żółciowych nie ma większego znaczenia w rozpoznaniu NCh. W badaniach grupy z Hannoveru u 100% pacjentów z NCh stwierdzono bilirubinę w moczu, urobilinogen zaś — u 50%. Wśród osób z uszkodzeniem wątroby bez NCh bilirubina była obecna w moczu u 15%, a urobilinogen — u 13% [7].

Autopsyjnie nerki pacjenta z NCh są duże, żółte lub żółtobrazowe, z dobrze oddzielnymi

piramidami, w których stężenie bilirubiny jest najwyższe. Z czasem bilirubina podlega utlenianiu do biliwerdyny, która zabarwia nerki na zielono.

## LECZENIE

W leczeniu NCh najważniejsze jest wyeliminowanie przyczyny żółtaczki. Opisano równoległe zmniejszanie się stężenia bilirubiny i kreatyniny we krwi po usunięciu kamienia z przewodu żółciowego wspólnego metodą endoskopową [9].

W żółtaczkach mięsaszowych stosuje się glikokortykosteroidy, które mają zmniejszać stan zapalny, cholestyraminę, która wiąże w jelicie kwasy żółciowe, zmniejszając ich wchłanianie zwrotne, laktulozę, która zmniejsza stężenie amoniaku we krwi, i kwas ursodeoksycholowy (UDCA), który wypiera toksyczne kwasy hydrofobowe [10]. Funkcja nerek ulega spontanicznej poprawie w miarę zmniejszania się cholestazy i żółtaczki. Terlipresyna, która jest dość efektywna w leczeniu HRS-AKI, rzadko okazuje się skuteczna przy nałożeniu się NCh. U pacjenta z puchliną brzuszną często występuje samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, które należy leczyć antybiotykiem i wlewami dożylnymi albuminy.

Opisano przypadki cholestazy polekowej po steroidach anabolicznych, w których poprawę uzyskano po zastosowaniu plazmaferez [11]. Podobnie, poprawę po plazmaferezach opisano w cholestatycznym uszkodzeniu wątroby wywołanej Tazocinem [12]. W NCh po anabolicznych hormonach steroidowych skutecznie stosowano także dializę albuminową metodą MARS [13].

Nadzieją jest zmodyfikowany UDCA, z dołączonym hydrofilnym łańcuchem bocznym (norUDCA; THU-385), który zwiększa rozpuszczalność kwasów żółciowych i jest obecnie w III fazie badań klinicznych u pacjentów z pierwotnym stwardnieniem dróg żółciowych [14]. Inną, bardziej odległą możliwością jest unieczynnianie receptora farnesoidu X, który pośredniczy w toksycznym działaniu kwasów żółciowych [15].

▶▶Biopsja nie jest konieczna, gdyż NCh może się nakładać na inne AKI, np. HRS-AKI, i w zasadzie nie zmienia to postępowania. Obraz histopatologiczny nerek koreluje z badaniem mikroskopowym moczu, w którym można wykryć typowe wałeczki żółciowe, złożone z komórek nabłonka cewek, podbarwione na żółto◀◀

▶▶W leczeniu NCh najważniejsze jest wyeliminowanie przyczyny żółtaczki◀◀

▶▶Terlipresyna, która jest dość efektywna w leczeniu HRS-AKI, rzadko okazuje się skuteczna przy nałożeniu się NCh◀◀

▶▶Opisano przypadki cholestazy polekowej po steroidach anabolicznych, w których poprawę uzyskano po zastosowaniu plazmaferez◀◀

## STRESZCZENIE

Nefropatia cholemiczna (żółciowa) jest częstym, ale zbyt rzadko rozpoznawanym powikłaniem cholestatycznych chorób wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego i zaostrzonej przewlekłej niewydolności wątroby, z żółtaczką ze stężeniem bilirubiny najczęściej przekraczającym 20 mg/dl (342 μmol/l). Pogarsza rokowanie, zwiększając chorobowość i śmiertelność. Najważniejszą rolę patogenetyczną odgrywa w tym

wypadku toksyczność kwasów żółciowych, które uszkodzają komórki cewek, z których tworzą się wałeczki żółciowe, głównie w cewkach dystalnych. Niniejsza praca stanowi przegląd dostępnych danych o patogenezie, histopatologii, diagnostyce i leczeniu nefropatii cholemicznej.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 1–4

**Słowa kluczowe:** nefropatia cholemiczna, nefropatia żółciowa, zespół wątrobowo-nerkowy, żółtaczką

1. Krones E., Pollheimer M.J., Rosenkranz A.R., Fickert P. Cholemic nephropathy — historical notes and novel perspectives. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* 2018; 1864: 1356–1366.
2. Mederacke Y.S., Schmit J., Schmitt R. i wsp. Cholemic nephropathy is frequently observed in jaundiced patients and associated with increased mortality. <https://program.m-anage.com/ilc2018/en-GB/.../329072>.
3. Nayak S.L., Kumar M., Bihari C., Rastogi A. Bile cast nephropathy in patients with acute kidney injury due to hepatorenal syndrome: a postmortem kidney biopsy study. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2017; 5: 92–100.
4. Bernardi M., Moreau R., Angeli P. i wsp. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J. Hepatol.* 2015; 63: 1272–1284.
5. Prowle J.R., Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin. Nephrol.* 2015; 35: 64–74.
6. Nath K.A. Heme oxygenase-1: a provenance for cytoprotective pathways in the kidney and other tissues. *Kidney Int.* 2006; 70: 432–443.
7. Bomzon A., Holt S., Moore K. Bile acids, oxidative stress, and renal function in biliary obstruction. *Semin. Nephrol.* 1997; 17: 549–562.
8. Perez M.J., Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 1 677–689.
9. Aniot J., Poyet A., Kemeny J.L. i wsp. Bile cast nephropathy caused by obstructive cholestasis. *Am. J. Kidney Dis.* 2017; 69: 143–146.
10. Trauner M., Fuchs C.D., Hallbasch E., Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis. *Hepatology* 2017; 65: 1393–1404.
11. El Khoury Ch., Sabbouh T., Farhat H., Ferzli A. Severe cholestasis and bile cast nephropathy induced by anabolic steroids successfully treated with plasma exchange. *Hindawi Case Reports in Medicine* 2017; Article ID 4296474.
12. Patel J., Walayat S., Kalva N. i wsp. Bile cast nephropathy: a case report and review of the literature. *World J. Gastroenterol* 2016; 22: 6328–6334.
13. Castellanos M.M. Bile cast nephropathy associated with severe liver dysfunction caused by anabolic steroids. *Nefrologia* 2018; 38: 220–228.
14. Fickert P., Hirschfield G.M., Denk G. i wsp.; European PSC norUDCA Study Group. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67: 549–558.
15. Marschall H.U., Wagner M., Bodin K. i wsp. Fxr(–/–) mice adapt to biliary obstruction by enhanced phase I detoxification and renal elimination of bile acids. *J. Lipid Res.* 2006; 47: 582–592.