

美沙拉嗪致儿童溃疡性结肠炎患者肾损害1例

王硕¹, 周鹏翔^{2,3}, 李在玲^{1*}, 刘慧¹, 周薇¹, 刘东明¹

1. 北京大学第三医院 儿科, 2. 药剂科, 北京 100191; 3. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191

【摘要】美沙拉嗪为5-氨基水杨酸类制剂,是目前治疗轻中度炎症性肠病尤其是溃疡性结肠炎的一线药物,肾损害是其较为罕见但却严重的不良反应,国内尚无儿童病例的报道。本文报道1例儿童溃疡性结肠炎患者应用美沙拉嗪治疗后出现白细胞尿、蛋白尿,停药后好转的病例。该病例结合文献报道,提示儿童炎症性肠病患者应用美沙拉嗪治疗前及用药期间需定期监测尿常规及肾功能,以避免长期使用导致的肾功能不全或潜在的肾衰竭风险。

【关键词】美沙拉嗪;5-氨基水杨酸;炎症性肠病;溃疡性结肠炎;肾损害

【中图分类号】R969.3

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2021)02-0087-03

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.02.018

A case of Mesalazine-induced renal injury in pediatric ulcerative colitis patient

WANG Shuo¹, ZHOU Peng-xiang^{2,3}, LI Zai-ling^{1*}, LIU Hui¹, ZHOU Wei¹, LIU Dong-ming¹

1. Department of Pediatric, 2. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

肾损害是美沙拉嗪罕见的不良反应,起病隐匿,若及时发现可能会导致肾功能不全或肾衰竭。肾损害也可能为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的肠外表现,在IBD患者中有4%~23%存在肾脏损害^[1],在儿童IBD患者中有20%~35%的克罗恩病患者和15%的溃疡性结肠炎患儿存在肠外表现^[2],故当应用美沙拉嗪治疗的IBD患者出现肾损害时,需鉴别是医源性还是药源性的不良事件。本文就1例儿童溃疡性结肠炎患者应用美沙拉嗪后出现肾损害,结合文献进行讨论和分析,对其原因进行鉴别,提示临床药师及临床医师对于应用美沙拉嗪治疗的IBD患者需密切监测尿常规及肾功能。

1 病例介绍

患儿,男,14岁,主因“确诊溃疡性结肠炎5年,复发2月余”于2020年4月1日于北京大学第三医院儿

科住院。5年前(2015年4月)出现腹痛、便血,内镜检查诊断溃疡性结肠炎,自2015年5月至2016年4月于北京大学第三医院规律应用注射用英夫利西单抗200 mg/次,共8个疗程治疗。第1个疗程中加用美沙拉嗪灌肠剂0.25 g qn灌肠,第3个疗程后消化道症状完全缓解,第8个疗程后(2016年4月)将美沙拉嗪灌肠剂改为美沙拉嗪肠溶片1 g bid口服,临床症状持续缓解,23个月前(2018年5月)自行停用美沙拉嗪,停药前未定期监测尿常规及肾功能。2月前(2020年2月)患儿再次出现便血,加用美沙拉嗪栓1 g qn直肠给药,美沙拉嗪肠溶片1 g bid口服,症状无好转,复查肠镜考虑溃疡性结肠炎复发,再次住院。

查体:身高172 cm,体重65.7 kg,体温36.5℃,血压111/71 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),腹软,无压痛,无肾区叩痛,尿道口不红,心肺及神经系统查体无异常。双下肢无水肿,肛周无脓肿、瘻管。

*通信作者:李在玲, E-mail: topbj163@sina.com

2 诊疗过程

入院继续美沙拉嗪肠溶片 1 g bid 口服,美沙拉嗪栓 0.5 g qn 直肠给药。同时评估其他脏器功能,结果为白细胞 $10.68 \times 10^9/L$,血红蛋白 158 g/L,中性粒细胞 67.1%,嗜酸性粒细胞 2.2%,C 反应蛋白 5 mg/L,降钙素原 20 ng/mL,血肌酐 69 $\mu\text{mol/L}$,血尿素氮 3.4 mmol/L,尿常规示白细胞满视野/HP,尿蛋白定量 307 mg/L;予头孢曲松钠静点抗感染治疗,应用抗菌药物前留取尿细菌培养和真菌镜检回报均阴性。查泌尿系 B 超双肾、输尿管、膀胱未见明显异常,予抗菌药物治疗 1 周后,复查尿常规仍为白细胞满视野/HP,肾脏增强 CT 显示双肾强化欠均匀,局部可疑稍低强化区,因不除外美沙拉嗪相关性肾损害,停用美沙拉嗪,此时儿童溃疡性结肠炎活动度评分(pediatric ulcerative colitis activity index, PUCAI)为 35 分。停药 3 d 后复查尿常规白细胞阴性,尿蛋白定量 95 mg/L。患儿便血症状逐渐加重,PUCAI 逐渐升至 90 分,予规律输注英夫利西单抗 300 mg/次,应用期间多次监测尿常规示白细胞及尿蛋白均为阴性,复查肾脏增强 CT 显示双肾未见明显异常密度及强化灶,肾穿病理显示正常肾组织,考虑到肾损害已恢复,故再次加用美沙拉嗪肠溶片 1 g qd 及 1.5 g qn 口服,1 周后复查尿蛋白定量 1401 mg/L,再次停用美沙拉嗪,停药 2 周后复查尿蛋白定量 510 mg/L。

3 讨论

本文是国内首个报道美沙拉嗪导致儿童溃疡性结肠炎患者肾损害的病例报道,本患儿在发现白细胞尿及肾早损指标异常前仅应用了美沙拉嗪进行治疗,停药后尿常规及肾脏早期损伤指标恢复正常,再次加用该药物后,患儿再次出现尿常规异常及肾脏早期损伤指标明显升高,停药后尿常规正常、肾脏早期损伤指标下降。该患儿肾脏指标的异常程度与原发病加重或减轻不一致,而与美沙拉嗪的加用及停用明确相关。因此,根据诺氏(Naranjo's)评估量表^[3],分析该患儿的肾损害很可能与美沙拉嗪有关(总分值 5 分)。

3.1 美沙拉嗪导致肾损害的临床特点

目前,国内外已报道的溃疡性结肠炎患者应用美

沙拉嗪不良反应中,以消化系统发生频率最高,其他还包括心血管疾病、肌肉骨骼疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病等^[4]。美沙拉嗪为 5-氨基水杨酸(5-amino-salicylic acid, 5-ASA)制剂,5-ASA 引起的最常见的肾脏疾病是间质性肾炎,其中急性间质性肾炎被认为是超敏反应所致,其发生与 5-ASA 使用的剂量无关,通常在开始用药后的前 6 个月出现^[5]。5-ASA 相关的间质性肾炎可单独出现,也可作为伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药疹(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)的一部分出现^[6],在这种情况下,还可能出现发热、肝炎、皮肤损害和淋巴结病,典型表现包括脓尿和嗜酸性粒细胞增多。5-ASA 引起的肾损害的发病率较低(每年每 100 例患者 0.17 例)^[7],成人病例研究显示 5-ASA 导致的间质性肾炎至少有 10% 的患者发展为终末期肾病^[8]。由此可见,肾损害是 5-ASA 罕见但却严重的不良反应。5-ASA 诱导的肾损害具体发病机制尚不清楚,有关于全基因组关联的研究发现,5-ASA 诱导的肾毒性与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)区域有关,即具有遗传易感性,其中男性的易感性更强^[9]。

目前对于美沙拉嗪引起肾损害的儿童病例报道较少,本研究以美沙拉嗪、肾损害、炎症性肠病相关检索词为关键词在万方数据库、中国知网进行检索,以“Mesalazine”“5-ASA”“inflammatory bowel disease”“renal injury”“interstitial nephritis”相关检索词为搜索项目在 PubMed、Cochrane Library 进行检索,共纳入 10 例应用美沙拉嗪导致肾损害的儿童病例,均为美沙拉嗪导致的间质性肾炎^[10-18],多见于男童(80%)伴溃疡性结肠炎(70%),在确诊时美沙拉嗪使用时间为 4~48 个月,使用的美沙拉嗪的剂量为 1.2~3.0 g/d。实验室检查有 2 例尿液分析显示仅有白细胞,其余 8 例均提示有尿蛋白,有 6 例确诊时血肌酐值明确高于基线值,9 例行肾活检提示有间质性肾炎表现。最终有 1 例发展为终末期肾病,8 例停药并应用糖皮质激素治疗后治愈,1 例停药后好转。

3.2 应用美沙拉嗪期间应进行肾功能的监测

肾损害是美沙拉嗪罕见但却严重的不良反应,但因其起病隐匿而容易被忽视,故临床医师和临床药师对其进行定期监测、早期发现很关键。对于 IBD 患者在应用 5-ASA 治疗期间如何监测肾脏指标,目前仅有

针对成人患者的相关指南,美国胃肠病学协会(2010年)建议在开始服用美沙拉嗪前应监测肾功能,第1年每3~6个月监测1次,然后每年监测1次^[19]。英国胃肠病学学会(2019年)发布的成人炎症性肠病管理的共识指南建议对长期服用5-ASA药物的患者应在用药前进行肾功能监测,第1年每2~3个月监测1次,然后每年监测1次^[20]。一些学者提倡建议更长期、更频繁的监测,一旦发现异常,及时停药和应用糖皮质激素治疗可促进肾功能的恢复^[11],但应用糖皮质激素治疗美沙拉嗪相关性肾损害目前缺乏随机对照试验^[5]。对于儿童患者尚无相关文献报道,对肾功能可能需要更谨慎、频繁的监测。

综上,对于儿童IBD患者,尤其是溃疡性结肠炎的男性患儿,在应用美沙拉嗪之前应监测肾功能作为基线值,且用药期间需定期监测尿常规及肾功能,若出现了尿常规或肾功能异常,或出现了虽然肾功能正常情况下肾功能指标进行性高于基线值,应警惕是否为美沙拉嗪导致的肾损害,及时停药和应用糖皮质激素治疗可能有助于肾损害恢复,避免出现肾功能不全及进一步发展为肾衰竭。

【参考文献】

- [1] Ambruz J M, Larsen C P. Renal manifestations of inflammatory bowel disease[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2018, 44(4): 699-714.
- [2] Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10: 226-235.
- [3] 郑飞跃, 吴燕饶, 跃峰, 等. 诺氏(Naranjo's)评估评价中的作用量表在药物不良反应及实例分析[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8): 650-652.
- [4] Sehgal P, Colombel J F, Aboubakr A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(12): 1597-1609.
- [5] Adiga A, Goldfarb D S. The association of mesalamine with kidney disease [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2020, 27(1): 72-76.
- [6] Augusto J F, Sayegh J, Simon A, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis[J]. Nephrol Dial Transpl, 2009, 24(9): 2940-2942.
- [7] Van Staa T P, Travis S, Leufkens H G M, et al. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study[J]. Gastroenterology, 2004, 126: 1733-1739.
- [8] Patel H, Barr A, Jeejeebhoy K N. Renal effects of long-term treatment with 5-aminosalicylic acid[J]. Can J Gastroenterol, 2009, 23(3): 170-176.
- [9] Heap G A, So K, Weedon M, et al. Clinical features and HLA association of 5-aminosalicylate (5-ASA)-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(2): 149-158.
- [10] Frandsen N E, Saugmann S, Marcussen N. Acute interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease[J]. Nephron, 2002, 92: 200-202.
- [11] Co M L, Gorospe E C. Pediatric case of mesalazine-induced interstitial nephritis with literature review[J]. Pediatr Int, 2013, 55: 385-387.
- [12] Uslu N, Demir H, Saltik-Temizel I N, et al. Acute tubular injury associated with mesalazine therapy in an adolescent girl with inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52: 2926-2929.
- [13] Arend L J, Springate J E. Interstitial nephritis from mesalazine: case report and literature review [J]. Pediatr Nephrol, 2004, 19: 550-553.
- [14] Skalova S, Dedek P, Pozler O, et al. Mesalazine-induced interstitial nephritis[J]. Ren Fail, 2009, 31: 159-161.
- [15] Van Biervliet S, Raes A, Vande Walle J, et al. Mesalazine interstitial nephritis presenting as colitis ulcerosa exacerbation [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2006, 69: 321-322.
- [16] Alivannis P, Aperis G, Lambrianou F, et al. Reversal of refractory sulfasalazine-related renal failure after treatment with corticosteroids[J]. Clin Ther, 2010, 32: 1906-1910.
- [17] Benador N, Grimm P, Lemire J, et al. Interstitial nephritis in children with Crohn's disease [J]. Clin Pediatr (Phila), 2000, 39: 253-254.
- [18] Lomboy J R, Jose F. Allergic interstitial nephritis masquerading as pyelonephritis in a pediatric patient with crohn disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 65(1): 18-20.
- [19] Kornbluth A, Sachar D B. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(3): 501-524.
- [20] Lamb C A, Kennedy N A, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults [J]. Gut, 2019, 68 (Suppl 3): S1-S106.

收稿日期: 2020-09-16

本文编辑: 郭美晨