

Akute interstitielle Nephritiden

Therese von Wattenwyl, Pierre Sandoz



Einleitung

Wir begegnen den akuten interstitiellen Nephritiden (AIN) in der Regel im Rahmen eines akuten oder subakuten Nierenversagens. Man hat den Eindruck, sie bei einer vorbestehenden Nephropathie häufiger anzutreffen. Dies ist bedingt durch die nichtlineare Charakteristik der Serum-Kreatinin/Nierenfunktionskurve. Eine angenommene Verschlechterung der Nierenfunktion (NF) um beispielsweise 30% wirkt sich bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion klinisch und labormäßig viel deutlicher aus als bei vorbestehend normaler Nierenfunktion (Abb. 1).

In unserer Übersicht werden wir die häufigsten und für den Praktiker relevantesten Formen und Ätiologien diskutieren (Tab. 2). Nicht besprochen werden die chronischen tubulo-interstitiellen Erkrankungen, die genetisch erworbenen Tubulopathien, die ischämischen und toxischen Schädigungen, auch wenn sie den tubulo-interstitiellen Raum betreffen, die akute Gichtnephropathie sowie die akuten interstitiellen Abstoßungsreaktionen in transplantierten Nieren.

Es ist zu beachten, dass einige der im folgenden erwähnten Ursachen und Noxen auch über andere Mechanismen die Niere akut schädigen können, z.B. direkt toxisch oder über eine glomeruläre Pathologie.

Definition und Pathogenese

Die akute interstitielle Nephritis stellt histopathologisch eine Entzündung des Interstitiums der Niere dar. Nebst einem beträchtlichen interstitiellen Ödem (Abb. 2) finden sich entzündliche Infiltrate, hauptsächlich (T-)Lymphozyten, Granulozyten, Eosinophile, Monozyten und Plasmazellen sowie Zeichen der tubulären Schädigung. Gelegentlich bilden sich granulomatöse Strukturen und Riesenzellen (Abb. 3 und 4). Die Glomeruli und Gefässe erscheinen normal. Die genannten Veränderungen sind in der Regel nicht homogen im Parenchym verteilt, sondern fleckförmig betont.

Es bestehen Hinweise, dass insbesondere die medikamentösen Formen Folgen einer allergischen Immunreaktion darstellen [1]. Sie sind nicht dosisabhängig, ereignen sich nur bei bestimmten Individuen und können durch Reexposition provoziert werden.

Bei gewissen Ätiologien, z.B. beim Lupus erythematodes oder in Nierentransplantaten können auch Antikörper gegen die tubuläre Basalmembran bzw. tubuläre Immunkomplexe nachgewiesen werden. Beim Menschen entsteht die medikamentös ausgelöste interstitielle Nephritis in der Regel über zelluläre Immunmechanismen und es finden sich in Biopsien keine Immundepots.

Makrophagen, Lymphozyten und aktivierte Tubuluszellen produzieren mehrere Zytokine, welche ihrerseits Fibroblasten stimulieren und zur Produktion von extrazellulärer Matrix anregen. Dadurch werden auch fibrosierende

Korrespondenz:
Dr. med. Pierre Sandoz
Nephrologie
Bürgerspital
CH-4500 Solothurn

psandoz_so@spital.ktso.ch

Abbildung 1.
Kreatininkurve.

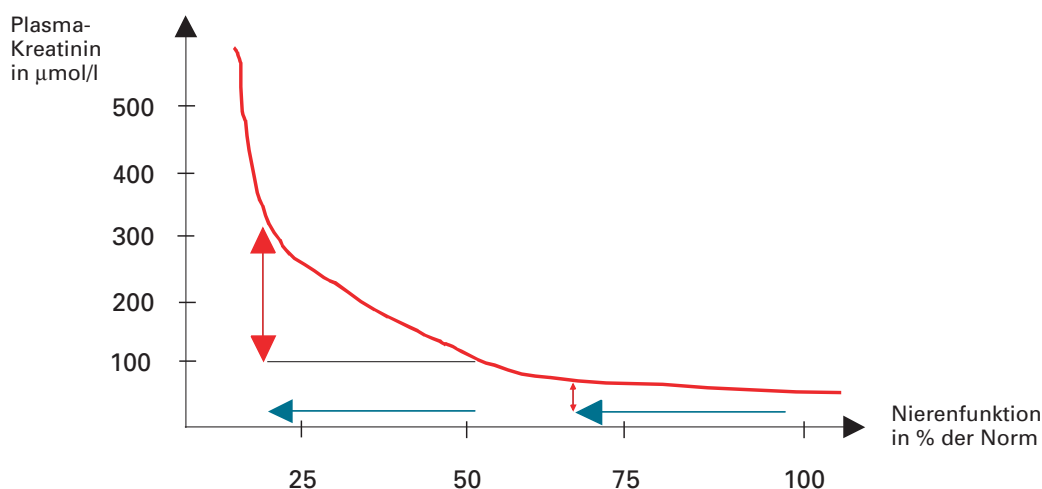


Abbildung 2.
Ödem und massive interstitielle
Infiltration mit ausgeprägter
Eosinophilie.

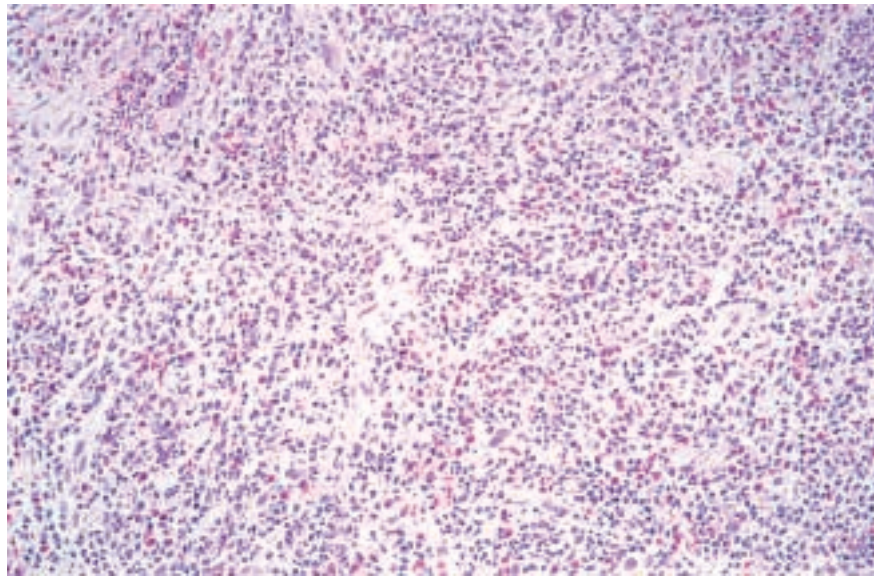


Abbildung 3.
Interstitielle Infiltrate und Fibrose
mit grossem, periglomerulärem
Granulom.

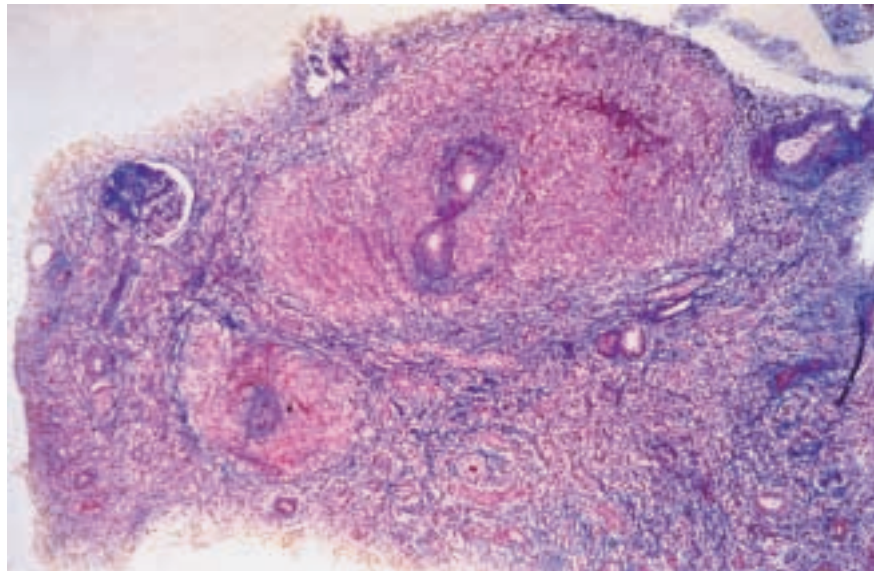
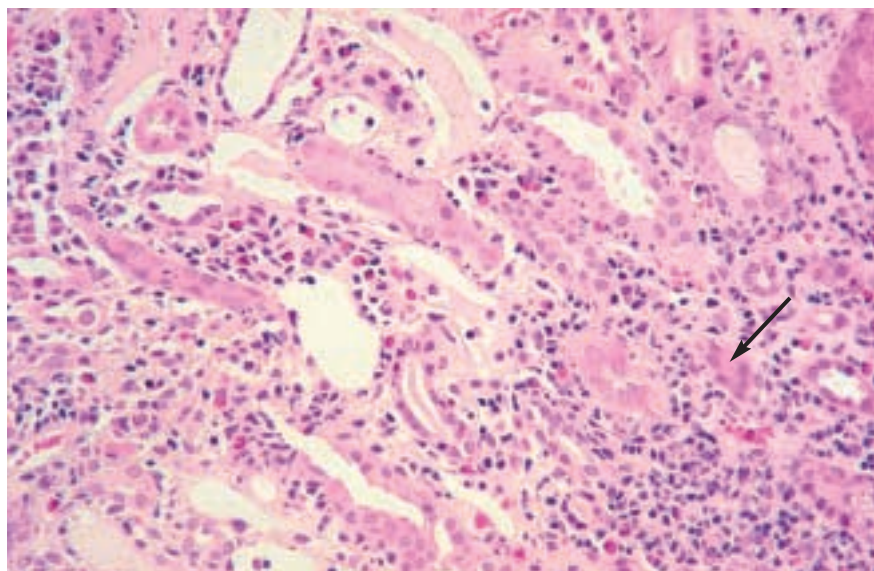


Abbildung 4.
Interstitielle Infiltrate mit
Eosinophilen und Riesenzellen
(Pfeil).



Prozesse und damit eine Irreversibilität der Nierenfunktionseinschränkung ausgelöst.

Klinik und Diagnostik

Eine sichere Diagnostik kann nur mittels *Nierenbiopsie* erfolgen; Anamnese, Klinik, Laborbefunde und Urinsediment (Tab. 1) können allenfalls die Vermutung nahe legen, sie sind jedoch häufig nicht charakteristisch. So ergaben bereits vor 25 Jahren Biopsien bei unerklärtem akutem Nierenversagen in 8–14% eine akute interstitielle Nephritis, die meist klinisch nicht vermutet worden war [2, 3]. Insgesamt findet sich in 2–3% aller Nierenbiopsien eine akute interstitielle Nephritis [4, 5].

Klinisch bestehen je nach Ausmass der Funktionseinschränkung die Zeichen der Urämie und gelegentlich ein dumpfer Schmerz im Bereich der Nierenlogen, beruhend auf einer Schwellung des Organs mit Kapselspannung. Die Diurese ist variabel, eine Oligurie besteht in ca. 20% der Fälle, die Proteinurie liegt meist unter 1,5 g/24 Std. und es findet sich oft eine Hämaturie, eine Leukozyturie und eine Zylindrurie. Charakteristisch ist allenfalls, wenn vorhanden, eine *Eosinophilurie*, nach der jedoch mittels Spezialfärbungen gesucht werden muss. Empfohlen wird insbesondere die Färbung nach Hansel, (eine Eosin-Methylenblau-Kombination) [6, 7], die übliche hämatologische May-Grünwald-Färbung ergibt jedoch auch brauchbare Resultate.

Typische tubuläre Funktionen der Niere (Konzentrationsfähigkeit, Säure-Exkretion, Kalium-Exkretion) sind üblicherweise eingeschränkt. Eine arterielle Hypertonie und Ödeme fehlen dagegen in der Regel.

Gelegentlich finden sich, insbesondere nach Antibiotika-Exposition, die klinischen Zeichen der allergischen Reaktion (Fieber, Exanthem, Arthralgien, Eosinophilie).

Sonographisch sind die Nieren normal gross bis leicht vergrössert, sie weisen gegenüber der Leber meist ein hyperechogenes Parenchym auf (dieser Befund ist jedoch selten diagnostisch hilfreich, da sehr unspezifisch).

Nicht klar gesichert ist die diagnostische Rolle der *Galliumszintigraphie*. Patienten mit AIN zeigen typischerweise eine bilaterale Anreicherung, welche dem entzündlichen interstitiellen Infiltrat entspricht.

Medikamentös induzierte akute interstitielle Nephritiden

Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch ein akutes Nierenversagen nach Medikamentenexposition (Tab.2). Heutzutage machen die medikamentös ausgelösten ca. 85% aller AIN aus [8]. Tage bis Wochen nach Medikamenteneinnahme tritt ein oligurisches oder nicht oligurisches Nierenversagen auf. Wie bereits eingangs erläutert, handelt es sich am ehesten um eine immunologische Reaktion. Gleichzeitig zum Nierenversagen existieren oft verschiedene klinische und laborchemische extrarenale Symptome einer Hypersensitivitätsreaktion wie Fieber, generalisiertes Exanthem, Arthralgien, Eosinophilie, Eosinophilurie oder IgE-Erhöhung.

Methicillin gilt seit jeher als Prototyp einer medikamentös induzierten AIN [1] und ist auch am besten untersucht, weshalb dieser «klassische» Ablauf hier kurz beschrieben werden soll: ca. 2 Wochen nach Exposition tritt eine Hämaturie (in 80% makroskopisch; nie mit Erythrozyten-Zylindern) und eine Leukozyturie (oft mit Leukozyten-Zylindern und Eosinophilen) auf. Bei 50% der Erwachsenen entwickelt sich ein Nierenversagen, ca. ein Drittel wird vorübergehend dialysebedürftig. Das häufigste extrarenale Symptom ist Fieber, welches noch 7–10 Tage nach Medikamentenstopp fortbestehen kann, ein Exanthem tritt in ungefähr 25% der Fälle auf. Nach Medikamentenstopp bilden sich Hämaturie und Pyurie rasch zurück, das Nierenversagen dauert im Durchschnitt jedoch noch 1,5 Monate an. Meistens erfolgt schliesslich ein Absinken des Kreatinins auf Vorwerte.

Heute wird Methicillin allerdings selten verwendet und dieses klassische klinische Bild wird in weniger als einem Viertel der Fälle beobachtet, alle erwähnten Symptome zusammen kommen sogar in weniger als 5% vor. Je nach auslösendem Medikament und Dauer der Einnahme kommen Übergänge in ein chronisches Stadium verschieden häufig vor [8].

Bei den auslösenden Medikamenten handelt es sich heute vor allem um diverse Antibiotika, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) – selten und bei wiederholter oder grossflächiger Applikation sogar um topisch angewandte! [9] – Diuretika, Antikonvulsiva und anderes (Tab. 2).

Je nach Medikamentengruppe sind oft typische Merkmale vorhanden: so treten bei einer

Tabelle 1. Urinstatus bei akuter interstitieller Nephritis.

Eiweiss	+ bis +++ (entsprechend bis ca. 1,5 g/Tag)
Glukose	negativ
Sediment	Ec: variabel (nicht glomeruläre Formen) Lc: variabel (davon gelegentlich Eosinophile)* Zylinder: eventuell Zellzylinder mit Tubulusepithelien oder Lc

Evtl. Decoy-Zellen bei BK-Virus-Nephropathie

* nur mit Spezialfärbung zu erkennen (z.B. Hansel-Färbung)

Tabelle 2. Ursachen akuter interstitieller Nephritiden.

Medikamentös	Antibiotika Penicillinderivate (Amoxicillin, Ampicillin, Methicillin , Penicillin G), Ciprofloxacin, Sulfonamide, Cotrimoxazol, Rifampicin , Cephalosporine (mehrere)
	NSAID Acetylsalicylsäure, Diclofenac (auch als Gel!), Ibuprofen, Indomethacin, Piroxicam, Naproxen, Phenylbutazon , Zomepirac
	Antikonvulsiva Phenytoin , Carbamazepin, Valproat
	Diuretika Furosemid, Chlorthalidon, Hydrochlorthiazid, Indapamid, Triamteren
	Analgetika Aminopyrin, Antipyrin, Metamizol
	Andere Allopurinol , Cimetidin, Omeprazol, Mesalazin, Kokain, Alpha-Methyldopa, Azathioprin, Cyclosporin, Clofibrat, Goldsalze, Probenecid
Infektiös	Bakterien Streptokokken, Corynebakterien (Diphtherie), Pneumokokken, Brucellen, Legionellen, Salmonellen, Yersinien, Enterobakterien
	Viren Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Hantavirus, Masernvirus, Coxsackieviren, Echoviren, Hepatitis-A- und -B-Viren, Influenzaviren, Herpes-Simplex-Virus, BK-Virus (Nierentransplantierte), Human immunodeficiency virus (HIV)
	Spirochäten Treponemen (Syphilis), Leptospiren
	Andere Toxoplasmen, Chlamydien, Mykoplasmen, Rickettsien, Candida
TINU-Syndrom	Idiopathisch
Systemerkrankungen	Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose
Maligne Infiltrationen	Lymphome, sonstige lymphoproliferative Erkrankungen

(fett = häufiges Vorkommen)

NSAID-induzierten AIN kaum systemische Begleitreaktionen auf, dafür kann es zu einer viel ausgeprägteren Proteinurie kommen. Der Übergang in eine chronische Form ist hier besonders häufig.

Typisch für die durch *Rifampicin* ausgelöste AIN ist, dass sie vor allem bei vorgängig exponierten Patienten oder bei solchen mit intermittierender Therapie vorkommt; der Beginn ist meistens perakut, begleitet von Fieber, Myalgien, gastrointestinalen Symptomen und labor-mässig Thrombozytopenie und Hämolysezeichen.

Treffen Medikamentenexposition, akutes Nierenversagen und Zeichen einer systemischen allergischen Reaktion zusammen, ist die Diagnose zu vermuten. Die definitive Bestätigung liefert allerdings auch in diesen Fällen nur die Nierenbiopsie. Diese sollte vor allem bei Unsicherheit, fehlender Besserung nach Absetzen des Medikamentes oder fortschreitender Niereninsuffizienz angestrebt werden. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenbiopsie kann auch ein diagnostischer (und gleichzeitig therapeutischer) Steroid-Versuch durchgeführt werden. Patienten mit AIN verbessern ihre

Nierenfunktion typischerweise 1–2 Wochen nach Therapiebeginn und erreichen rasch ihren Ausgangskreatinin-Wert.

Oft wird ein Patient gleichzeitig mit mehreren Medikamenten behandelt und es kommen somit verschiedene Auslöser der AIN in Frage. Je nach Wichtigkeit der verabreichten Medikamente für die weitere Therapie kann in speziellen Fällen nach Rücksprache mit einem durchführenden Labor ein Lymphozytentransformationstest (LTT) durchgeführt und so das verursachende Medikament identifiziert werden [10]. Im zitierten Artikel wird das Beispiel einer AIN während einer Endokarditis-Behandlung mit einer antibiotischen Dreierkombination genannt, wo dank dem LTT Flucloxacillin als Auslöser erkannt wurde und danach die zwei weiteren Antibiotika weitergegeben werden konnten.

Bei Nierenversagen nach Medikamentenexposition sind eine Reihe von *Differentialdiagnosen* in Betracht zu ziehen, z.B. eine akute Glomerulonephritis als Folge des Infektes, eine akute Tubulusnekrose durch Blutdruckabfall bei Sepsis oder eine direkt toxische Wirkung z.B. durch Aminoglykoside, Cisplatin, Ampho-

tericin oder Vancomycin. NSAID führen zu einer Vasokonstriktion am Vas afferens, ACE-Hemmer zu einer Dilatation des Vas efferens, was – insbesondere kombiniert – zu einer ausgeprägten Reduktion des glomerulären Filtrationsdruckes und damit zu einem funktionellen Nierenversagen führen kann.

Infektbedingte AIN

Nach verschiedenen Infekten (Tab. 2) kann es – insbesondere aber nicht ausschliesslich bei Kindern – zu einem akuten Nierenversagen im Rahmen einer interstitiellen Nephritis kommen. Es handelt sich um eine Reaktion auf eine systemische Infektion mit oder ohne Bakteriämie [11]. Einige Autoren zählen auch Nephritiden, welche durch direkte Erreger-Invasion im Sinne einer akuten Pyelonephritis zustande kommen, zu den AIN; da die morphologischen Veränderungen (Infiltrate mit polynukleären Neutrophilen und Mikroabszesse) das Interstitium betreffen. Im Gegensatz zu den medikamentös induzierten AIN sind die infektbedingten praktisch immer reversibel [8]. In einigen Fällen kann es schwierig sein zu unterscheiden, ob die AIN nun die Folge des Infektes oder einer antibiotischen Therapie ist.

Wenn auch seit der Einführung von Antibiotika weit weniger, werden immer noch AIN nach Scharlach oder Diphtherie gesehen. Dort kommt es in der ersten Woche nach der Erkrankung zu diffusen interstitiellen Infiltraten mit mononukleären Zellen. Eine AIN nach Mononukleose ist insofern von Bedeutung, als nach der akuten Episode eine interstitielle Fibrose persistieren kann (Abb. 4), welche in mindestens einem publizierten Fall zum Nierenversagen führte [12]. Auch nach Yersiniosen, Rickettsiosen, Bru-

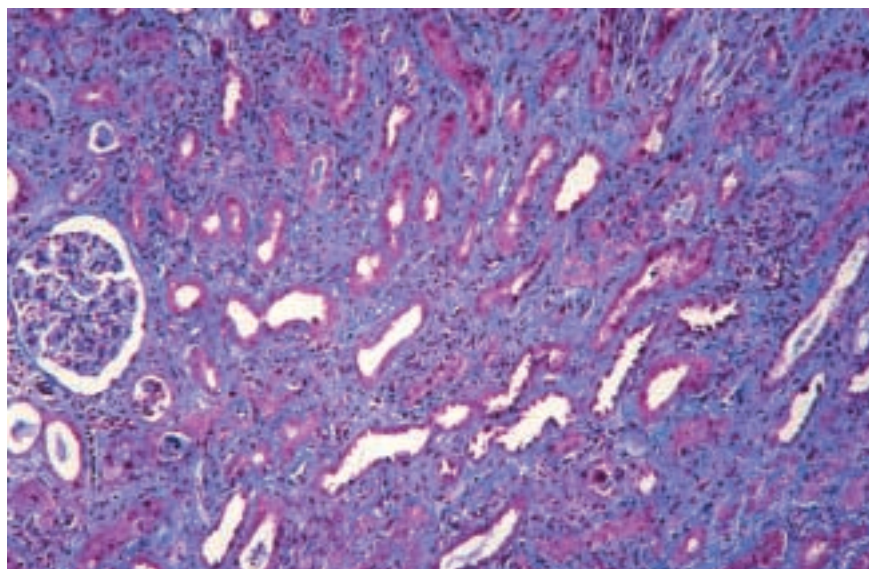
cellosen, Legionellosen und Leptospiren wurden AIN beschrieben.

Im Zusammenhang mit der HIV-Infektion und AIDS werden verschiedene renale Pathologien beschrieben. Im Vordergrund steht eine fokale segmentale Glomerulosklerose, doch es wurden ebenfalls interstitielle Nephritiden beobachtet. Allerdings ist nicht klar, inwiefern diese im Zusammenhang mit der Einnahme von diversen Medikamenten stehen.

Zu den infektbedingten AIN zählt auch das durch verschiedene Serotypen von Hantaviren ausgelöste «hämorrhagische Fieber mit Nierenbeteiligung», das erstmals in Südostasien beobachtet wurde. In Europa tritt es – ausgelöst durch den Puumala-Serotyp – in milderer Form als «Nephropathia epidemica» auf [13, 14]. Wirt für die Erreger stellen verschiedene Nagetiere dar; die Übertragung erfolgt hauptsächlich via Inhalation von infiziertem Staub und Aerosolen. Entsprechend tritt die Krankheit vor allem bei Personen auf, welche sich viel im Freien (Felder, Wälder) aufhalten. Die europäische Form ist durch plötzlich auftretendes Fieber, begleitet von Flanken- oder Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Myalgien und teilweise auch Sehstörungen und konjunktivale Injektion gekennzeichnet. Innerhalb einer Woche tritt ein Nierenversagen auf, in ca. 10% der Fälle ist ein Nierenersatzverfahren notwendig. Daneben kommt es zu Thrombozytopenie, leichter Erhöhung von Leberwerten, CK und LDH. Üblicherweise kommt es zu einer spontanen Restitutio ad integrum. Histologisch finden sich ein interstitielles Ödem und im Nierenmark mononukleäre Infiltrate, eventuell mit interstitiellen Blutungen. Die Diagnose kann serologisch erhärtet werden.

Bei nierentransplantierten Patienten spielt ausserdem das Polyomavirus Typ BK eine Rolle:

Abbildung 5.
Fortgeschrittene interstitielle
Fibrose (blau: fibrotisches
Gewebe).



Ein weitverbreitetes Virus (Seroprävalenz bis zu 90% weltweit) [15], mit meistens unbemerkter Primärinfektion (oral/respiratorisch) in der Kindheit. Insbesondere im Zusammenhang mit den Immunsuppressiva Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil oder nach einer Abstossungsbehandlung mit Steroiden führt es bei 1–5% der Nierenempfänger – meistens im Rahmen einer Sekundärinfektion [16] – zu einer interstitiellen Nephritis. Diese äussert sich einzig in einer rückläufigen Transplantatfunktion; weitere Krankheitssymptome fehlen. Histologisch erkennt man virale Veränderungen, die sich von einer Abstossungsreaktion unterscheiden, im Urin gelegentlich typische «Decoy-Zellen». Der Verlauf sollte serologisch dokumentiert werden [15]. Die Diagnose ist wichtig, da sich die Therapie (Immunsuppression reduzieren) von derjenigen einer Abstossungsreaktion diametral unterscheidet.

TINU-Syndrom (akute interstitielle Nephritis und Uveitis)

Das gemeinsame Auftreten einer AIN mit einer Uveitis wurde erstmals 1974 von Guignard und Torrado [17] bei einem Kind erwähnt. In der

Zwischenzeit ist das Syndrom auch bei Erwachsenen beschrieben worden, fast ausschliesslich bei Frauen. Es bestehen klare Hinweise auf eine gestörte periphere T-Helferzell-Funktion [18] bei diesen Patientinnen.

Die Symptome der Uveitis bestehen in ziliarer Injektion (Rötung bzw. erweiterte Blutgefässe) im Bereich des Limbus corneae, in Miosis und in Schmerzen. In der Regel besteht keine Visus-Einschränkung und die Symptome können durchaus nur wenig ausgeprägt sein. Die Untersuchung mit der Spaltlampe bestätigt die Vermutungsdiagnose einer anterioren Uveitis (bzw. Iritis), wenn sie eine Trübung durch vorhandene Leukozyten und Proteine zeigt.

Begleitend bestehen die typischen Symptome einer akuten interstitiellen Nephritis, oft mit Fieber, Myalgien und einer leichten Anämie.

Die Erkrankung reagiert in der Regel sehr gut auf Steroide, falls jedoch keine solche Therapie erfolgt, muss mit einer Progredienz der Niereninsuffizienz gerechnet werden.

Differentialdiagnostisch sind insbesondere Systemerkrankungen mit begleitender Uveitis wie Spondylarthropathien, M. Bechterew, M. Reiter, M. Behçet, Sarkoidose, juvenile rheumatoide Arthritis und Sjögren-Syndrom auszuschliessen. Auch Infektionen können eine Begleituveitis verursachen, erwähnenswert sind insbesondere die Toxoplasmose, der CMV-Infekt und Herpesviren.

Quintessenz

- Die akute interstitielle Nephritis ist eine der Differentialdiagnosen bei akutem Nierenversagen.
- Spezieller Verdacht besteht bei Nierenversagen
 - nach Medikamenten- oder Drogen-Exposition
 - mit begleitenden dumpfen Nierenschmerzen
 - nach infektiösen Erkrankungen
 - mit begleitender Uveitis.
- Eine sichere Diagnose ist nur mittels Nierenbiopsie möglich.
- Therapie: je nach Auslöser
 - verdächtige Medikamente weglassen
 - allfälligen Infekt behandeln
 - Steroide (nicht evidenziert), ausser bei TINU (tubulo-interstitielle Nephritis mit Uveitis) oder Systemerkrankungen.
- Prognose: je nach Auslöser
 - nach Infekten meistens gut, nach Medikamenten, insbesondere nach nichtsteroidalen Antirheumatika selten Übergang in chronisch fibrosierende Form
 - TINU unter Steroiden gut
 - bei Systemerkrankungen je nach Entwicklung der Grundkrankheit.

Systemerkrankungen

Systemerkrankungen wie Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom und andere Kollagenosen befallen in erster Linie die Glomeruli. Trotzdem finden sich histologisch häufig begleitende interstitielle Infiltrate, die in einigen Fällen sogar dominant werden können und die unter Umständen sehr gut auf Steroide ansprechen. Insbesondere granulomatöse akute Nephritisformen (Abb. 2) mögen bei der Sarkoidose und selten bei ANCA-assoziierten Glomerulonephritiden [19] angetroffen werden. Entsprechend können sich diese klinisch auch als akute Nierenversagen äussern.

Maligne Infiltrationen

Insbesondere bei Lymphomen oder anderen lympho-proliferativen Erkrankungen können massive Infiltrationen von malignen Zellen in das Interstitium der Niere erfolgen. Allenfalls ist das gesamte Organ dadurch vergrössert, was gelegentlich zu Schmerzen führen kann und im Ultraschall ersichtlich ist. In solchen Fällen ist eine Chemo- oder Radiotherapie angebracht und oft gut wirksam.

Therapie

Es gibt wenig Kriterien, die auf die Prognose der Erkrankung schliessen lassen und die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie evidenzieren. Allenfalls lässt die histologische Beurteilung – diffuse vs. fokale interstitielle Infiltrate – gewisse Rückschlüsse auf den Verlauf zu. Die Dauer des akuten Nierenversagens korreliert jedoch deutlich mit der weiteren Erholung [20].

Die Entfernung des verursachenden Agens ist bei medikamentösen Formen sicher unumstritten und so rasch wie möglich angezeigt.

Zur Diskussion steht auch bei den medikamentös ausgelösten Formen regelmässig die Indikation zu einer Steroid-Therapie. Bezüglich Langzeiteffekt gibt es dazu 7 kleinere, nicht

randomisierte und retrospektive Studien, die insgesamt keinen Benefit einer Steroid-Therapie von 1 mg/kg KG täglich ergeben. Allerdings kann eine kurze Steroidpuls-Behandlung mit Methylprednisolon die Erholung der Nierenfunktion nach Absetzen eines verursachenden Agens beschleunigen [5]. Dazu sollte jedoch die Diagnose vorgängig histologisch gesichert worden sein.

Die Therapie der seltenen Fälle (TINU, Systemerkrankungen, Malignome) ist in den entsprechenden Abschnitten kurz erwähnt.

Dank: Herrn Prof. M. Mihatsch, Pathologisches Institut der Universität Basel, danken wir für die freundliche Überlassung der mikroskopischen Aufnahmen bestens.

Literatur

- Rossert J. Drug-induced acute interstitial Nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804–17.
- Wilson, DB, Turner DR, Cameron JS, et al. Value of renal biopsy in acute intrinsic renal failure. *Brit Med J* 1976;2:459–61
- Richet G, et al. La ponction biopsie rénale dans les insuffisances rénales aiguës. *Annales de Médecine Interne* 1978;129:445–7.
- Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1988;66:97–115.
- Buysen JMG, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94–9.
- Nolan CR, Anger MS, Kelleher SP. Eosinophiluria: a new detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986;315:1516–9.
- Corwin HL, Bray RA, Haber MH. The detection and interpretation of urinary eosinophils. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1256–8.
- Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000;54:179–90.
- Franz SE, Buylaert MA, Moll S, Schifferli JA. A well-meant present from a friend. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:613–4.
- Weber U, Pichler W. Der Lymphozytentransformationstest (LTT) in der Diagnostik von Medikamentenallergien: *Schweiz Med Forum* 2003;15:357–61.
- Droz D, Kleinknecht D. Acute interstitial nephritis. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Vol. II. 2nd ed. Oxford University Press; 1997. p. 1640–1.
- Colvin RB, Fang LST. Interstitial Nephritis. In: *Tisher CC, Brenner BM, eds. Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*, Vol 1. 1994. p. 723–68.
- Van Ypersele de Strihou C, Mery JP. Hantavirus-related acute interstitial nephritis in western Europe: expansion of a world-wide zoonosis. *Quarterly Journal of Medicine* 1989;73:941–50.
- Kulzer P, Heidland A. Akutes Nierenversagen durch Hantaviren. *Therapeut Umsch* 1994;51:824–31.
- Knowles WA. The epidemiology of BK Virus and the occurrence of antigenic and genomic subtypes. In: Khalili K, Stoner GL, eds. *Human Polyomaviruses: Molecular and Clinical Perspectives*. New York: Wiley-Liss; 2001. p. 527–59.
- Hirsch HH, Knowles W, Dickmann M, Passweg J, Klimkait T, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488–96.
- Guignard JP, Torrado A. Interstitial nephritis and toxoplasmosis in a 10-year-old child. *J Pediatr* 1974; 85:381–2 .
- Gafter U, Kalechman Y, Zevin D, Kortzets A, Livni E, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis: association with suppressed cellular immunity. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:821–6.
- Bridoux F, Meeus F, Lemaitre V, Mougnot B, Kourilsky O, et al. ANCA associated granulomatous interstitial nephritis: report of two cases. *J Am Soc Nephrol* 1994;5: 827 .
- Laberke HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis: correlation between clinical and morphological findings. *Clin. Nephrol* 1980;14: 263–73.