Injuria renal aguda vinculada a enfermedad inflamatoria intestinal

Dr. Federico Yandian[a], Dra. Martina Wild[a, b], Dra. Lucía Facal[a, b].

[a]Servicio de Nefrología, Médica Uruguaya, Montevideo, Uruguay.

[b]Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Montevideo, Uruguay.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que comprende a la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se caracteriza por una inflamación crónica del tracto gastrointestinal que cursa con episodios recurrentes de brotes inflamatorios y remisiones. Su etiología y patogenia no están completamente dilucidadas, aunque se reconocen factores ambientales, disbiosis intestinal y una respuesta inmunitaria anómala con activación de linfocitos T en individuos genéticamente susceptibles[1–3]. La prevalencia es mayor en países industrializados (particularmente en Europa del Norte y Norteamérica) y la incidencia continúa en ascenso, especialmente en países en proceso de industrialización[4]

Las manifestaciones extraintestinales (MEI) de la EII afectan entre el 5% y 50% de los pacientes, con una incidencia acumulada de 29% a los quince años de evolución de la enfermedad, sin embargo, en algunos casos las MEI pueden preceder al diagnóstico de la EII[5,6]. Los órganos más frecuentemente comprometidos son la piel (eritema nodoso y pioderma gangrenoso) y el sistema músculo-esquelético (artritis periférica y artropatías axiales), pero también pueden observarse manifestaciones hepatopancreatobiliares, pulmonares, oculares y renales. La fisiopatología de las MEI está poco clara; se han propuesto como mecanismos la reactividad inmunitaria compartida con la mucosa intestinal, la autoinmunidad independiente de la actividad intestinal, complicaciones metabólicas y nutricionales y toxicidad farmacológica[7–9].

Clásicamente las MEI se clasifican en dos grandes grupos: (I) manifestaciones reactivas asociadas a la actividad inflamatoria intestinal, que comparten mecanismos patogénicos con la enfermedad intestinal como artritis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa, iritis o uveítis; (II) enfermedades autoinmunes independientes de la actividad intestinal que reflejan una mayor susceptibilidad a la autoinmunidad asociada a predisposición genética, fenómenos de autorreconocimiento aberrante y autoanticuerpos órgano-específicos compartidos entre el colon y órganos extraintestinales, como espondilitis anquilosante, colangitis biliar primaria, alopecia areata y enfermedad tiroidea autoinmune[5,7]. Oikonomou *et al.* propusieron un tercer grupo: (III) manifestaciones derivadas de alteraciones metabólicas directamente relacionadas con la EII, como malabsorción, síndrome de intestino corto tras resección y sobrecrecimiento bacteriano. Asimismo, los autores plantearon que las MEI pueden relacionarse con efectos adversos de los tratamientos utilizados para controlar la inflamación intestinal[9]

Daño renal en enfermedad inflamatoria intestinal

El compromiso renal en la EII puede presentarse como MEI dependiente de la actividad intestinal, mediada por los mismos mecanismos inmunológicos que gobiernan la inflamación de la mucosa en un huésped genéticamente susceptible; o como enfermedad independiente de la actividad intestinal, como consecuencia de susceptibilidad autoinmune, alteraciones metabólicas o toxicidad de fármacos utilizados en el tratamiento de la EII[9–11]

Las manifestaciones renales tienen un impacto significativo en la calidad de vida y en la morbimortalidad de los pacientes[12–14]. La afectación nefrourológica en la EII se ha reportado en un 4% a 23% de los pacientes, principalmente en forma de litiasis urinaria, fístulas y obstrucción ureteral. En contraste, la nefritis túbulo-intersticial (NTI) y las glomerulopatías son menos frecuentes[11,12,15–17]

La litiasis renal es la manifestación renal más frecuente en la EII, especialmente en pacientes con EC, con prevalencias que oscilan entre 12% y 28%, frente al 5% observado en la población general[9]. La composición de los litos es predominantemente de ácido úrico o de oxalato de calcio. Existe una asociación estrecha entre la actividad de la EC y la aparición de nefrolitiasis. Entre los factores predisponentes para la sobresaturación urinaria de ácido úrico se incluyen el pH urinario bajo (por pérdida de bicarbonato secundario a la diarrea) y la deshidratación asociada a las pérdidas digestivas. En el caso de los cálculos de oxalato de calcio, los principales factores predisponentes son el aumento de la absorción intestinal de oxalato, la mayor permeabilidad de la mucosa intestinal y la reducción del metabolismo intestinal de oxalato[9,16]. La nefrolitiasis constituye un factor de riesgo mayor para el desarrollo de infecciones urinarias y enfermedad renal crónica (ERC), pudiendo evolucionar a enfermedad renal terminal (ERT)[9,15,16]

La enfermedad renal parenquimatosa en el contexto de la EII constituye una manifestación infrecuente que afecta principalmente el compartimento glomerular y túbulo-intersticial. Entre los diagnósticos más reportados se encuentra: nefropatía por IgA (NIgA)[12,14,17–19] NTI[11,12,17,19,20] en sus formas aguda (NTIA), crónica (NTIC) y granulomatosa, necrosis tubular aguda (NTA)[11,12,1917], glomerulonefritis proliferativa[12,17], enfermedad por cambios mínimos (ECM)[12,17,21–26], glomerulopatía fibrilar[12,17] y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)[12,17,19,27]. Otros diagnósticos reportados son: amiloidosis AA[11,12,14,17] y AL[12,17], nefropatía diabética[12,17], nefropatía membranosa[12,17,19,28–30], nefropatía por C1q[12], émbolos de colesterol[12], glomerulonefritis pauci-inmune[12,19,31,32], glomerulopatía C3[17,33], nefropatía de la membrana basal delgada[12,17], nefropatía por IgM[19,34], glomerulonefritis anti-membrana basal glomerular[35–38], glomerulonefritis membrano-proliferativa[17,39–42], nefropatía por cilindros de mieloma[19], glomeruloesclerosis global[17,19], vasculitis IgA[17,43] y microangiopatía trombótica[12,17].

En la serie retrospectiva más amplia publicada de biopsias renales nativas en pacientes con EII, realizada en la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota) entre 1994 y 2022, se analizaron 318 casos, se siguieron 111 pacientes (45 con CU y 66 con EC), con una media de edad de 48 ± 17 años, de los cuales el 40% eran mujeres. Los diagnósticos más frecuentes fueron NIgA (22%), NTIC (19%) y NTIA (13%). Tras una mediana de seguimiento de 59 meses, 29 pacientes (26%) progresaron a ERT. En el análisis multivariable, los principales predictores de insuficiencia renal fueron la edad (HR: 1,04; p=0,002), la tasa de filtrado glomerular estiado (TFGe) basal (HR: 0,94; p=0,003) y la puntuación de cronicidad histológica (HR: 4,01; p=0,001). El manejo terapéutico varió según la etiología, siendo frecuentes los corticosteroides y otros inmunosupresores en casos seleccionados. La remisión parcial o completa de la proteinuria, así como la estabilización o mejoría de la función renal, se asociaron con una mayor supervivencia global (definida como libre de insuficiencia renal y muerte). Cabe destacar que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con EII y compromiso renal progresaron a ERT[17].

¿Si no es una injuria renal aguda hemodinámica y/u obstructiva, qué hacemos?

Lo primero a evaluar es el sedimento urinario. Si es “blando” (sin microhematuria ni proteinuria o con proteinuria leve y/o con leucocituria), podría estar vinculado a compromiso túbulo-intersticial (TI) tanto agudo, crónico, como agudo sobre crónico. En este escenario deben distinguirse tres situaciones frecuentes.

En primer lugar, la NTI inducida por fármacos, cuya relación se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes tratados con 5-aminosalicilatos (5-ASA, mesalazina, olsalazina y sulfasalazina), donde la lesión histológica predominante es la NTI. Aunque su patogenia no está completamente aclarada, se ha propuesto un mecanismo idiosincrático de hipersensibilidad retardada. La estructura molecular del 5-ASA es similar a la del ácido acetilsalicílico, fenacetina y aminofenol, compuestos previamente implicados en la nefropatía asociada a antiinflamatorios no esteroideos[44–50]. Estudios con monitorización sistemática de la función renal muestran que la nefrotoxicidad por 5-ASA es excepcional (0,26% por paciente-año), con una incidencia global menor al 0,5%[44,51]. En la mitad de los casos aparece durante el primer año de tratamiento, si bien puede manifestarse tardíamente[44,50,52,53]. La presentación suele ser paucisintomática, lo que conlleva a demoras diagnósticas y refuerza la necesidad de mantener un alto índice de sospecha y de realizar biopsia renal para alcanzar certeza etiológica[44,50]. La atribución causal se complejiza por la exposición concomitante a múltiples esquemas terapéuticos a lo largo de la evolución de la EII[13,54–56]. Más allá de los aminosalicilatos, la NTI también se ha asociado con inhibidores de la calcineurina, como ciclosporina y, con menor frecuencia, tacrolimus[9,55].

En segundo lugar, si bien los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la EII pueden producir NTI, la NTI también puede ser una MEI de la EII. Por lo que, si la EII está controlada, consideramos que la injuria renal aguda (IRA) se debe a una NTIA vinculada a fármacos, por lo que se sugiere rotar el mismo. En cambio, si la EII no está controlada, se sugiere intensificar el tratamiento de la misma, ya que en estos casos la NTIA puede deberse a una MEI y al controlar el mecanismo inflamatorio mejorará la NTIA. Se han descrito casos de NTIA en pacientes sin exposición a 5-ASA, lo que refuerza la hipótesis de que la EII, en particular la EC, puede causar NTI[17]. La NTI granulomatosa, observada en < 1% de las biopsias renales[57], se ha asociado tanto a hipersensibilidad farmacológica como a infecciones, sarcoidosis y leucemia linfocítica crónica. En pacientes con EII se ha descrito ocasionalmente, planteando la duda sobre si corresponde a un efecto de la 5-ASA o a una verdadera MEI, dado que el granuloma epitelioide es característico de las lesiones intestinales en la EC[58]. En algunos casos, la NTI se diagnostica simultáneamente con la EII, antes del inicio de cualquier tratamiento y mejora tras el control de la enfermedad intestinal, lo que apoya que se trate de una MEI[53,54,59].

Otras causas de compromiso TI descritas en la EII incluyen hipopotasemia por diarrea crónica, hiperoxaluria, obstrucción ureteral (litiásica y no litiásica), pielonefritis crónica y nefrolitiasis[9,16].

En tercer lugar, la NTA es frecuente por hipovolemia secundaria a diarrea crónica e ingesta hídrica reducida, con mayor incidencia en pacientes con síndrome de intestino corto, ileostomías y antecedentes quirúrgicos intestinales[60,61], condición que además potencia la toxicidad farmacológica, por ejemplo, la inducida por inhibidores de la calcineurina[9].

El tratamiento de la NTIA se basa en series pequeñas y reportes de casos con resultados dispares; no existen estudios aleatorizados, controlados y prospectivos. Los corticosteroides constituyen la terapia principal, aunque sin consenso en dosis ni duración. Se postula que el inicio precoz de corticoesteroides podría prevenir la fibrosis al reducir el infiltrado inflamatorio, aunque la evidencia es limitada. En casos de dependencia, resistencia o contraindicación a corticoesteroides, el micofenolato mofetilo puede considerarse como alternativa terapéutica[62–64]. La retirada temprana del agente causal es fundamental en la NTIA inducida por fármacos, con recuperación funcional en un número significativo de pacientes[59,62,65].

En el caso de las NTIC, la etiología generalmente es multifactorial por la suma de empujes con pérdidas digestivas, episodios de IRA hemodinámica silente y exposición acumulativa a fármacos que pueden producir injuria renal.

Por otra parte, si el sedimento es "activo" (con hematuria y/o proteinuria significativa) debe valorarse la posibilidad de que corresponda a una glomerulopatía. La NIgA es la más prevalente y, si bien suele considerarse primaria, diversos hallazgos sugieren que, en subgrupos de pacientes, puede ser secundaria a la propia EII[11,12,17,19]. La mayor frecuencia de NIgA en biopsias de pacientes con EII respecto de otras series, la correlación clínica entre brotes intestinales y actividad glomerular con mejoría renal tras el control de la inflamación intestinal y la presencia de asociaciones genéticas compartidas (como HLADR1 para NIgA y HLADR1/DQw5 para EC), junto con loci de riesgo comunes identificados por estudios de asociación genómica, apoyan un vínculo fisiopatológico[9,18,19,66]. También se ha descrito NIgA como efecto adverso de terapias anti-TNF, particularmente adalimumab[67] e infliximab[9], si bien infliximab ha mostrado eficacia en casos de NIgA asociada a EC, lo que ilustra la complejidad de las relaciones causales[68,69]. La vasculitis por IgA es excepcional, pero ha sido comunicada en casos aislados[43,70,71]. La amiloidosis secundaria con compromiso renal es muy infrecuente, más prevalente en EC que representa la cuarta causa de amiloidosis secundaria y suele aparecer en el contexto de una EII extensa y refractaria, especialmente con afectación ileocólica o del intestino delgado proximal[72–75].

Conclusiones

Conocer los mecanismos de daño renal asociados a la EII permite un abordaje integral y reduce la iatrogenia derivada de suspender de forma intempestiva fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores con beneficio probado sobre esta enfermedad.

Frente a una IRA en estos pacientes, la evaluación debe ser secuencial: primero descartar etiología hemodinámica u obstructiva, y luego valorar el sedimento urinario y considerar la realización de una punción biópsica renal. El hallazgo histopatológico orienta sobre la reversibilidad del daño y condiciona la estrategia terapéutica. Cuando el patrón es de inflamación aguda, la interpretación clínica debe priorizar tres posibilidades no excluyentes:

1. Vinculado a toxicidad por fármacos.

2. Vinculado a una MEI activa.

3. Concomitancia de una glomerulopatía en un paciente con EII.

En el primer caso, corresponde suspender o rotar el fármaco sospechoso y coordinar con gastroenterología el ajuste del esquema de tratamiento para la EII. En la segunda, el control de la actividad intestinal mediante intensificación u optimización del tratamiento específico suele traducirse en mejoría renal. En la tercera, el manejo debe ser dirigido a la glomerulopatía del paciente, con inmunosupresión acorde al diagnóstico glomerular, junto con la revisión del plan terapéutico de la EII para minimizar nefrotoxicidad y eventos adversos.

Este enfoque, sustentado en la integración clínica, de laboratorio e histológica y en la coordinación estrecha entre nefrología y gastroenterología, favorece decisiones individualizadas, evita retiros injustificados de tratamientos eficaces y contribuye a mejorar los resultados renales y globales de los pacientes con EII.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang, Z., Xu, X., Dong, Y. & Zhang, Y. The pathological and outcome characteristics of renal lesions in Crohn's disease. *BMC Nephrol* 23, 1–11 (2022).

2. Loddo, I. & Romano, C. Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front Immunol* 6, 6–11 (2015).

3. Babickova, J. & Gardlik, R. Pathological and therapeutic interactions between bacteriophages, microbes and the host in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 21, 11321–11330 (2015).

4. Ng, S. C. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* 390, 2769–2778 (2017).

5. Danese, S. *et al.* Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 11, 7227–7236 (2005).

6. Annese, V. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi J Med Med Sci* 7, 66 (2019).

7. Larsen, S., Bendtzen, K. & Nielsen, O. L. E. H. Extraintestinal manifestations of infl ammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and management. 97–114 (2010).

8. van Bodegraven, A. A. & Peña, A. S. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 6, 201–212 (2003).

9. Oikonomou, K., Kapsoritakis, A., Eleftheriadis, T., Stefanidis, I. & Potamianos, S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 17, 1034–1045 (2011).

10. Mutalib, M. Renal involvement in paediatric inflammatory bowel disease. *Pediatric Nephrology* 36, 279–285 (2021).

11. Ambruzs, J. M. & Larsen, C. P. Renal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 44, 699–714 (2018).

12. Ambruzs, J. M., Walker, P. D. & Larsen, C. P. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 9, 265–270 (2014).

13. Vrus, J. & Jukić, N. B. Inflammatory Bowel Diseases in Renal Transplantat Recipients: A Case Series and Review of the Literature. *Prilozi* 43, 57–63 (2022).

14. Dincer, M. T. *et al.* Renal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study During the Biologic Era. *Medical Science Monitor* 28, 1–10 (2022).

15. Shield, D. E., Lytton, B., Weiss, R. M. & Schiff, M. Urologic complications of inflammatory bowel disease. *Journal of Urology* 115, 701–706 (1976).

16. Pardi, D. Renal and Urologic Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 93, 504–514 (1998).

17. Yandian, F. *et al.* Kidney Diseases Associated With Inflammatory Bowel Disease: Impact of Chronic Histologic Damage, Treatments, and Outcomes. *Kidney Int Rep* 9, 383–394 (2024).

18. Filiopoulos, V. *et al.* IgA nephropathy in association with Crohn's disease: A case report and brief review of the literature. *Ren Fail* 32, 523–527 (2010).

19. Pohjonen, J. *et al.* Inflammatory bowel disease in patients undergoing renal biopsies. *Clin Kidney J* 12, 645–651 (2019).

20. Waters, A. M., Zachos, M., Herzenberg, A. M., Harvey, E. & Rosenblum, N. D. Tubulointerstitial nephritis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 4, 693–697 (2008).

21. Lok, K. H. *et al.* Fulminant ulcerative colitis associated with steroid-resistant minimal change disease and psoriasis: A case report. *World J Gastroenterol* 13, 4022–4024 (2007).

22. Fornaciari, G. *et al.* Nephrotic syndrome from 5-ASA for ulcerative colitis? Complicated by carcinoma of the colon and sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 24, 37–39 (1997).

23. Firwana, B. M. *et al.* Nephrotic syndrome after treatment of Crohn's disease with mesalamine: Case report and literature review. *Avicenna J Med* 02, 9–11 (2012).

24. Skhiri, H., Knebelmann, B., Martin-Lefevre, L. & Grunfeld, J. P. Nephrotic syndrome associated with inflammatory dowel disease treated by mesalazine [12]. *Nephron* 79, 236 (1998).

25. Novis, B. H., Korzets, Z., Chen, P. & Bernheim, J. Nephrotic syndrome after treatment with 5-aminosalicylic acid. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296, 1442 (1988).

26. Molnár, T., Farkas, K., Nagy, F., Iványi, B. & Wittmann, T. Sulfasalazine-induced nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 16, 552–553 (2010).

27. Fofi, C., Nicoletti, M. C. D., Onetti Muda, A. & Giulio, S. [Focal segmental glomerulosclerosis with IgA deposits in a patient with ulcerative colitis]. *G Ital Nefrol* 20, 641–644 (2003).

28. Ridder, R. M., Kreth, H. W., Kiss, E., Gröne, H. J. & Gordjani, N. Membranous nephropathy associated with familial chronic ulcerative colitis in a 12-year-old girl. *Pediatric Nephrology* 20, 1349–1351 (2005).

29. Casella, G. *et al.* A rare association between ulcerative colitis (UC), celiac disease (CD), membranous glomerulonephritis, leg venous thrombosis, and heterozygosity for factor V Leiden. *Journal of gastroenterology* vol. 37 761–762 Preprint at https://doi.org/10.1007/s005350200126 (2002).

30. Warling, O. *et al.* Overlap syndrome consisting of PSC-AIH with concomitant presence of a membranous glomerulonephritis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 20, 4811–4816 (2014).

31. Molina-Pérez, M., González-Reimers, E., Santolaria-Fernández, F., Maceira-Cruz, B. & Ravina-Cabrera, M. Rapidly progressive glomerulonephritis and inflammatory bowel disease. *Diseases of the colon and rectum* vol. 38 1006–1007 Preprint at https://doi.org/10.1007/BF02049742 (1995).

32. Wilcox, G. M., Aretz, H. T., Roy, M. A. & Roche, J. K. Glomerulonephritis associated with inflammatory bowel disease. Report of a patient with chronic ulcerative colitis, sclerosing cholangitis, and acute glomerulonephritis. *Gastroenterology* 98, 786–791 (1990).

33. Marques Da Costa, P., Correia, L. & Correia, L. A. The Complexity of Renal Involvment in IBD - C3 Glomerulopathy in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 24, e4–e5 (2018).

34. Ko, J. L. *et al.* Concomitant aseptic subcutaneous abscess and immunoglobulin M nephropathy - Rare extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 51, 401–405 (2006).

35. Shaer, A. J., Stewart, L. R., Cheek, D. E., Hurray, D. & Self, S. E. Selected Features of Patients With Glomerulonephritis Associated With IBD. 41, 1097–1109 (2003).

36. Plaisier, E. *et al.* Anti-glomerular basement membrane nephritis and bullous pemphigoid caused by distinct anti-α3(IV)NC1 and anti-BP180 antibodies in a patient with Crohn's disease. *American Journal of Kidney Diseases* 40, 649–654 (2002).

37. Hibbs, A. M., Bznik-Cizman, B., Guttenberg, M., Goldberg, B. & Meyers, K. Ulcerative colitis in a renal transplant patient with previous goodpasture disease. *Pediatric Nephrology* 16, 543–546 (2001).

38. Nakamura, T., Suzuki, Y. & Koide, H. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with antiglomerular basement membrane glomerulonephritis and active ulcerative colitis. *American Journal of the Medical Sciences* 325, 296–298 (2003).

39. Presti, M. E., Neuschwander-Tetri, B. A., Vogler, C. A., Janney, C. G. & Roche, J. K. Sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and glomerulonephritis: a case report of a rare triad. *Dig Dis Sci* 42, 813–816 (1997).

40. Children, S. & Road, S. Proliferative glomerulonephritis associated with Crohn ' s disease Algorithm for modified alkaline diuresis in salicylate poisoning. *Br Med J* 289, 1039–1040 (1984).

41. Hellwege, H. H., Bläker, F. & Gebbers, J. O. [Hypocomplementemic membranoproliferative glomerulonephritis in a child with ulcerative colitis (author's transl)]. *Monatsschr Kinderheilkd* 124, 706–711 (1976).

42. Moayyedi, P., Fletcher, S., Harnden, P., Axon, A. T. R. & Brownjohn, A. Mesangiocapillary glomerulonephritis associated with ulcerative colitis: Case reports of two patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 10, 1923–1924 (1995).

43. Peeters, A. J., Van Den Wall Bake, A. W. L., Daha, M. R. & Breedveld, F. C. Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis associated with cutaneous vasculitis, glomerulonephritis, and circulating IgA immune complexes. *Ann Rheum Dis* 49, 638–640 (1990).

44. Gisbert, J. P., González-Lama, Y. & Maté, J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 13, 629–638 (2007).

45. De Broe, M. E., Stolear, J. C., Nouwen, E. J. & Elseviers, M. M. 5-Aminosalicylic acid (5-ASA) and chronic tubulointerstitial nephritis in patients with chronic inflammatory bowel disease: Is there a link? *Nephrology Dialysis Transplantation* 12, 1839–1841 (1997).

46. Corrigan, G. & Stevens, P. E. Review article: Interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 14, 1–6 (2000).

47. Fraser, J. S., Muller, A. F., Smith, D. J., Newman, D. J. & Lamb, E. J. Renal tubular injury is present in acute inflammatory bowel disease prior to the introduction of drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 15, 1131–1137 (2001).

48. Margetts, P. J., Churchill, D. N. & Alexopoulou, I. Interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease treated with mesalamine. *J Clin Gastroenterol* 32, 176–178 (2001).

49. Arend, L. J. & Springate, J. E. Interstitial nephritis from mesalazine: Case report and literature review. *Pediatric Nephrology* 19, 550–553 (2004).

50. Adiga, A. & Goldfarb, D. S. The Association of Mesalamine With Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 27, 72–76 (2020).

51. Gisbert, J. P. *et al.* Effect of 5-aminosalicylates on renal function in patients with inflammatory bowel disease: 4-Year follow-up study. *Gastroenterol Hepatol* 31, 477–484 (2008).

52. Moss, J. G., Parry, C. M., Holt, R. C. L. & McWilliam, S. J. 5-ASA induced interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Med Res* 27, 1–9 (2022).

53. Izzedine, H. *et al.* Primary chronic interstitial nephritis in crohn's disease. *Gastroenterology* 123, 1436–1440 (2002).

54. Angeletti, A. *et al.* Different renal manifestations associated with very early onset pediatric inflammatory bowel disease: case report and review of literature. *BMC Nephrol* 22, 2–7 (2021).

55. Corica, D. & Romano, C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 10, 1–10 (2015).

56. Herrlinger, K. R. *et al.* Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use. *Aliment Pharmacol Ther* 15, 363–369 (2001).

57. Timmermans, S. A. M. E. G. *et al.* Granulomatous interstitial nephritis and Crohn's disease. *Clin Kidney J* 9, 556–559 (2016).

58. Semjén, D. *et al.* Renal involvement in Crohn's disease: Granulomatous inflammation in the form of mass lesion. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23, 1267–1269 (2011).

59. Joyce, E., Glasner, P., Ranganathan, S. & Swiatecka-Urban, A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatric Nephrology* 32, 577–587 (2017).

60. Akiyama, M. *et al.* Crohn's disease may promote inflammation in IgA nephropathy: a case–control study of patients undergoing kidney biopsy. *Virchows Archiv* 481, 553–563 (2022).

61. Thuluvath, P. J., Ninkovic, M., Calam, J. & Anderson, M. Mesalazine induced interstitial nephritis. *Gut* 35, 1493–1496 (1994).

62. González, E. *et al.* Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 73, 940–946 (2008).

63. Vasanth, P., Parmley, M., Torrealba, J. & Hamdi, T. Interstitial Nephritis in a Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Case Rep Nephrol* 2016, 1–3 (2016).

64. Preddie, D. C. *et al.* Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 1, 718–722 (2006).

65. Praga, M. & González, E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 77, 956–961 (2012).

66. Kiryluk, K. *et al.* Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet* 46, 1187–1196 (2014).

67. Singh, A. K. B., Jeyaruban, A. S., Wilson, G. J. & Ranganathan, D. Adalimumab-induced IgA nephropathy. *BMJ Case Rep* 12, 1–4 (2019).

68. Bruzzese, V. *et al.* IgA nephropathy onset in a Crohn's disease patient treated with Adalimumab. *Minerva gastroenterologica e dietologica* vol. 62 223–224 Preprint at (2016).

69. Ueno, Y. *et al.* Infliximab treatment for Crohn's disease in a patient with IgA nephropathy. *Clin J Gastroenterol* 2, 380–383 (2009).

70. H.M., J. *et al.* Renal involvement in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Korean J Pediatr* 61, 327–331 (2018).

71. Sequeira, C. *et al.* Henoch-Sch◆nlein purpura masquerading as Crohn◆s disease flare. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (2022) doi:10.17235/reed.2022.9414/2022.

72. Greenstein, A. J. *et al.* Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine* 71, 261–270 (1992).

73. Wester, A. L., Vatn, M. H. & Fausa, O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: A study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 7, 295–300 (2001).

74. Cuquerella, J. T. *et al.* Amyloidosis in inflammatory bowel disease: A systematic review of epidemiology, clinical features, and treatment. *J Crohns Colitis* 10, 1245–1253 (2016).

75. Motamed, F. *et al.* Systemic amyloidosis in a teenage boy with inflammatory bowel disease. *Acta Med Iran* 55, 265–267 (2017).