

Oleszczuk, Rafał, Grzebalska, Agnieszka M., Kozińska, Iga, Orczykowski, Maciej, Oleszczuk, Anna. Aristolochic acid nephropathy - still real danger. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(10):107-112. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.10.013> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40338> <https://zenodo.org/record/7148064>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność do dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 15.09.2022. Revised: 20.09.2022. Accepted: 05.10.2022.

Aristolochic acid nephropathy - still real danger

Nefropatia arystolochowa- wciąż realne zagrożenie

Rafał Oleszczuk¹ ORCID: 0000-0001-5690-1973, rafal.ole@gmail.com,
Agnieszka M. Grzebalska² 0000-0002-2266-0988, amgrzebalska@interia.pl,
Iga Kozińska¹ ORCID 0000-0001-5891-2211, kozinskaiga95@gmail.com,
Maciej Orczykowski¹ ORCID: 0000-0002-2319-3082, morczykowski7@gmail.com,
Anna Oleszczuk¹ ORCID 0000-0002-5133-572X, ania.maria128@gmail.com

¹Students' Research Group at the Department of Nephrology, Medical University of Lublin

²Department of Nephrology, Medical University of Lublin, ul. Jaczewskiego 8 20-954 Lublin

SUMMARY

Aristolochic acid nephropathy is chronic kidney disease caused by the use of substances of natural origin that contain aristolochic acid. The effects of their use are aristolochic acid nephropathies, which include "Chinese Herbs" nephropathy. The course of the disease is very fast, resulting in progression to end-stage renal disease, and in the future it results in the development of urinary tract cancer. That is why it is so important to recognize it early and start treatment. However, due to disease progression, some patients require dialysis and even kidney transplantation. Although the World Health Organization is trying to stop the spread of the use of harmful substances, there are still reports of this nephropathy appearing in some populations. Despite warnings from the Food and Drug Administration regarding the safety of botanicals containing aristolochic acid and its classification as a human carcinogen, products containing it are still available for purchase online. The purpose of the literature review below is to analyze the latest knowledge on aristolochic acid nephropathy and its associated complication.

Key words: aristolochic acid nephropathy; aristolochic acid; Chinese herbal nephropathy; urinary tract cancer.

STRESZCZENIE

Nefropatia kwasu arystolochowego to przewlekłe uszkodzenie nerek spowodowane przez zastosowanie substancji pochodzenia naturalnego, zawierających kwas arystolochowy. Efektem ich stosowania są m.in. nefropatie kwasu arystolochowego, do których zalicza się m.in. nefropatię „zioł chińskich” (in. nefropatię arystolochową). Przebieg choroby jest bardzo szybki skutkując progresją do schyłkowej niewydolności nerek, a w przyszłości rozwojem raka dróg moczowych. Dlatego tak ważne dla zdrowia chorych jest jej wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia oraz późniejszej kontroli. Ostatecznie jednak na skutek progresji choroby część pacjentów wymaga dializoterapii, a nawet przeszczepu nerki. Pomimo że Światowa Organizacja Zdrowia próbuje zatrzymać rozpowszechnianie stosowania szkodliwych dla organizmu substancji, to jednak wciąż można znaleźć doniesienia o pojawianiu się w niektórych populacjach tej nefropatii. Pomimo ostrzeżeń Agencji ds. Żywności i Leków dotyczących bezpieczeństwa środków botanicznych zawierających kwas arystolochowy oraz sklasyfikowania go jako czynnik rakotwórczy dla ludzi, produkty zawierające go są nadal dostępne do zakupu w Internecie. Celem poniższego przeglądu literatury jest analiza najnowszej wiedzy zawartej w literaturze dotyczącej nefropatii arystolochowej, jej wpływu na zdrowie i związanych z nią ewentualnych przyszłych powikłań.

Słowa kluczowe: nefropatia arystolochowa; kwas arystolochowy; nefropatia ziół chińskich; rak dróg moczowych.

Wstęp

Nefropatia kwasu arystolochowego (aristolochic acid nephropathy, AAN) to przewlekłe uszkodzenie nerek spowodowane przez zastosowanie substancji pochodzenia naturalnego, zawierających kwas arystolochowy. Zioła zawierające kwas arystolochowy szczególnie dobrze znane są i szeroko stosowane w tradycyjnej medycynie chińskiej. Pomimo znacznego rozwoju medycyny współczesnej w Chinach kontynentalnych i innych krajach tego regionu geograficznego „klasyczna medycyna” starochińska w dalszym ciągu jest bardzo popularna. Tradycyjna medycyna była praktykowana w celu zapobiegania i leczenia zaburzeń lub chorób od tysięcy lat. Według WHO aktualnie jest podstawową metodą leczenia u 75%-80% światowej populacji, głównie w krajach rozwijających się. Co ważne, stała się ona popularna na całym świecie jako źródło alternatywnych terapii [3,21,23]. Wynikać to może z faktu jej stosowania od wieków i stąd większego do niej zaufania w populacji. Istnieje jednak prawdopodobieństwo, że przynajmniej część preparatów znajdujących się na rynku może mieć wątpliwe pochodzenie (uprawy na terenach skażonych np. metalami ciężkimi), a ich skład może być co najmniej niepewny (brak standaryzacji zawartości substancji czynnej). Tym samym stosowanie takich preparatów może mieć negatywne skutki dla zdrowia i życia konsumenta. Następstwa stosowania takich substancji dotyczą m.in.: ich nieznannej skuteczności, wątpliwego profilu bezpieczeństwa i potencjalnych interakcji z klasycznymi lekami [23]. Efektem ich stosowania w odniesieniu do nerek są m.in. nefropatie kwasu arystolochowego, do których zalicza się: nefropatię „zioł chińskich” (in. nefropatię arystolochową) oraz nefropatię bałkańską (Balkan endemic nephropathy, BEN). Ta pierwsza ze względu na szerokie, rzec można ogólnoswiatowe stosowanie „zioł chińskich” ma znacznie szerszy zasięg występowania, niż spotykana jedynie endemicznie nefropatia bałkańska.

Nefropatia ziół chińskich, to jedna z postaci przewlekłego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek. Termin ten podkreśla etiologię choroby, wynikająca ze spożycia chińskich suplementów diety zawierających nefrotoksyczny kwas arystolochowy [6]. Przebieg tej choroby jest bardzo szybki skutkując progresją do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) [10]. Dlatego też ważne jest jej wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia. Ostatecznie jednak na skutek progresji choroby część pacjentów wymaga dializoterapii, a nawet przeszczepu nerki [6]. Pomimo że Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) próbuje zatrzymać rozpowszechnianie stosowania szkodliwych dla organizmu substancji, to jednak wciąż można znaleźć doniesienia o pojawianiu się w niektórych populacjach tej nefropatii [1,9].

Cel pracy

Celem poniższego artykułu jest zgłębienie i poszerzenie aktualnej wiedzy na temat nefropatii ziół chińskich i jej pokrewnych odmian oraz związanych z nimi zagrożeń oraz powikłań. Temat pracy jest wciąż żywym obiektem zainteresowania naukowców, z uwagi na niesłabnący dostęp do preparatów zawierających kwasy arystolochowe. Z uwagi na to, oraz potencjalnie niską znajomość szkodliwości danych preparatów w populacji, jednostka ta nie powinna być lekceważona na ścieżce diagnostycznej.

W poniższym artykule dokonaliśmy przeglądu literatury dotyczącej nefropatii arystolochowej. Wykorzystane zostały do tego bazy artykułów naukowych, takie jak PubMed, Google Scholar oraz artykuły z UpToDate, wyszukując za pomocą słów kluczowych: nefropatia arystolochowa, kwas arystolochowy, nefropatia ziół chińskich, rak dróg moczowych.

Historia badań nad nefropatią arystolochową

Pierwsze doniesienia w literaturze o nowej jednostce chorobowej - nefropatii arystolochowej, sięgają początków lat 90-tych ubiegłego wieku [1,10,14]. Wtedy to do kliniki nefrologii w Brukseli zgłosiły się dwie chore z ciężkim śródmiąższowym zapaleniem nerek, które w ciągu kilku miesięcy rozwinęło się w skrajną niewydolność nerek (ESRD). Przeprowadzone badanie epidemiologiczne w ośrodku nefrologicznym w Brukseli ujawniło nietypową, zwiększoną częstość występowania chorych ze „śródmiąższowym zapaleniem nerek o nieznanym pochodzeniu”, którzy przyjęci zostali celem rozpoczęcia leczenia dializami w latach 1991 i 1992 [9].

W związku z rosnącą liczbą przypadków, została ogłoszona epidemia (która ostatecznie objęła ok. 100 osób) szybko postępującego zwłóknienia śródmiąższowego nerek. Zauważono zależność występowania tej patologii nerek w szczególności u kobiet z Belgii, które stosowały tę samą dietę odchudzającą [9]. Nagłe przepelnienie oddziałów nefrologicznych pacjentkami z nefropatiami nieznanego pochodzenia wynikało z pomyłki i zamiany jednego ze składników kapsułek wyżej wymienionej diety [10]. Badania przeprowadzone w tym czasie wykazały, że sproszkowane suche ekstrakty z korzenia *Stephania tetrandra*, chińskiej rośliny używanej jako składnik diety odchudzającej, były w rzeczywistości ekstraktami z innej chińskiej rośliny - *Aristolochia fangchi*. Stwierdzono, że czynnikiem sprawczym, powodującym nefropatię, był kwas arystolochowy – substancja z rodziny związków występujących w roślinach z rodzaju *Aristolochiaceae*. Obecność kwasu arystolochowego zamiast oczekiwanej tetrandryny wykazała analiza fitochemiczna spożywanych przez pacjentów preparatów [1,14]. Wskazując na geograficzne pochodzenie czynnika uszkadzającego nerki, specjaliści nazwali tą jednostkę chorobową jako „nefropatia ziół chińskich” [14]. Po pierwszym zgłoszeniu występowania przypadków nefropatii arystolochowej, nowe przypadki były regularnie zgłaszane nie tylko w Belgii, ale także na całym świecie [9]. Zwrócono również uwagę na fakt, nefropatia ziół chińskich ma jeszcze większe znaczenie na obszarze Azji. Wynikało to z przekonania tamtejszych mieszkańców, że tradycyjna chińska medycyna, wykorzystująca naturalne mieszanki ziołowe jest bardziej naturalna i bezpieczna, niż „medycyna zachodnia” [8].

Kwas arystolochowy był składnikiem chińskich leków i mieszanek ziołowych powszechnie stosowanych w leczeniu szeregu chorób, w tym egzemy, zapalenia płuc, udaru i zapalenia wątroby czy przeciwbólowo [1,9]. Ostatecznie w 2002 roku został on sklasyfikowany jako czynnik rakotwórczy dla ludzi przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem Światowej Organizacji Zdrowia [1,19,20]. Pomimo ostrzeżeń Agencji ds. Żywności i Leków dotyczących bezpieczeństwa środków botanicznych zawierających kwas arystolochowy (AA), o których wiadomo lub podejrzewa się, że zawierają AA, produkty zawierające go są nadal dostępne do zakupu w Internecie [9].

Oprócz epidemii nefropatii ziół chińskich obserwowanej w Belgii w latach 90-tych XX-go wieku, nefropatia kwasu arystolochowego to problem ogólnoświatowy. Pokazuje to m.in. fakt, że przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek na podłożu tego czynnika stanowi około 28% wszystkich przypadków PChN w Indiach. Tradycyjna medycyna ludowa w Indiach obejmuje zastosowanie wielu gatunków ziół *Aristolochia*, które mogą powodować lub nasilać uszkodzenie nerek [13]. Pomimo że początkowa kohorta belgijska obejmowała ponad 100 pacjentów, aktualnie szacuje się, że narażenie na AA dotyczy 100 000 osób na Bałkanach, 8 milionów osób na Tajwanie i ponad 100 milionów w Chinach kontynentalnych [12].

Etiopatogeneza, naturalny przebieg oraz powikłania nefropatii arystolochowej

Nefropatia arystolochowa jest spowodowana ekspozycją na tzw. kwasy arystolochowe, rodzinę związków występujących w roślinach z rodzaju *Aristolochiaceae*, w tym gatunków *Aristolochia* i *Asarum* [19]. AA i jego pochodne są odpowiedzialne za powstanie wyżej opisanej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej jak również są czynnikiem etiologicznym raka urotelialnego. Z tego powodu kwas arystolochowy został sklasyfikowany jako czynnik rakotwórczy dla ludzi przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem Światowej Organizacji Zdrowia [1,10,11,19,20].

W celach poszukiwania czynnika doprowadzającego do nefropatii arystolochowej przeprowadzono badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych (królik, szczur i mysz) oraz *in vitro* na ludzkich nerkach [5,8]. W jednym z badań doświadczalnych królikom podawano dootrzewnowo iniekcje kwasu arystolochowego (0,1 mg AA/kg m.c., pięć dni w tygodniu, przez 17 do 21 miesięcy). Następnie przeprowadzono badanie histologiczne nerek i układu moczowo-płciowego, które wykazało włóknienie śródmiąższowe nerek oraz atypowe i złośliwe komórki nabłonka moczowego, co potwierdziło etiologię choroby [8].

Wyniki badań na nerkach nie są jednak tak oczywiste i w dalszym ciągu niektóre pytania pozostają bez odpowiedzi. Jedną z wątpliwości jest fakt, dlaczego tylko u niektórych pacjentów narażonych na te same preparaty ziołowe rozwija się tak poważna choroba nerek. Wpływ może mieć na to chociażby płeć. Z obserwacji wynika, że kobiety są bardziej narażone na wystąpienie tej jednostki niż mężczyźni. Inne potencjalnie czynniki obejmują: dawkę toksyn, zmienność zawartości toksyn między partiami w stosowanych preparatach np. odchudzających, indywidualne różnice w ich metabolizmie oraz genetycznie uwarunkowaną predyspozycję do nefrotoksyczności lub kancerogenezy [19].

Większość chorych z rozpoznaniem nefropatii arystolochowej wykazuje niezwykle szybką progresję do schyłkowej niewydolności nerek [10]. Badania wskazują również, że chorzy mogą rozwijać schyłkową niewydolność nerek nawet już w ciągu jednego miesiąca przy wysokich, długotrwałych ekspozycjach na kwas arystolochowy [6,14,23]. Natomiast porównując chorych z nefropatią kwasu i grupę kontrolną chorych na inne schorzenie nerek, o podobnym przedziale wiekowym i parametrach badań krwi, stwierdzono, że czas podwojenia stężenia kreatyniny był krótszy, a dwuletni czas zachowania funkcji nerek był gorszy w grupie badawczej [19]. W literaturze można znaleźć również doniesienia, o niewielkiej liczbie pacjentów z odwracalnym ostrym uszkodzeniem nerek lub zespołem Fanconiego, jak również inną dysfunkcją kanalików nerkowych [4,25].

Jednym z poważnych powikłań nefropatii arystolochowej jest zwiększone ryzyko wystąpienia raka urotelialnego. Jednak dotychczas nie jest w pełni wyjaśniony wpływ dawki i czasu ekspozycji kwas arystolochowy na wystąpienie raka pęcherza moczowego. Atypowe komórki zostały zaobserwowane w wynikach biopsji u pacjentów na wczesnym etapie niewydolności nerek w przebiegu choroby, ale także rozpoznanie zmian atypowych odbywało się nawet piętnaście lat po zaprzestaniu przyjmowania wyżej wymienionego kwasu. Tak długi czas ostatecznie sugeruje brak związku między wystąpieniem nowotworu a przyjmowanym w przeszłości kwasu arystolochowego przez pacjenta [10].

Objawy nefropatii arystolochowej

Pierwotnie chorzy po zastosowaniu preparatów ziołowych z zawartością kwasu arystolochowego zwykle zgłaszają się z niewydolnością nerek oraz z objawami typowymi dla choroby cewkowo-śródmiąższowej [19]. W koreańskim badaniu podsumowano objawy podmiotowe, z jakimi chorzy zgłaszają się do szpitala. Początkowe objawy przy przyjęciu to głównie nudności i wymioty oraz późniejsze osłabienie. Inne objawy, które występowały rzadziej, obejmowały obrzęki nóg, gorączkę, brak apetytu, ból w okolicy lędźwiowej, nadmierne pragnienie, skąpomocz, a nawet tetraplegię [2]. Kolejnym objawem występującym u chorych może być łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze przy prawidłowych wynikach badania fizykalnego [13,15]. Z kolei w badaniach laboratoryjnych Anandogoda i współ. zwracają uwagę na występowanie u większości pacjentów w morfologii krwi niedokrwistości, a w ogólnym badaniu moczu osadu z niewielką liczbą erytrocytów i leukocytów oraz łagodny białkomocz (zwykle <1,5 g/d) [1]. Interesujący jest tutaj fakt zaobserwowany przez Luciano i współ.,

że stopień niedokrwiistości nie jest zgodny ze spadkiem wartości przesączania kłębuszkowego (GFR). Wynikać to może z wczesnego zniszczenia komórek okołokanalikowych wytwarzających erytropoetynę [13]. W przypadku badań dotyczących wydolności nerek, do lekarza chorego kierują się zazwyczaj z podwyższonym wynikiem stężenia kreatyniny w surowicy, który waha się od 1,4 do 12,7 mg/dl (123 do 1122 mikromol/l). Objawem prezentowanym przez chorych w badaniu obrazowy USG jest pomniejszenie nerek o nieregularnym zarysie korowym [1,10]. Ban i współ. zwrócili uwagę na fakt, że w ich badaniu u niektórych pacjentów zdiagnozowano wtórnie do choroby podstawowej zespół Fanconiego. Rozpoznanie to opierało się na podstawie charakterystycznych dla tego zespołu wyników laboratoryjnych, takich jak: hipokaliemia, zasadowe pH moczu z towarzyszącą kwasicą metaboliczną i glukozurią [2].

Wobec niespecyficznych objawów prezentowanych w przebiegu nefropatii arystolochowej, podstawą jej rozpoznania pozostaje badanie histologiczne [10,13]. W trakcie badania patomorfologicznego obserwuje się rozległe włóknienie śródmiąższu nerek związane z atrofią kanalików, małą liczbę komórek zapalnych jednojądrzastych oraz włóknisty przerost ścian tętniczek [1]. Dodatkowo stwierdza się progresję w kierunku nowotworu obserwując u prawie wszystkich pacjentów wieloogniskową atypię nabłonka dróg moczowych [2]. Zwykle widoczne są również zmiany kłębuszkowe i naczyniowe wtórne do postępującego niszczenia nerek przez proces włóknienia kanalikowo-śródmiąższowego. W końcowym etapie choroby cała kora jest zastąpiona przez tkankę włóknistą [10].

Kryteria rozpoznania nefropatii arystolochowej

Z uwagi na brak możliwości wskazania konkretnych objawów nefropatii arystolochowej, każdy chory z podejrzeniem nefropatii powinien być oceniany pierwotnie pod kątem innych przyczyn możliwej niewydolności nerek. Jeśli nie zostanie zidentyfikowana alternatywna przyczyna, ostateczną diagnozę można postawić u każdego chorego z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/ min na 1,73 m²) i dowolnymi dwoma z trzech następujących kryteriów: 1. włóknienie skąpokomórkowe zmniejszające się od zewnętrznej do wewnętrznej kory nerki w ocenie histologicznej biopsji nerki; 2. spożywanie produktów z potwierdzoną analizą fitochemiczną pod względem zawartości kwasu arystolochowego; lub 3. obecność adduktów AA–DNA (addukt – połączenie dwóch lub więcej związków chemicznych oddziaływaniem międzycząsteczkowym) w tkance nerek lub dróg moczowych [10]. Badania wykazały, że addukty DNA mogą utrzymywać się w tkance nerek przez ponad 20 lat po ekspozycji na kwas arystolochowy [17].

W literaturze można również znaleźć sugestie prawdopodobnego rozpoznania nefropatii ziół chińskich na podstawie wyników badań, mówiących o współistnieniu zaburzenia czynności nerek oraz występowania raka urotelialnego. Chociaż obecność raka uropitelialnego nie jest warunkiem rozpoznania nefropatii arystolochowej, to wysoka częstość jego występowania wraz z tą nefropatią może być wskazówką w postawieniu ostatecznej diagnozy. Również każdego pacjenta z upośledzoną czynnością nerek, bez alternatywnego wyjaśnienia dysfunkcji nerek oraz z historią stosowania leków ziołowych, które mogły zawierać AA, ale bez potwierdzenia fitochemicznego, można uznać za potencjalnie narażonego na tę chorobę [5].

Leczenie nefropatii arystolochowej

Literatura nie wskazuje jasnych schematów leczenia nefropatii arystolochowej. Istnieją jednak dowody na to, że leczenie sterydami może modyfikować progresję przewlekłej choroby nerek (PChN) [1,13]. W jednym z badań, w którym brało udział 12 pacjentek z nefropatią ziół chińskich potwierdzoną biopsją, z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w granicach 1,8–3,9 mg/dl, w leczeniu zastosowano prednizolon w dawce początkowej 1 mg/kg przez jeden miesiąc, z następczym stopniowym zmniejszaniem dawki leku o 0,1 mg/kg co 2 tygodnie. W rezultacie po leczeniu steroidami jedynie dwie chore wymagały dializoterapii [13]. Również Nortier i współ. zalecają leczenie kortykosteroidami we wszystkich przypadkach postępującego uszkodzenia funkcji nerek, w których szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) jest większa niż 20 ml/min/1,73 m². Początkową dawkę ustalili oni na 1 mg/kg m.c./dobę przez cztery tygodnie, a następnie zalecają stopniowo zmniejszać dawkę tak, aby ostatecznie osiągnąć dawkę podtrzymującą 0,15 mg/kg m.c./dobę. W przypadku braku stabilizacji wskaźnika filtracji kłębuszkowej, pomimo prowadzenia powyższej terapii, po 6 miesiącach zaleca się przerwanie leczenia kortykosteroidami [14].

Jeżeli u pacjentów dochodzi do nagłego pogorszenia funkcji nerek, leczenie winno być zgodne z ogólnymi zasadami dotyczącymi pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek (AKI). Biorąc pod uwagę ryzyko rozwoju PChN u tych pacjentów, konieczna jest długotrwała obserwacja w celu monitorowania czynności nerek [23].

Według doniesień piśmienniczych konieczność leczenia nerkozastępczego występuje u ponad 80% chorych w ciągu 2 lat od pojawienia się pierwszych objawów [6]. Ostatecznie najskuteczniejszą metodą leczenia dla osób, u których dochodzi do progresji do schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), jest przeszczep nerki [19].

Ponieważ nefropatia arystolochowa charakteryzuje się wysokim ryzykiem rozwoju raka urotelialnego nerek lub pęcherza moczowego (UTUC), należy rozpocząć obserwację w ich kierunku prowadzoną przez całe życie od momentu postawienia rozpoznania [13]. Jednak diagnoza UTUC może być przypadkowa lub związana z obecnością objawów, które nie są charakterystyczne. Najczęstszym objawem jest jawnny krwiomocz lub

mikroskopowy krwinkomocz (70–80%). Ból w okolicy lędźwiowej występuje w około 20% przypadków, a wyczuwalny guz lędźwiowy u około 10% chorych [16]. Nadzór onkologiczny powinien obejmować coroczną tomografię komputerową, cystoskopię z ureteroskopią i dwa razy w roku badanie ogólne moczu [1]. Standardowym leczeniem pacjentów z rakiem urotelialnym wysokiego ryzyka jest radykalna nefroureterektomia z wycięciem mankietu pęcherza moczowego i regionalna limfadenektomia z lub bez okołoperacyjnej chemioterapii systemowej [24]. Wszyscy pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem nawrotów lub guzów powstających de novo [14]. Dodatkowo standardem w przypadku zaawansowanej postaci UTUC stało się korzystanie z chemioterapii w postaci cisplatyny. Warto jednak zauważyć, że znaczna część pacjentów nie kwalifikuje się do niej z powodu zaawansowanej dysfunkcji nerek [24].

Podobieństwa i różnice dwóch odmian nefropatii kwasu arystolochowego

Kwas arystolochowy nie jest powiązany jedynie z nefropatią ziół chińskich. Jest on również przyczyną rozwoju bałkańskiej endemicznej nefropatii (BEN), nazywanej w skrócie nefropatia bałkańską. Nefropatia bałkańska jest podobnie jak nefropatia arystolochowa przewlekłą nefropatią cewkowo-śródmiąższową związaną z ryzykiem wystąpienia raka uropitelialnego górnych dróg moczowych. Pierwotnie BEN została opisana ponad 50 lat temu w Europie Południowo-Wschodniej na Półwyspie Bałkańskim na terenach wiejskich położonych w dolinach wielkich dopływów Dunaju [12]. Nefropatia ta występuje u pacjentów w wieku powyżej 18 lat i ma niedziedziczną, geograficzną skłonność do dotykania członków tego samego regionu [13]. Pomimo tak długiej historii, początkowo nie znano przyczyny i etiologii uszkodzenia nerek. Dopiero wybuch epidemii nefropatii arystolochowej w Belgii, skierował naukowców na kwas arystolochowy. Udowodniono, że BEN jest spowodowana przewlekłą ekspozycją na niskie stężenia AA [7,13]. W tym przypadku przyczyną okazało się zanieczyszczenia chleba nasionami *Aristolochia Clematitis*, chwastu rosnącego na polach pszenicy w rejonach endemicznych [13].

Histologicznie endemiczna nefropatia bałkańska jest podobna do nefropatii ziół chińskich, ze skąpokomórkowym naciekiem śródmiąższowym i wyraźnym zwłóknieniem kanalikowo-śródmiąższowym, które zmniejsza się od zewnętrznych do wewnętrznych obszarów kory [18]. Jednak kliniczny przebieg nefropatii bałkańskiej różni się znacznie od nefropatii arystolochowej. Najważniejszą różnicą jest czas progresji do schyłkowej niewydolności nerek. W przypadku BEN dochodzi do niej najczęściej po ponad 20 latach ekspozycji, a w przypadku nefropatii ziół chińskich niewydolność nerek rozwija się w ciągu 2 lat. Ponadto tak powolny rozwój choroby pozwala na rozwój UTUC, który może być jej pierwszą manifestacją [13].

Różnice pomiędzy nefropatią ziół chińskich a nefropatią bałkańską przedstawiono w poniższej tabeli 1.

Tabela 1. Różnice pomiędzy nefropatią ziół chińskich a nefropatią bałkańską
Table 1. Differences between Chinese Herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy

	Nefropatia ziół chińskich	BEN
Epidemiologia	3-5%	2-5%
Zasięg choroby	Ogólnoświatowy	Endemiczny- Bałkany
Częstość występowania w zależności od płci	Przewaga kobiet	Niezależna
Źródło AA	preparaty ziołowe zawierające <i>Aristolochia</i>	wypiekany domowy chleb zanieczyszczony <i>Aristolochia Clematitis</i>
Częstość występowania UTUC	44%	30-50%
Przebieg choroby	szybko postępująca skrajna niewydolność nerek	długotrwały rozwój PChN

Podsumowanie

Kwas arystolochowy okazał się bardzo toksyczny dla organizmu człowieka. Wykorzystywany w ziołowych suplementach diety przyczynia się do nieodwracalnego uszkodzenia nerek oraz kancerogenezy dróg moczowych. W związku z niespecyficznymi objawami, podstawą postawienia diagnozy może okazać się wywiad ukierunkowany na przyjmowanie w przeszłości lub obecnie niezbadane lub niewiadomego pochodzenia suplementy diety albo zioła. W dobie szeroko pojętego handlu internetowego, międzynarodowe paczki zawierające zakupione przez nieświadomych konsumentów “trucizny” mogą docierać w każdy zakątek świata.

Warto również rozważyć problem nefropatii kwasu arystolochowego w kontekście jego przyszłych globalnych konsekwencji. Biorąc pod uwagę fakt, że nefrotoksyczne działanie AA jest nieodwracalne, a jego rakotwórcze działanie może objawiać się bardzo powoli po początkowym narażeniu pacjenta, nefropatia kwasu arystolochowego i związane z nią nowotwory prawdopodobnie w nadchodzących latach mogą stanowić poważny problem dla zdrowia publicznego. Dlatego też, pomimo zmniejszenia ilości zgłaszanych samych przypadków zatruciu kwasem arystolochowym, nefropatia ziół chińskich jest wciąż zagrożeniem dla nieświadomego społeczeństwa.

Piśmiennictwo:

1. Anandagoda N, Lord GM: Preventing aristolochic acid nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(2):167-8.
2. Ban TH, Min JW, Seo C i in. Update of aristolochic acid nephropathy in Korea. *Korean J Intern Med.* 2018 Sep;33(5):961-969. doi: 10.3904/kjim.2016.288.
3. Bardia A, Nisly NL, Zimmerman MB, i in.: Use of herbs among adults based on evidence-based indications: findings from the National Health Interview Survey. *Mayo Clin Proc.* 2007 May;82(5):561-6.
4. Chen D, Tang Z, Luo C i in.: Clinical and pathological spectrums of aristolochic acid nephropathy. *Clin Nephrol.* 2012;78(1):54-60.
5. Cosyns JP, Dehoux JP, Guiot Y i in. Chronic aristolochic acid toxicity in rabbits: a model of Chinese herbs nephropathy? *Kidney Int.* 2001 Jun;59(6):2164-73.
6. Czekalski S, Pawlaczyk K, Drabczyk R.: Przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek. *Interna Szczeklika* 2021.
7. De Broe M.: Balkan endemic nephropathy. *Uptodate.* 2021.
8. De Broe M.: Nephropathy induced by aristolochic acid (AA) containing herbs, *Uptodate.* 2021.
9. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL.: Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008;74(2):158-69.
10. Gökmen MR, Cosyns JP, Arlt VM, i in.: The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2013;158(6):469-77.
11. Jadot I, Declèves AE, Nortier J, i in.: An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2017 Jan 29;18(2):297.
12. Jelaković B, Nikolić J, Radovanović Z i in.: Consensus statement on screening, diagnosis, classification and treatment of endemic (Balkan) nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Nov;29(11):2020-7.
13. Luciano RL, Perazella MA.: Aristolochic acid nephropathy: epidemiology, clinical presentation, and treatment. *Drug Saf.* 2015;38(1):55-64.
14. Nortier J, Pozdzik A, Roumeguere T i in.: Néphropathie aux acides aristolochiques. *Nephrol Ther.* 2015;11(7):574-88.
15. Rebhan K, Ertl IE, Shariat SF i in.: Aristolochic acid and its effect on different cancers in uro-oncology. *Curr Opin Urol.* 2020 Sep;30(5):689-695.
16. Roupřet M, Babjuk M, Compérat E i in.: European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol.* 2018 Jan;73(1):111-122.
17. Schmeiser HH, Nortier JL, Singh R i in.: Exceptionally long-term persistence of DNA adducts formed by carcinogenic aristolochic acid I in renal tissue from patients with aristolochic acid nephropathy. *Int J Cancer.* 2014;135(2):502-7.
18. Stiborová M, Arlt VM, Schmeiser HH.: Balkan endemic nephropathy: an update on its aetiology. *Arch Toxicol.* 2016;90(11):2595-2615.
19. Stiborová M, Arlt VM, Schmeiser HH.: DNA Adducts Formed by Aristolochic Acid Are Unique Biomarkers of Exposure and Explain the Initiation Phase of Upper Urothelial Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2144..
20. Wang D, Li XW, Wang X i in.: Alpha-Actinin-4 is a Possible Target Protein for Aristolochic Acid I in Human Kidney Cells In Vitro. *Am J Chin Med.* 2016;44(2):291-304.
21. World Health Organization: WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. 2013
22. Xylinas E, Rink M, Cha EK i in.: Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):210-7.
23. Yang B, Xie Y, Guo M, i in.: Nephrotoxicity and Chinese Herbal Medicine. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Oct 8;13(10):1605-1611.
24. Yang HY, Yang CC, Wu CY i in.: Aristolochic Acid and Immunotherapy for Urothelial Carcinoma: Directions for unmet Needs. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 28;20(13):3162.
25. Yang L, Su T, Li XM i in.: Aristolochic acid nephropathy: variation in presentation and prognosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):292-8.