

## NEFROPATIA MEZOAMERYKAŃSKA – NOWE WYZWANIE DLA LEKARZY MEDYCYNY PRACY

MESOAMERICAN NEPHROPATHY –  
A NEW CHALLENGE FOR OCCUPATIONAL PHYSICIANS

Katarzyna Kanclerz<sup>1</sup>, Wojciech Wołyniec<sup>1</sup>, Przemysław Rutkowski<sup>2</sup>, Marcin Renke<sup>1</sup>

Gdański Uniwersytet Medyczny / Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

<sup>1</sup> Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych / Department of Occupational, Metabolic and Internal Diseases

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych / Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine

### STRESZCZENIE

Nefropatia mezoamerykańska (*mesoamerican nephropathy* – MeN) to endemiczna forma przewlekłej choroby nerek (PChN), która nie ma związku z czynnikami ryzyka rozwoju PChN, takimi jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Występuje przede wszystkim u mężczyzn zatrudnionych w rolnictwie, wykonujących ciężką pracę fizyczną w gorącym i suchym klimacie. Od końca lat 90. XX w. zanotowano znaczący wzrost liczby zachorowań na PChN w Ameryce Środkowej i południowym Meksyku, a częstość jej występowania w tym regionie jest prawie 9-krotnie wyższa niż w Stanach Zjednoczonych. Najwyższa na świecie śmiertelność z powodu PChN jest w Salwadorze: w latach 1984–2005 wzrosła 10-krotnie. Patofizjologia MeN pozostaje niewyjaśniona. W materiale histopatologicznym obecne są przewlekłe zmiany cewkowo-śródmiąższowe, którym mogą towarzyszyć zmiany w kłębuszkach nerkowych. Na rozwój choroby mają istotny wpływ powtarzany cyklicznie stres cieplny, związane z nim nadmierne pocenie się oraz odwodnienie. Choroba stanowi ważny problem społeczny i ekonomiczny oraz wyzwanie w zakresie diagnostyki, terapii i profilaktyki dla lekarzy wielu specjalności, szczególnie dla lekarzy medycyny pracy. Med. Pr. 2020;71(3):353–361

**Słowa kluczowe:** nefropatia mezoamerykańska, nefropatia endemiczna, przewlekła choroba nerek, ocena zdolności do pracy, albuminuria, opieka profilaktyczna nad pracownikami

### ABSTRACT

Mesoamerican nephropathy (MeN) is an endemic form of chronic kidney disease (CKD) that is not related to risk factors for CKD, such as diabetes and hypertension. It primarily affects men, rural and agricultural laborers, who work in an extremely hot and dry environment. The greatest increase in the prevalence of CKD, particularly since the late 1990s, has been reported in Central America and Southern Mexico, where the prevalence is almost 9 times higher than in the USA. The highest mortality associated with CKD is reported in El Salvador where a 10-fold increase was recorded in 1984–2005. In histological examination, MeN patients manifest tubulointerstitial lesions and, in some cases, also lesions in the glomeruli. The cause of MeN remains unclear. Repeated episodes of occupational heat stress, and sweating accompanied by water loss, have a significant impact on the disease development. The disease is a significant social and economic problem, and a challenge in the field of diagnostics, therapy and prevention for physicians of many specialties, especially for occupational physicians. Med Pr. 2020;71(3):353–61

**Key words:** mesoamerican nephropathy, endemic nephropathy, chronic kidney disease, evaluation of fitness for work, albuminuria, preventive care over employees

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Katarzyna Kanclerz, Gdański Uniwersytet Medyczny, Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych, ul. Powstania Styczniowego 9b, 81-519 Gdynia, e-mail: taszka@interia.pl  
Nadesłano: 4 kwietnia 2019, zatwierdzono: 8 listopada 2019

### WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest diagnozowana coraz częściej. Szacuje się, że w Polsce na różne stadia PChN choruje ok. 12% populacji [1]. W regionach o wyższym statusie społeczno-ekonomicznym, takich jak kraje europejskie, Australia lub Japonia, częstość występowania PChN jest wyższa (odpowiednio: 18%,

14%, 13%) niż w krajach rozwijających się, takich jak Indie czy Senegal (odpowiednio: 13%, 8%) [2]. Wynika to przede wszystkim z epidemii w krajach rozwiniętych cukrzycy i nadciśnienia tętniczego, które są najczęstszymi przyczynami rozwoju PChN.

W niektórych regionach świata zachorowalność jest zdecydowanie wyższa, dlatego wyróżniono oddzielne jednostki chorobowe – nefropatie endemiczne, takie

jak nefropatia bałkańska, ziół chińskich, mezoamerykańska czy lankijska (tabela 1).

Przyczyna dwóch pierwszych jest znana i jednako- wa – narażenie na kwas arystolochowy [3]. Nefropatia bałkańska, występująca na półwyspie, od którego wzięła nazwę, wynika z narażenia środowiskowego: czynnikiem etiologicznym jest kwas arystolochowy znajdujący się w zanieczyszczonym nim powietrzu i pokarmach zbożowych. W przypadku nefropatii ziół chińskich narażenie wynika z przyjmowania tradycyjnych chińskich leków roślinnych produkowanych z ziół występujących endemicznie w krajach azjatyckich. Pierwszy opis tej choroby pochodzi jednak z Belgii i dotyczy młodych kobiet, u których doszło do rozwoju nefropatii po spożyciu tabletek odchudzających zawierających zioła chińskie [4]. Nefropatia mezoamerykańska i lankijska stanowią najprawdopodobniej tę samą jednostkę chorobową o nieustalonej przyczynie, ale niewątpliwie związaną z wykonywaną pracą.

Nie wiadomo, jaki wpływ na rozwój PChN o nieustalonej etiologii mają czynniki środowiskowe, w tym związane z wykonywaną pracą. Udowodniono, że ekspozycja na niektóre metale (Pb, Cd, Hg, As, Cr, U), pestycydy, rozpuszczalniki, krzemionkę czy beryl jest przyczyną uszkodzenia nerek [5].

W ostatnich 2 dekadach wśród pracowników fizycznych, zwłaszcza zatrudnionych w przemyśle rolniczym w Ameryce Środkowej w rejonie wybrzeża Oceanu Spokojnego, odnotowano znaczny wzrost liczby zachorowań na PChN o nieustalonej etiologii.

Choroba po raz pierwszy została opisana w 2002 r. w Salwadorze [10], ale pierwsze zachorowania występowały prawdopodobnie już w latach 70. ubiegłego wieku, a znaczny wzrost ich liczby nastąpił w ciągu ostatnich 2 dekad [11]. W kolejnych latach opublikowano doniesienia o rosnącej liczbie zachorowań nie tylko w krajach Ameryki Środkowej (Nikaragua, Gwatemala, Kostaryka, Belize i Panama), lecz także Ameryki Południowej (Brazylia), Północnej (Meksyk), Azji (Indie, Sri Lanka) i Afryki (Egipt) [6,12–15]. Ze względu na to, że pierwsze opisy pochodziły z Ameryki Środkowej, a liczba zachorowań w tym rejonie była największa, chorobę nazwano nefropatią mezoamerykańską (*mesoamerican nephropathy* – MeN). W innych rejonach świata stosowane są nazwy: PChN o nieustalonej etiologii (*chronic kidney disease of unknown cause* – CKDu) i PChN o nietradycyjnej etiologii (*chronic kidney disease of non-traditional origin* – CKDnT) [6].

Ze względu na ograniczony dostęp do leczenia nerkozastępczego w tych rejonach świata MeN jest przyczy-

ną rosnącej liczby zgonów. Szacuje się, że >20 000 osób zmarło z powodu MeN, a liczba ta stale rośnie [16]. Choroba stanowi istotny problem społeczny i ekonomiczny oraz pilne wyzwanie w zakresie diagnostyki, terapii i profilaktyki dla lekarzy wielu specjalności, szczególnie lekarzy medycyny pracy.

## METODY PRZEGLĄDU

Autorzy niniejszego artykułu dokonali krytycznego przeglądu prac opublikowanych do lutego 2019 r. w języku angielskim i polskim, znajdujących się w bazie danych Medline. Użyto następujących słów kluczowych: „nefropatia mezoamerykańska”, „przewlekła choroba nerek o nieustalonej etiologii”, „przewlekła choroba nerek o nietradycyjnej etiologii”, „nefropatia endemiczna”, „opieka profilaktyczna nad pracownikami”, „mesoamerican nephropathy”, „endemic nephropathy”, „chronic kidney disease of unknown cause”.

## WYNIKI PRZEGLĄDU

Celem tego artykułu jest przekazanie wiedzy na temat choroby, która stanowi istotny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny w wielu rejonach świata. Ta endemiczna forma choroby nerek, występująca w rejonach odległych od siebie, ma cechy wspólne: występuje przede wszystkim u mężczyzn zatrudnionych w przemyśle rolniczym, w krajach o gorącym klimacie, o niskim lub średnim poziomie rozwoju społeczno-gospodarczego. Pacjenci mają prawidłowe lub nieznacznie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi, nie obserwuje się krwinkomoczu, a białkomocz nie występuje lub jest znikomy. Często notuje się podwyższone stężenie kwasu moczowego i hipokaliemię [12].

W związku z postępującym ociepleniem klimatu na świecie można spodziewać się, że problem ten w najbliższych latach będzie dotyczyć coraz większej liczby zatrudnionych.

## Epidemiologia

Od końca lat 90. XX w. zanotowano znaczący wzrost liczby zachorowań na PChN w Ameryce Środkowej i południowym Meksyku, a częstość jej występowania jest tam prawie 9-krotnie wyższa niż w Stanach Zjednoczonych [17]. Obecnie śmiertelność z powodu PChN w Salwadorze jest najwyższa na świecie (w latach 1984–2005 wzrosła 10-krotnie) [18].

Na wybrzeżu Salwadoru badano 291 mężczyzn z nierozpoznaną wcześniej chorobą nerek: u 13% stężenie

**Tabela 1.** Nefropatie endemiczne – charakterystyka [3,6–9]  
**Table 1.** Endemic nephropathies – characteristics [3,6–9]

Cechy różnicujące nefropatie endemiczne Endemic nephropathies differentiating factors	mezoamerykańska Mesoamerican	lankijska Sri Lankan	bałkańska Balkan	ziół chińskich Chinese herbs
Inna nazwa / Other name	Mesoamerican endemic nephropathy, Central American nephropathy, chronic tubulointerstitial kidney disease of Central America, Salvadoran agricultural nephropathy / Mesoamerican endemic nephropathy, Central American nephropathy, chronic tubulointerstitial kidney disease of Central America, Salvadoran agricultural nephropathy	Sri Lankan nephropathy, Sri Lankan agricultural nephropathy, chronic kidney disease of an unknown origin / Sri Lankan nephropathy, Sri Lankan agricultural nephropathy, chronic kidney disease of an unknown origin	nefropatia arystolochowa / aristolochic acid nephropathy	nefropatia arystolochowa / aristolochic acid nephropathy
Występowanie / Occurrence	Mesoamerican-Sri Lankan nephropathy / Mesoamerican-Sri Lankan nephropathy	Mesoamerican-Sri Lankan nephropathy / Mesoamerican-Sri Lankan nephropathy	Serbia, Chorwacja, Bułgaria, Rumunia, Bośnia / Serbia, Croatia, Bulgaria, Romania, Bosnia	cały świat / the whole world
Częstość występowania w rejonach endemicznych / Incidence in endemic areas	Nikaragua, Kostaryka, Salwador / Nicaragua, Costa Rica, El Salvador	Sri Lanka	szacowane dane z 1992 r. – dotychczasowa liczba zachorowań: 25 000 / estimated data of 1992 – the current number of cases: 25 000	przykład: 100 przypadków w Belgii w 1998 r. / example: 100 cases in Belgium in 1998
Zmiany histopatologiczne w materiale biopsyjnym / Histopathological changes in kidney biopsy	kobiety / women: 4–6,8% mężczyźni / men: 17–18%	4–21%	zmiany cewkowo-śródmiąższowe / zmiany cewkowo-śródmiąższowe z zachowaną prawidłową morfologią kłębuszków / tubulointerstitial lesions, glomerular sclerosis, vascular lesions	zmiany cewkowo-śródmiąższowe z zachowaną prawidłową morfologią kłębuszków / tubulointerstitial lesions with preservation of glomerular morphology
Związek / Connected	z pracą / with work	z pracą / with work	ze środowiskiem / with the environment	z lekami / with medicines
Przyczyna / Cause	nieznana: odwodnienie? toksyny? infekcja? / unknown: dehydration? toxins? infections?	nieznana: odwodnienie? toksyny? infekcja? / unknown: dehydration? toxins? infections?	nieznana: odwodnienie? toksyny? infekcja? / unknown: dehydration? toxins? infections?	kwas arystolochowy / aristolochic acid

kreatyniny wynosiło  $>1,5$  mg/dl, tylko u 38% stwierdzono współwystępowanie cukrzycy lub nadciśnienia tętniczego [18]. U pozostałych przyczyny PChN nie wyjaśniono [18,19].

Peraza i wsp. [20] porównali wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) u 664 mieszkańców 5 regionów Salwadoru w wieku 20–60 lat. W 2 nizinnych rejonach przybrzeżnych stwierdzono eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, odpowiednio, u 18% i 19% mężczyzn. W rejonach położonych powyżej 500 m n.p.m. u  $<2\%$  mężczyzn stwierdzono eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U badanych kobiet wyniki były podobne.

W subpopulacji nadmorskiej obserwowano zależność pomiędzy wzrostem stężenia kreatyniny a liczbą lat przepracowanych na plantacjach trzciny cukrowej i bawełny [21].

W badaniu obejmującym 775 osób (343 mężczyzn) w rejonie Bajo Lempa w Salwadorze PChN o nieustalonej etiologii (definiowaną jako eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bez współistnienia cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub innej znanej choroby nerek) stwierdzono u 17% mężczyzn i 4% kobiet [8].

Wśród 2388 mieszkańców 3 rolniczych rejonów Salwadoru eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stwierdzono u 6,8% kobiet i 17% mężczyzn. Częstość występowania PChN rosła wraz z wiekiem: wśród mieszkańców  $>60$  r.ż. wynosiła 57% u mężczyzn i 28% u kobiet [7].

Również w Nikaragui obserwuje się gwałtowny i nagły wzrost zarówno liczby pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego, jak i śmiertelności z powodu PChN [21].

Dane z Ministerstwa Zdrowia Nikaragui wykazują wzrost wskaźnika śmiertelności w latach 1992–2002 z 4/10 000 mieszkańców do 9/10 000 mieszkańców, a w rejonach północno-zachodnich – najbardziej dotkniętych chorobą – z 13/10 000 mieszkańców do 36/10 000 mieszkańców. Stosunek liczby zachorowań kobiet do mężczyzn wynosił 1:5. Wiele danych wskazuje podwyższone ryzyko zachorowania na PChN wśród pracowników rolnictwa, zwłaszcza na plantacji trzciny cukrowej, oraz obniżenie ryzyka zachorowań w wyżej położonych rejonach kraju.

Torres i wsp. [21] porównali częstość występowania uszkodzenia nerek w 5 regionach północno-zachodniej Nikaragui różniących się położeniem (wysokością nad poziomem morza) i źródłem dochodu mieszkańców. W populacjach pracujących na plantacjach trzciny cukrowej / bananów oraz w kopalniach / na farmach aż u 18% osób eGFR było obniżone i wynosiło  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

W populacji pracowników plantacji kawy wzrost stężenia kreatyniny powyżej wartości referencyjnych obserwowano tylko u 5% badanych (wartości porównywalne do notowanych w USA i Europie). Częstość występowania PChN była wyższa wśród mężczyzn zatrudnionych w przemyśle rolniczym w porównaniu z pracownikami innych sektorów gospodarki [21].

Stężenie kreatyniny podwyższone względem wartości stwierdzanych u pracowników rolnictwa mieszkających w wyżej położonych rejonach kraju odnotowano u pracujących w rolnictwie kobiet i mężczyzn mieszkających na wysokości 100–300 m n.p.m. [21].

W badaniu przeprowadzonym w mieście Chichigalpa w Nikaragui eGFR miał wartość  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u 42% mężczyzn i 9,8% kobiet [22].

W Nikaragui i Salwadorze wśród mężczyzn w 50–54 r.ż. śmiertelność związana z PChN w latach 2000–2009 wynosiła 110/100 000 mieszkańców. W innych krajach (Kuba, Kostaryka i Panama) dotyczyła ona ok. 40/100 000 mieszkańców [23].

Podobnie endemiczny wzrost liczby zachorowań na PChN o nieustalonej etiologii zanotowano na Sri Lance i w Indiach. Światowa Organizacja Zdrowia odnotowała znaczący wzrost liczby zgonów z powodu chorób nerek w Sri Lance [24].

W 2009 r. w retrospektywnym badaniu 492 pacjentów hospitalizowanych na 2 oddziałach nefrologicznych na Sri Lance odnotowano wysoki odsetek pacjentów z PChN niezwiązaną z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub inną znaną chorobą nerek, odpowiednio: 54% i 82% [24]. Najsilniejsze narażenie występuje w środkowo-północnej części wyspy o klimacie gorącym i suchym. Choroba dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet, a czynnikami ryzyka są praca w rolnictwie, narażenie na pestycydy i występująca u członków rodziny choroba nerek. Na podstawie badań przesiewowych (test paskowy na obecność albuminurii w moczu) zapadalność na PChN o nieustalonej przyczynie w tym rejonie oszacowano na 4–21% [25].

Warto odnotować, że pracownicy plantacji trzciny cukrowej na całym świecie pracują w narażeniu na wiele czynników fizycznych, chemicznych i biologicznych, które uszkadzają nie tylko nerki, lecz także inne układy i narządy (tabela 2).

### Obraz histopatologiczny

Obraz morfologiczny materiału z biopsji nerek przeprowadzonych u 8 pacjentów z podejrzeniem MeN w Salwadorze był podobny. Przewlekłe zmiany cewkowo-śródmiąższowe z zanikiem cewek oraz zwłóknie-



**Tabela 2.** Narażenie pracowników plantacji trzciny cukrowej [26,27]  
**Table 2.** Sugar cane plantation workers' exposure [26,27]

Zażęty układ/narząd Affected organ/system	Choroba / typ uszkodzenia Disease/type of damage	Czynnik sprawczy Causative factor
Układ ruchu / Locomotor system	uraz / injury	niewłaściwa postawa ciała, ciężka praca fizyczna / wrong posture, hard physical work
Układ oddechowy / Respiratory tract	bagasoza / bagassosis rak płuca, mezothelioma opłucnej / lung cancer, pleural mesothelioma	wytłoczyny z trzciny cukrowej / bagasse from sugar cane pestycydy, czynniki niezidentyfikowane / pesticides, unidentified factors
Nerki / Kidneys	nefropatia mezoamerykańska / mesoamerican nephropathy	nieznany / unknown
Skóra / Skin	stan zapalny, uraz / infection, injury	narażenie na pył, infekcja, uraz / exposure to dust, infection, injury,
Słuch / Hearing	uszkodzenie / damage	narażenie na hałas / exposure to noise
Wzrok / Eyesight	zapalenie spojówek / conjunctivitis	grzyby / fungi
Jama ustna, wargi, gardło / Mouth, lips, throat	nowotwory, stan zapalny / cancer, infection	narażenie na czynniki kancerogenne (zanieczyszczenie powietrza, pestycydy, rozpuszczalniki), ekspozycja na słońce / exposure to carcinogenic factors (air pollution, solvents, pesticides), sun exposure
Układ krążenia / Circulatory system	nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca / hypertension, heart failure	ciężka praca fizyczna / hard physical work

niem śródmiąższu, którym towarzyszyły przewlekłe zmiany w kłębuszkach nerkowych, opisano we wszystkich biopatach. Zaskakująca była obecność stosunkowo rozległych obszarów twardnienia, dotyczących 29–78% analizowanych kłębuszków [17].

Obraz histopatologiczny był inny niż w opisanych wcześniej endemicznych nefropatiach, tj. nefropatii ziół chińskich i nefropatii bałkańskiej, w których dominowały zmiany cewkowo-śródmiąższowe z zachowaną prawidłową morfologią kłębuszków [4,28,29].

W biopatach 19 pacjentów z podejrzeniem MeN w Nikaragui opisano różnego stopnia stwardnienie kłębuszków, cechy ich przewlekłego niedokrwienia oraz hipertrofię z uszkodzeniem cewkowo-śródmiąższowym na poziomie od łagodnego do średnio nasilonego [30].

W 2014 r. López-Marín i wsp. [31] opisali biopsję i jej wyniki u 46 pacjentów z Salwadoru z eGFR wynoszącym 30–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Mimo że zmiany określono jako przewlekłe uszkodzenie cewkowo-śródmiąższowe z następczym uszkodzeniem kłębuszków i naczyń, również w tym badaniu raportowano globalne stwardnienie <25% kłębuszków u 67% badanych (u 83% zanik cewek był nieznaczny i wynosił <25%) [31].

Nie jest jasne, czy pierwotne uszkodzenie w MeN dotyczy kłębuszków, czy śródmiąższu i cewek.

W materiale z badań biopsyjnych przeprowadzonych na Sri Lance u 6 z 11 pacjentów z PChN o nieustalonej etiologii wykryto zmiany podobne do opisanych, tj. różnego stopnia stwardnienie kłębuszków

(29–54%), ich hipertrofię, zmiany cewkowo-śródmiąższowe w stopniu od łagodnego do średnio nasilonego i łagodne zmiany naczyniowe [25]. Zmiany świadczące o niedokrwieniu kłębuszków, często obserwowane w materiale biopsyjnym pobranym w Nikaragui i Salwadorze, były jednak obecne zaledwie w 2 biopatach. Nie wykryto poza tym segmentalnego stwardnienia kłębuszków, często obserwowanego w opisanych przypadkach w Ameryce Środkowej [25].

W 2 przypadkach obserwowano zmiany charakterystyczne dla przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek z naciekiem zapalnym cewek (*tubulitis*), granulocytami w ich świetle i zapaleniem śródmiąższowym nerek. W kolejnych 2 przypadkach uwidoczniło się przewlekłe zapalenie cewkowo-śródmiąższowe, a w 1 przypadku – stwardnienie kłębuszków z towarzyszącymi zmianami naczyniowymi, zgrubieniem błon podstawnych tętniczek, łagodnym przerostem mięśniówki gładkiej oraz szkliwieniem arterioli [25]. Można spekulować, czy tak różny obraz histopatologiczny świadczy o różnych stadiach rozwoju tej samej choroby, uwidocznił się w materiale biopsyjnym nerek, czy o różnej etiologii.

W innym badaniu, przeprowadzonym na Sri Lance, Nanayakkara i wsp. [32] uwidocznił w biopatach pacjentów z PChN o nieustalonej etiologii dominujący obraz uszkodzenia cewkowo-śródmiąższowego, któremu w większości przypadków towarzyszyło masywne zapalenie śródmiąższu. Uznali, że jest ono objawem wczesnej fazy rozwoju choroby [32].

W innym badaniu z tego regionu ostre i przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe uszkodzenie nerek z towarzyszącym bliznowaceniem kłębuszków opisano wśród pacjentów z ostrymi objawami – takimi jak bóle pleców, zmęczenie, bóle stawów, objawy dyzuryczne – oraz uszkodzeniem nerek. Sugerowano, że mogą to być przypadki ostrej fazy choroby poprzedzającej rozwój fazy przewlekłej – bezobjawowej [33]. W badaniu przeprowadzonym przez Fischer i wsp. [34] obserwowano dominujące ostre zmiany cewkowo-śródmiąższowe u chorych z ostrymi symptomami choroby. Autorzy sugerowali, że zapalenie cewkowo-śródmiąższowe jest pierwotnym mechanizmem prowadzącym do uszkodzenia nerek [34].

Należy prowadzić dalsze poszukiwania czynnika infekcyjnego jako potencjalnego patogenu wywołującego wymienione objawy oraz uszkodzenie nerek.

### Etiologia

W związku z obserwowanym wzrostem zapadalności na PChN wśród niektórych grup zawodowych przedstawiono i przeanalizowano wiele hipotez dotyczących etiologii MeN. Brano pod uwagę wpływ pestycydów, metali ciężkich, infekcji i innych lokalnych czynników środowiskowych [10,18,31,35,36]. Mimo przeprowadzenia wielu badań nie uzyskano dowodów na wpływ tych czynników na wystąpienie choroby.

Ze względu na endemiczne występowanie MeN w klimacie suchym i gorącym przedstawiono hipotezę, że na jej rozwój wpływa powtarzany cyklicznie stres cieplny, związane z nim nadmierne pocenie się oraz odwodnienie [37]. Przyjmowanie łatwo dostępnych i powszechnie używanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych może również wpływać na zwiększoną liczbę zachorowań na MeN [35]. Badano także potencjalny mechanizm występowania subklinicznej rhabdomyolizy w trakcie wykonywanej pracy fizycznej w wysokiej temperaturze [38], aktywacji drogi reduktazy aldozowej w nerkach przez hiperosmolarność osocza [39] oraz wpływ wazopresyny i hiperurykemii na rozwój choroby [39,40]. Patofizjologia MeN nie została jednak wyjaśniona.

Występowanie MeN w regionach rolniczych, na nisko położonych terenach, gdzie klimat jest suchy i gorący, potwierdza hipotezę mówiącą o wpływie ciężkiej pracy fizycznej w narażeniu na wysoką temperaturę oraz epizodów cyklicznego odwodnienia na rozwój choroby [41]. Silna statystycznie korelacja pomiędzy ryzykiem wzrostu stężenia kreatyniny i latami pracy na plantacjach również stanowi argument przemawiają-

cy za teorią stresu cieplnego. Dowodów nadal jednak nie ma.

Wpływ dużej ilości wody skażonej przez metale ciężkie, arsenik czy pestycy jest kolejnym tematem do dyskusji o etiologii MeN. Pracownicy plantacji trzciny cukrowej wypijają średnio 8–12 l wody dziennie. Nawet jeśli ilość substancji szkodliwych nie osiąga stężenia toksycznego w próbkach biologicznych, wobec aktywacji mechanizmów zagęszczania moczu kumulują się one w tkance nerkowej. Według zwolenników tej teorii należałoby zmierzyć stężenie potencjalnie toksycznych substancji w nerce, a nie – jak dotąd – w ziemi lub wodzie [42]. W badaniu przeprowadzonym w Nikaragui wykazano częstsze występowanie PChN wśród osób wypijających 13–52 szklanek wody dziennie w porównaniu z osobami wypijającymi 0–4 szklanek wody dziennie [43].

Nowe informacje na temat etiologii i patofizjologii MeN przynosi badanie przeprowadzone przez Fischer i wsp. [44]. W prywatnym szpitalu w Nikaragui, znajdującym się w rejonie, w którym głównym źródłem zarobku jest praca na plantacji trzciny cukrowej (ponad 15 000 pracowników rocznie), wszystkie przyjęcia do szpitala szczegółowo analizowano pod kątem prawdopodobieństwa rozwoju MeN (podwyższone stężenie kreatyniny lub obniżony eGFR). U 98,5% z 206 pacjentów z obniżonym eGFR lub podwyższonym stężeniem kreatyniny stwierdzono prawidłowe wartości tych parametrów w momencie rozpoczęcia pracy na plantacji. Badanie to pozwoliło wyodrębnić w momencie przyjęcia do szpitala objawy rozwijające się w początkowej ostrej fazie choroby. Mężczyźni stanowili 89,5% pacjentów, u których podejrzewano MeN. Brano pod uwagę podwyższone stężenie kreatyniny >1,3 mg/dl dla mężczyzn (>1,1 mg/dl dla kobiet) lub wzrost stężenia kreatyniny o 0,3 mg/dl bądź 1,5-krotny wzrost w stosunku do wartości przed rozpoczęciem pracy, leukocyturię oraz przynajmniej 2 z następujących objawów: gorączka, nudności/wymioty, ból pleców, osłabienie siły mięśniowej, ból głowy, leukocytoza lub neutrofilia.

Z 247 potencjalnych przypadków ostrej fazy MeN 91,1% badanych spełniało przedstawione kryteria. Do szpitala przyjęto 91,9% osób. Wszystkim hospitalizowanym dożylnie podawano płyny infuzyjne oraz elektrolity, 96,7% badanych przerwało pracę na 7 dni. Kilku pacjentów w trakcie hospitalizacji wymagało podania ranitydyny (7%), acetaminofenu (5,3%), allopurinolu (5,7%) lub antybiotyku (2%). W dalszej 3-miesięcznej obserwacji tylko 21 pacjentów (8,5% badanych) spełniło kryteria PChN.

Podsumowując: ostra systemowa reakcja zapalna jest charakterystyczna dla początkowej fazy MeN. Według autorów przedstawionego badania istnieje nieznamy zewnętrzny czynnik, który wywołuje proces zapalny. Odwodnienie lub narażenie na wysoką temperaturę powietrza stanowi dodatkowe tło rozwoju choroby. Interwencja we wczesnej fazie choroby pozwala na reakcję terapeutyczną i dalsze monitorowanie funkcji nerek, dzięki czemu może zmniejszać ryzyko rozwoju PChN.

## WNIOSKI

W świetle przedstawionych danych wydaje się, że identyfikacja osób narażonych na wystąpienie choroby, odpowiedni nadzór nad nimi i wczesna interwencja mogą ograniczyć zagrożenie zwiększania się liczby zachorowań w niektórych regionach świata. Uzasadnione jest oznaczanie stężenia kreatyniny oraz eGFR w czasie badań wstępnych i okresowych u pracowników narażonych na czynniki ryzyka MeN ze względu na charakter pracy i warunki środowiskowe.

W sytuacji pogłębiających się zmian klimatycznych problem ten może stać się aktualny nie tylko w opisanych rejonach świata. Zagrożenie może dotyczyć także innych obszarów eksploatowanych rolniczo w warunkach rosnących temperatur, deficytu wody i zanieczyszczenia środowiska. Konieczna jest edukacja pracowników dotycząca czynników ryzyka wystąpienia MeN i pracodawców w zakresie znaczenia zabezpieczenia odpowiednich warunków, higieny i czasu pracy. Nie ma wątpliwości, że jest to zadanie dla lekarzy medycyny pracy.

Mimo że przeprowadzono wiele badań, których celem było wyjaśnienie etiologii i patofizjologii MeN, choroba ta stanowi nadal jedną z tajemnic medycyny. Wobec zmian klimatycznych dotyczących Ziemi problem ten może dotyczyć z czasem coraz większych rejonów, dlatego tak ważna jest świadomość zagrożenia wśród lekarzy medycyny pracy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Renke M., Parszuto J., Rybacki M., Wołyniec W., Rutkowski P., Rutkowski B. i wsp.: Chronic kidney disease – The relevant information for an occupational physician. *Med. Pr.* 2018;69:67–75, <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00624>
2. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S. i wsp.: Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
3. Jadot I., Declèves A.-E., Nortier J., Caron N.: An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18, <https://doi.org/10.3390/ijms18020297>
4. Vanherweghem J.L., Depierreux M., Tielemans C., Abramowicz D., Dratwa M., Jadoul M. i wsp.: Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993;341:387–391, [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92984-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92984-2)
5. Wołyniec W., Renke M., Wójcik-Stasiak M., Renke J.: Selected work-related nephropathies. *Med. Pr.* 2015;66: 583–593, <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00254>
6. Wesseling C., de Joode B. van W., Crowe J., Rittner R., Sanati N.A., Hogstedt C. i wsp.: Mesoamerican nephropathy: geographical distribution and time trends of chronic kidney disease mortality between 1970 and 2012 in Costa Rica. *Occup. Environ. Med.* 2015;72:714–721, <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102799>
7. Orantes C.M., Herrera R., Almaguer M., Brizuela E.G., Núñez L., Alvarado N.P. i wsp.: Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* 2014;16:23–30
8. Orantes C.M., Herrera R., Almaguer M., Brizuela E.G., Hernández C.E., Bayarre H. i wsp.: Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study, 2009. *MEDICC Rev.* 2011;13:14–22
9. Zoccali C.: Causal mechanism and component causes in Mesoamerican–Sri Lankan nephropathy: the moderator's view. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017;32:607–610, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx030>
10. Trabanino R.G., Aguilar R., Silva C.R., Mercado M.O., Merino R.L.: [Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador]. *Rev. Panam. Salud. Pública.* 2002;12:202–206, <https://doi.org/10.1590/S1020-49892002000900009>. Po hiszpańsku
11. Roncal-Jimenez C.A., García-Trabanino R., Wesseling C., Johnson R.J.: Mesoamerican Nephropathy or Global Warming Nephropathy? *Blood Purif.* 2016;41:135–138, <https://doi.org/10.1159/000441265>
12. Campese V.M.: The Mesoamerican nephropathy: a regional epidemic of chronic kidney disease? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016;31:335–336, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv430>
13. Reddy D.V., Gunasekar A.: Chronic kidney disease in two coastal districts of Andhra Pradesh, India: role of drinking water. *Environ. Geochem. Health* 2013;35:439–454, <https://doi.org/10.1007/s10653-012-9506-7>

14. Weaver V.M., Fadrowski J.J., Jaar B.G.: Global dimensions of chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu): a modern era environmental and/or occupational nephropathy? *BMC Nephrol.* 2015;16:145, <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0105-6>
15. O'Callaghan-Gordo C., Shivashankar R., Anand S., Ghosh S., Glaser J., Gupta R. i wsp.: Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease of unknown aetiology in India: secondary data analysis of three population-based cross-sectional studies. *BMJ Open.* 2019;9:e023353, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023353>
16. Ramirez-Rubio O., McClean M.D., Amador J.J., Brooks D.R.: An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview. *Postgrad. Med. J.* 2013;89:123–125, <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-201141rep>
17. Wijkström J., Leiva R., Elinder C.-G., Leiva S., Trujillo Z., Trujillo L. i wsp.: Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62:908–918, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.05.019>
18. Gracia-Trabanino R., Domínguez J., Jansà J.M., Oliver A.: Proteinuria and chronic renal failure in the coast of El Salvador: detection with low cost methods and associated factors. *Nefrologia* 2005;25:31–38
19. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A., Manzi J., Kusek J.W., Eggers P. i wsp.: Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038, <https://doi.org/10.1001/jama.298.17.2038>
20. Peraza S., Wesseling C., Aragon A., Leiva R., García-Trabanino R.A., Torres C. i wsp.: Decreased Kidney Function Among Agricultural Workers in El Salvador. *Am. J. Kidney Dis.* 2012;59:531–540, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.11.039>
21. Torres C., Aragón A., González M., López I., Jakobsson K., Elinder C.-G. i wsp.: Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2010;55:485–496, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.012>
22. Raines N., González M., Wyatt C., Kurzrok M., Pool C., Lemma T. i wsp.: Risk factors for reduced glomerular filtration rate in a Nicaraguan community affected by Mesoamerican nephropathy. *MEDICC Rev.* 2014;16:16–22
23. Ordunez P., Saenz C., Martinez R., Chapman E., Reveiz L., Becerra F.: The epidemic of chronic kidney disease in Central America. *Lancet Glob. Health* 2014;2:e440–E441, [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70217-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70217-7)
24. Athuraliya T.N.C., Abeysekera D.T.D.J., Amerasinghe P.H., Kumarasiri P.V.R., Dissanayake V.: Prevalence of chronic kidney disease in two tertiary care hospitals: high proportion of cases with uncertain aetiology. *Ceylon Med. J.* 2009;54:23–25, <https://doi.org/10.4038/cmj.v54i1.471>
25. Wijkström J., Jayasumana C., Dassanayake R., Priyawardane N., Godakanda N., Siribaddana S. i wsp.: Morphological and clinical findings in Sri Lankan patients with chronic kidney disease of unknown cause (CKDu): Similarities and differences with Mesoamerican Nephropathy. *PLoS One* 13(3):e0193056, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193056>
26. Leite M.R., Zanetta D.M.T., Trevisan I.B., Burdman E.de A., Santos U. de P.: Sugarcane cutting work, risks, and health effects: a literature review. *Rev. Saude Publica.* 2018;52:80, <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2018052000138>
27. Phoolchund H.N.: Aspects of occupational health in the sugar cane industry. *J. Soc. Occup. Med.* 1991;41:133–136, <https://doi.org/10.1093/occmed/41.3.133>
28. Soderland P., Lovekar S., Weiner D.E., Brooks D.R., Kaufman J.S.: Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010;17:254–264, <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.03.011>
29. Cosyns J.P., Jadoul M., Squifflet J.P., De Plaen J.F., Ferluga D., van Ypersele de Strihou C.: Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy? *Kidney Int.* 1994;45:1680–1688, <https://doi.org/10.1038/ki.1994.220>
30. Wijkström J., González-Quiroz M., Hernandez M., Trujillo Z., Hulthenby K., Ring A. i wsp.: Renal Morphology, Clinical Findings, and Progression Rate in Mesoamerican Nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2017;69:626–636, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.036>
31. López-Marín L., Chávez Y., García X.A., Flores W.M., García Y.M., Herrera R. i wsp.: Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* 2014;16:49–54
32. Nanayakkara S., Senevirathna S.T., Karunaratne U., Chandrajith R., Harada K.H., Hitomi T. i wsp.: Evidence of tubular damage in the very early stage of chronic kidney disease of uncertain etiology in the North Central Province of Sri Lanka: a cross-sectional study. *Environ. Health Prev. Med.* 2012;17:109–117, <https://doi.org/10.1007/s12199-011-0224-z>
33. Badurdeen Z., Nanayakkara N., Ratnatunga N.V., Wazil A.W., Abeysekera T.D., Rajakrishna P.N. i wsp.: Chronic kidney disease of uncertain etiology in Sri Lanka is a possible sequel of interstitial nephritis! *Clin. Nephrol.* 2016;86(2016):106–109, <https://doi.org/10.5414/CNP86S115>
34. Fischer R.S.B., Vangala C., Truong L., Mandayam S., Chavarria D., Granera Llanes O.M. i wsp.: Early detection of acute tubulointerstitial nephritis in the genesis of Mesoamerican nephropathy. *Kidney Int.* 2018;93:681–690, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.012>



35. Wesseling C., Crowe J., Hogstedt C., Jakobsson K., Lucas R., Wegman D.H. i wsp.: Resolving the enigma of the mesoamerican nephropathy: a research workshop summary. *Am. J. Kidney Dis.* 2014;63:396–404, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.014>
36. Correa-Rotter R., Wesseling C., Johnson R.J.: CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2014;63:506–520, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.062>
37. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Roncal-Jimenez C., Lanaspa M.A., Ishimoto T., Nakagawa T. i wsp.: Hyperosmolarity drives hypertension and CKD-water and salt revisited. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014;10:415–420, <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.76>
38. Paula Santos U., Zanetta D.M.T., Terra-Filho M., Burdmann E.A.: Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney Int.* 2015;87:792–799, <https://doi.org/10.1038/ki.2014.306>
39. Roncal Jimenez C.A., Ishimoto T., Lanaspa M.A., Rivard C.J., Nakagawa T., Ejaz A.A. i wsp.: Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* 2014; 86:294–302, <https://doi.org/10.1038/ki.2013.492>
40. Knochel J.P., Dotin L.N., Hamburger R.J.: Heat stress, exercise, and muscle injury: effects on urate metabolism and renal function. *Ann. Intern. Med.* 1974;81:321–328, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-81-3-321>
41. Johnson R.J.: Pro: Heat stress as a potential etiology of Mesoamerican and Sri Lankan nephropathy: a late night consult with Sherlock Holmes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017;32:598–602, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx034>
42. Campese V.M.: Con: Mesoamerican nephropathy: is the problem dehydration or rehydration? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017;32:603–606, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx033>
43. Lebov J.F., Valladares E., Peña R., Peña E.M., Sanoff S.L., Cisneros E.C. i wsp.: A population-based study of prevalence and risk factors of chronic kidney disease in León, Nicaragua. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2015;2:6, <https://doi.org/10.1186/s40697-015-0041-1>
44. Fischer R.S.B., Mandayam S., Chavarria D., Vangala C., Nolan M.S., Garcia L.L. i wsp.: Clinical Evidence of Acute Mesoamerican Nephropathy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017; 97:1247–1256, <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0260>