

Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology

ผศ.พญ. ละอ อ ชมพักตร์

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยนเรศวร

Acute kidney injury (AKI) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วย covid-19 ที่นอนรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลอุบัติการณ์ของ AKI พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 0.5 ไปจนถึงร้อยละ 80 AKI เกิดจากหลายสาเหตุ ได้แก่ Prerenal azotemia, Proximal tubular injury, Glomerulopathy, Thrombotic microangiopathy และ ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา Covid-19

1. Prerenal azotemia

ผู้ป่วย Covid-19 มักมาด้วยอาการไข้ volume depletion หายใจหอบเหนื่อย บางคนอาจมีคลื่นไส้อาเจียนหรือท้องเสีย ซึ่งอาการเหล่านี้ทำให้มีการสูญเสียน้ำ จึงเกิด prerenal AKI ได้

2. Acute tubular injury (ATI)

การเกิด AKI ในผู้ป่วย Covid-19 เกี่ยวข้องกับการเกิด acute tubular injury (ATI) ซึ่งเกิดได้ทั้งแบบ ischemic หรือ toxic tubular injury ในการศึกษาที่มีการทำ autopsy พบว่า ATI เป็น most common pathologic finding ในผู้ป่วย Covid-19 ที่มี AKI ส่วนมาก ATI เกิดในผู้ป่วยที่มี prolonged volume depletion และมี reduce kidney perfusion ในรายที่มีอาการรุนแรงมากๆ น่าจะเป็นผลจากการที่เชื้อ Covid-19 เข้าไปใน type II alveolar cells ทำให้มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน มีการหลั่ง cytokine ออกมา มีผลทำให้เกิด circulatory collapse และเกิด AKI แบบ ischemia-reperfusion injury, direct inflammatory injury, coagulation and endothelial cell dysfunction และ apoptosis

Hyperinflammation ในผู้ป่วย Covid-19 มีความคล้ายคลึงกับ hemophagocytic syndrome ที่เกี่ยวข้องกับการหลั่ง cytokine หลายชนิดจำนวนมากจนทำให้เกิด multiorgan failure ในผู้ใหญ่ secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis มักถูกกระตุ้นจากการติดเชื้อไวรัส ซึ่ง cardinal features ของ syndrome นี้ประกอบด้วย unremitting fever, cytopenias และ hyperferritinemia โดยที่ระดับของ ferritin ที่สูงขึ้นเป็นตัวทำนายอัตราการตาย พบการเกิด acute respiratory distress syndrome (ARDS) ที่ปอดได้ประมาณร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่เป็น secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis ในผู้ป่วย Covid-19 มี cytokine profile ที่คล้ายกับใน hemophagocytic syndrome ได้แก่ มีการเพิ่มขึ้นของ interleukin (IL) - 2, 6 และ 7, granulocyte colony-stimulating factor, interferon - γ , inducible protein 10, monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory protein 1- α และ tumor necrosis factor- α อุบัติการณ์ของ AKI ใน hemophagocytic lymphohistiocytosis สูงถึงร้อยละ 62 และร้อยละ 59 ต้องทำ kidney replacement สาเหตุของ AKI ใน hemophagocytic lymphohistiocytosis คือ ATI (49%), hypoperfusion (46%), tumor lysis syndrome

(29%) และ hemophagocytic lymphohistiocytosis associated glomerulopathies (17%) โดยมี pathophysiology คล้ายกันคือ hyperinflammation ทำให้เกิด AKI cytokine ที่สำคัญคือ proinflammatory IL-6 เป็นตัว drive ทำให้เกิด hyperinflammation ในผู้ป่วย Covid-19 ที่เป็น ARDS จะมีระดับ IL-6 ในพลาสมาเพิ่มขึ้น การที่ cytokine overproduction อาจทำให้เกิด crosstalk ระหว่างปอดและไต ทำให้เกิด bidirectional damage โดยการที่มี kidney tubular epithelial injury ทำให้มีการ upregulation ของ IL-6 ทำให้มี alveolar capillary permeability สูงขึ้นและเกิด pulmonary hemorrhage ตามมาได้ นอกจากนี้ ในผู้ป่วย Covid-19 ที่มี severe form of hyperinflammation และมี AKI ต้องระวัง tubular injury จาก rhabdomyolysis ด้วย

ลักษณะเด่นของ ATI ในผู้ป่วย Covid-19 ที่พบในการศึกษาที่ทำ autopsy คือ มักเกิดที่ initial part of the proximal tubule, loss of brush borders, epithelial necrosis, collections of intraluminal debris และ marked decrease in the expression of megalin in the brush borders

3. Glomerulopathy

โรค Glomerular disease ที่พบบ่อยในผู้ป่วย Covid-19 คือ collapsing glomerulopathy (CG) โดยมักพบในผู้ป่วยเชื้อสาย African เนื่องจากมี high risk APOL 1 genotypes (G1/G1, G1/G2 หรือ G2/G2) นับตั้งแต่การระบาดของ Covid-19 จนถึงปัจจุบันพบ CG 24 ราย และจำนวน 18/22 รายมี APOL1 gene polymorphism โดย 12/18 เป็น homozygous G1/G1 และ 6/18 เป็น heterozygous G1/G2 ผู้ป่วยทุกรายมาด้วยอาการ AKI หรือ nephrotic syndrome 23/24 (96%) เป็นคนผิวดำมีเชื้อสาย African หรือ African-American และอีก 1 รายเป็นชาวเอเชียเชื้อสาย India

APOL1 (Apolipoprotein 1) gene เป็นหนึ่งในหกของ APOL gene family ในคนอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22 เป็นสมาชิกของ bcl2 genes ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับ autophagic cell death ถ้ามี APOL1 ปริมาณมากจะทำให้เกิด autophagy APOL1 kidney risk variants พบได้มากกว่าร้อยละ 30 ในคน African และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตบางชนิดเช่น focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), hypertension attributed-end stage kidney disease (ESKD) และ HIV-associated nephropathy (HIVAN) โดยที่ Variant G1 มี two amino acid substitutions (S342G and I384M) บริเวณใกล้กับ APOL1 C terminus ส่วน Variant G2 มี two amino acid deletion (del388N389Y) ส่วน non risk APOL1 เรียกว่า G0 APOL1 innate immunity gene เกี่ยวข้องกับการต่อสู้กับเชื้อโรค ส่วนบทบาทที่เกี่ยวข้องกับไตยังไม่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่า APOL1 จำเป็นต่อการทำงานของไตในสภาวะปกติ จากการทดลองพบว่าในสภาวะอักเสบจะมีปริมาณของ APOL1 สูงขึ้นอย่างมากในเนื้อเยื่อ บางการทดลองพบว่า APOL1 risk variants ทำให้เกิดรูที่ cell membrane ของไต นอกจากนี้ทำให้เกิด mitochondrial dysfunction และ injury เซลล์ที่เกิดผลกระทบได้มากคือ podocyte และ proximal tubule แต่คนที่มี APOL1 high risk ไม่ได้เป็นโรคไตทุกคน เชื่อว่าปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญ เช่นการติดเชื้อ HIV, Parvovirus B19, cytomegalovirus

หรือ SARS-CoV-2 เป็นต้น การติดเชื้อไวรัสทำให้มีการหลั่ง cytokine ออกมาหลายชนิด ตัวที่สำคัญคือ interferon (IFN), tumor necrotic factor- α (TNF- α) และ p53 ทำให้มีการ upregulate APOL1 ในเซลล์ เช่น podocyte

Pathogenesis ของ Covid-19 associated CG ยังไม่เป็นที่แน่ชัด ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาอาจจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสอื่นได้ ส่วนมากลักษณะแบบนี้มักพบใน HIV-associated nephropathy (HIVAN) แต่ก็อาจพบได้ใน Epstein-Barr virus, cytomegalovirus และ Parvovirus B19 การติดเชื้อไวรัสต่างชนิดกัน แต่ทำให้เกิดพยาธิสภาพคล้ายกัน เป็นเรื่องที่ยังต้องศึกษาค้นคว้าต่อไป มีการตั้งสมมติฐานว่าเกิดจาก direct viral involvement ทำให้เกิด CG โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการติดเชื้อ HIV และ parvovirus B19 แต่บางการศึกษาเชื่อว่าเป็นผลจาก systemic response to infection and hyperinflammation ใน Covid-19 สภาวะแวดล้อมที่มีการอักเสบอาจกระตุ้น immune mediator ต่างๆ เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสทำให้เกิด hyperinflammation และมีการหลั่ง cytokine ปริมาณมากได้แก่ granulocyte colony-stimulating factor, IL หลายชนิด และ interferons เป็นต้น interferon เป็น potent stimulus ต่อ APOL1 gene expression 1 ด้วยเหตุนี้คนผิวดำซึ่งมี high risk APOL1 genotypes เมื่อติดเชื้อ Covid-19 และเกิด hyperinflammation ที่เปรียบเสมือน “second hit” ทำให้เกิด podocyte dysregulation, injury และเกิด collapsing glomerulopathy ในที่สุด

โรค glomerular diseases อื่นๆ ที่พบได้ในผู้ป่วย Covid-19 ตัวอย่างเช่น antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, anti-glomerular basement membrane (GBM) disease, immunoglobulin A vasculitis without nephropathy, membranous nephropathy และ minimal change disease โดยที่ผู้ป่วยอาจมีแนวโน้มเป็นโรคเหล่านี้อยู่แล้ว หรือการติดเชื้อ Covid-19 อาจเป็น “second hit” ก็เป็นไปได้

4. Thrombotic microangiopathy

การเกิด coagulopathy และ disseminated intravascular coagulation (DIC) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายในผู้ป่วย sepsis และเพิ่มอัตราการตาย pathophysiology ของ DIC มีความซับซ้อนและเกิดจาก immune overactivation และมีความผิดปกติของ coagulation ทำให้เกิด pathologic organ dysfunction ผู้ป่วย Covid-19 รายที่รุนแรงจะมีอัตราการตายสูงในคนที่มี DIC ร่วมด้วย มีรายงานว่าใน kidney biopsy ของผู้ป่วย Covid-19 ที่มี DIC พบ thrombotic microangiopathy (TMA) โดยมีลักษณะ diffuse cortical necrosis และ wide spread glomerular microthrombi จากหลักฐานเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบันสันนิษฐานว่า TMA ที่เกิดใน Covid-19 มีลักษณะคล้ายกับ complement mediated TMA มากกว่า sepsis induced coagulopathy หรือ DIC

5. ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา Covid-19

ผู้ป่วย Covid-19 บางรายที่ได้ยาต้านไวรัส อาจพบ tubulointerstitial disease รายที่ได้ยาปฏิชีวนะอาจเกิด AKI และมีบางรายเกิด vitamin C – related oxalate nephropathy

6. Covid-19 ติดเชื้อที่ไตได้หรือไม่

มีหลายการศึกษาพยายามแสดงให้เห็นว่ามีการติดเชื้อ Covid-19 ที่ไต เช่นในการทำ autopsy จากการระบาดครั้งแรกในจีนพบอนุภาคไวรัสจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน 7/9 ราย บางรายงานพบ SARS-CoV-2 nucleoprotein ใน tubular epithelium 3/6 รายจากการตรวจด้วย indirect immunofluorescence และบางรายงานพบ SARS-CoV-2 viral load ใน kidney compartment โดยใช้วิธี RT-PCR การศึกษาในเบลเยียมใช้ transmission electron microscopy พบว่ามีอนุภาคคล้าย coronaviruses ใน vacuoles หรือ cisternae ของ endoplasmic reticulum ใน proximal tubule cells และ podocytes แต่ข้อมูลจาก North-Well Health and Columbia University Medical center ใน New York ที่ทำการ autopsy 52 รายและ biopsy 29 ราย ไม่พบการติดเชื้อทั้งหมดจากการย้อม immunohistochemistry และ in situ hybridization

เชื่อว่า SARS-CoV-2 เข้าเซลล์ผ่านทาง angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) และมีการใช้เอนไซม์ transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) และ furin เพื่อเข้าไปแบ่งตัวภายในเซลล์ ACE2 พบมากบริเวณ apical brush border of proximal tubular cells และ podocyte อาจพบได้บ้างบริเวณ distal tubule, interlobular arteriole endothelium และ vascular smooth muscle แต่พบได้น้อยมากที่ glomerulus ส่วน TMPRSS2 พบมากบริเวณ distal nephron ยังคงต้องมีการศึกษาต่อไปว่าในการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ทำให้มีการ express โปรตีนสองชนิดนี้ต่างไปจากสภาวะปกติหรือไม่อย่างไร

สรุป

Acute kidney injury เป็น common pathologic finding in kidney ที่พบในผู้ป่วย Covid-19 ที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล Acute tubular injury เป็น most common cause ของ acute kidney injury และ collapsing glomerulopathy เป็น glomerular disease ที่พบในผู้ป่วย Covid-19 ที่มี high risk APOL1 polymorphism ส่วน glomerular disease อื่นๆ อาจเป็น coincidence หรือ “second hit” phenomenon

Pathophysiology of Covid-19 in kidney

SARS-CoV-2

Hypovolemia

- Fever, insensible losses

Prerenal azotemia

Cytokine release: ILs, INF

- Hyperinflammation

Circulatory collapse – Acute tubular injury

Rhabdomyolysis – Myoglobin cast nephropathy

Hypercoagulation microangiopathy – Thrombotic microangiopathy

The association with other glomerular diseases is less well understood

Crescentic glomerulonephritis

Membranous nephropathy

Minimal change disease

Medication-induced

Oxalate nephropathy

Interstitial nephritis

? Direct viral infection

EM - Viral particles in tubular epithelium and podocyte

IF – SARS-CoV-2 nucleoprotein in tubular epithelial cells

RT-PCR – SARS-CoV-2 viral load in kidney
Compartment

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2

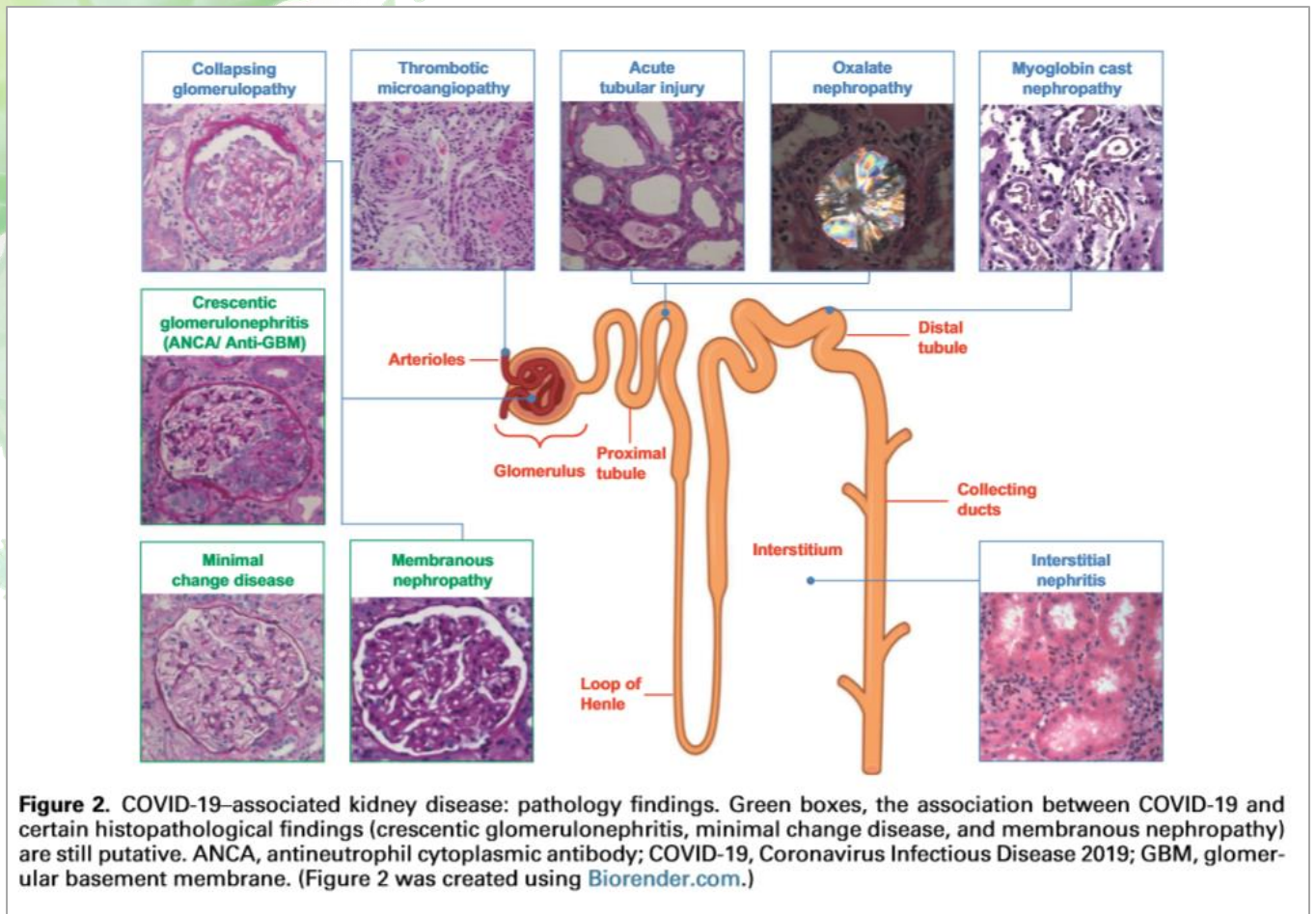
ILs: interleukins

INF: interferon

EM: electron microscopy

IF: immunofluorescence

RT-PCR: reverse transcriptase -polymerase chain reaction



ภาพแสดงลักษณะพยาธิสภาพที่พบในไตของผู้ป่วย Covid-19

ภาพจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 1 Pathophysiology and pathology of acute kidney injury in patients with Covid-19. Adv Chronic Kidney Dis. 2020;27(5):371.

เอกสารอ้างอิง

1. Ng JH, Bijol V, Sparks AM, Sise EM, Izzedine H. and Jhaveri DK. Pathophysiology and pathology of acute kidney injury in patients with Covid-19. Adv Chronic Kidney Dis. 2020;27(5):365-376.
2. Ahmadian E, Khatibi SMH, Soofiyan SR, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M and Vahed SZ. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanism. Rev Med Virol. 2020;e2176. <https://doi.org/10.1002/rmv.2176>
3. Nasr SH, Alexander MP, Cornell LD, Herrera LH, Fidler ME, Said SM, Zhang P, Larsen CP and Sethi S. Kidney biopsy findings in patients with Covid-19, kidney injury, and proteinuria. AJKD 2021, 77(3): 465-468.