

NEFROPATII TUBULO-INTERSTITIALE

TERMINOLOGIE - CLASIFICARI

Afectiuni inflamatorii de etiologie diversa ale zonei tubulo-interstitiale renale

- **NTI primare** – inflamatie limitata la compartimentul tubulo-interstitial fara leziuni glomerulare sau vasculare semnificative
- **NTI secundare** – inflamatie TI asociata GN, bolilor sistemice sau vasculitelor
- **NTI idiopatice** – NTI primare de etiologie neprecizata

Clinic

- **NTI acute**
 - Prin mecanism toxic – Necroza tubulara acuta (NTA)
 - Prin alte mecanisme - Infectioase, imune, - NTIA propriu zis
- **NTI Cronice**

NTIA

ETIOLOGIE

CAUZE	EXEMPLE
MEDICAMENTE	
Antibiotice	Betalactamine, Ciprofloxacin, Ethambutol, Isoniazida, Indinavir, Macrolide, Minociclina, Rifampicina, Tetracicline
Anticonvulsivante	Carbamazepin, Fenobarbital, Fenitoin, Valproat
Diuretice	Bumetanid, Furosemid, Tiazide, Triamteren
AINS	Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen,
Alte	Alopurinol, Acid aristolochic, Captopril, Cimetidin, Ranitidin, PPI, Interferon alfa,
TULBURARI METABOLICE	
Hiperoxalurie	Intoxicatia cu etilen glicol
Hiperuricozurie	Sindrom de liza tumorală
INFECTII ALE PARENCHIMULUI RENAL	
Bacteriene	Uropatogeni, Brucella sp, Corynebacterium diphtheriae, Legionella sp, Leptospira sp, Mycobacterium sp, Mycoplasma sp, Rickettsia sp, Salmonella sp, Staphylococci, Streptococci, Treponema pallidum, Yersinia sp
Fungi	Candida
Paraziti	Toxoplasma Gondi
Virale	Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Hantavirus, Hepatitis C virus, HIV, Urlian, Polyomavirus
ALTE CONDITII	
Idiopatice cu sau fara uveita	
Imunitare	Cryoglobulinemie, Granulomatoza cu polyangeita (inainte Wegener), Nefropatia IgA, Rejet de TR, Sarcoidoza, Sjögren, LES
Neoplazii	Limfom, Mielom

CARACTERISTICI

95% din cazuri generate de infectii si reactii imun-alergice postmedicamentoase

Forme clinice

- **Leziune acuta de rinichi** (LAR) (IRA)
- **Boala cronica de rinichi** (BCR)– cazuri severe, terapii intarziate, continuarea administrarii agentului cauzal

Debut

- 1 zi de la readministrarea – Rifampicina
- 3-5 zile – uzual
- Pana la 18 luni - AINS

Clinic

- **Debut insidios fara semne caracteristice pana la instalarea semnelor de LAR (IRA). Frecvent : nicturie, poliurie**
- **Dureri articulare, febra, eruptie urticariana, dureri abdominale, scadere ponderala, LAR - mai ales in cele postmedicamentoase**
 - **Triada simptomatica febra, eruptie, eozinofilie < 10% din NTIA postmedicamentoase**

Laborator

- **LAR** - retentie azotata instalata acut
- **Sediment urinar activ** - leucociturie, hematurie, cilindri leucocitari
- **Eozinofilie**
- **Eozinofilurie** – valoare predictiva pozitiva de 50%
- **Absenta bacteriuriei** (in NTIA medicamentoase)
- **Proteinurie minima** (uzual $< 1\text{g/zi}$ – de tip tubular) cu exceptia NTIA prin AINS care pot prezenta sindrom nefrotic prin Gn cu LM
- **Semne de disfunctie tubulara:**
 - Hipopotasemie – scaderea reabsorbtiei tubulare
 - Acidoza tubulara - bicarbonaturie

Imagistica

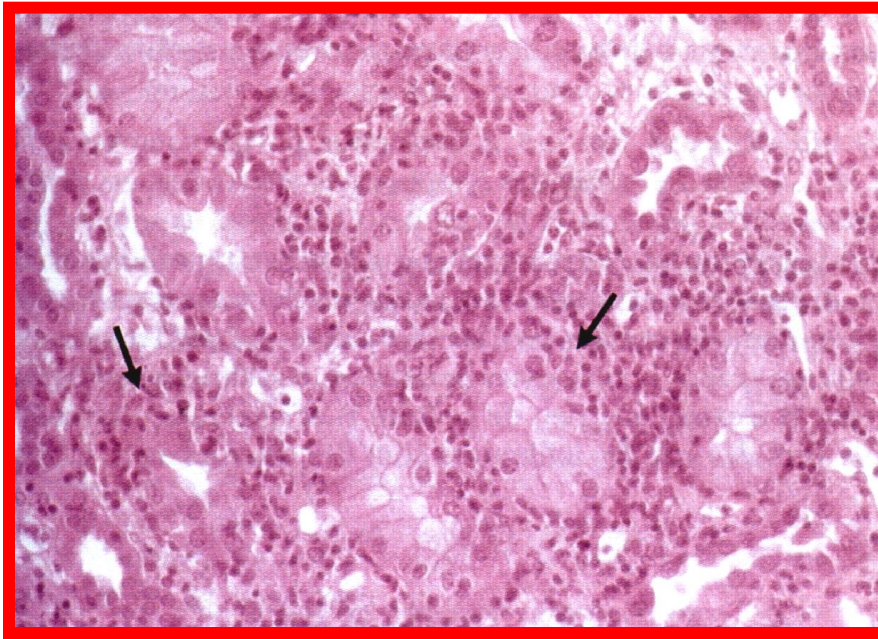
- **ECO**
 - **Rinichi crescuti in dimensiune si ecogenitate datorita edemului si infiltratului inflamator**
- **Nefrograma izotopica (Ga 67 sau Leucocite marcate)**
 - **In ATIN – preluare masiva a radioizotopului**
 - **In NTA – rezultate negative**

PBR indicatii

- **Diagnostic incert**
- **Leziune renala progresiva**
- **Fara ameliorare dupa oprirea consumului de medicament**
- **In ATIN dupa medicamente in care se ia in considerare corticoterapia**

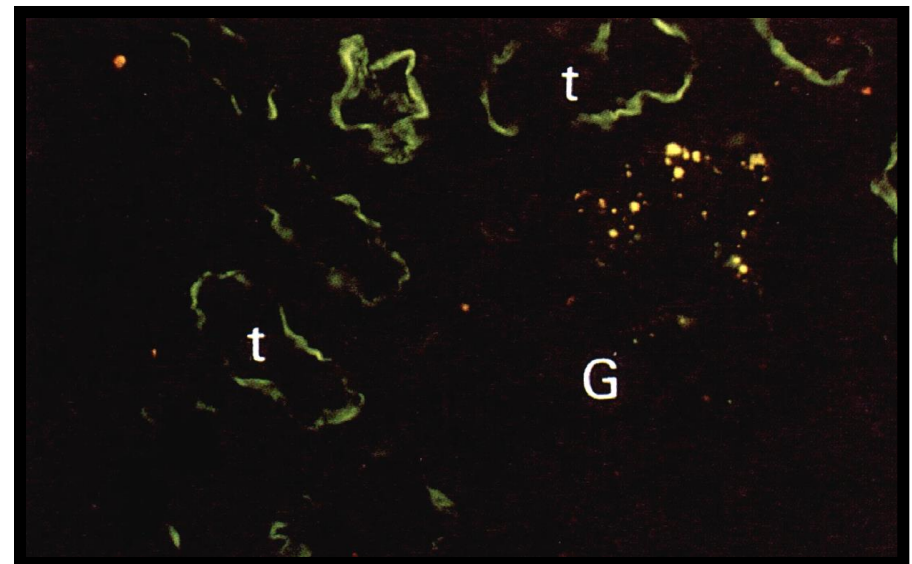
Morfopatologie

- Glomeruli normali
- Edem interstitial + infiltrat cu LP si eozinofile si putine neutrofile
- In formele severe
- Celulele inflamatorii invadeaza spatiul subepitelial tubular
- Reactie granulomatoasa (metecilina, sulfonamide, micobacterii, fungi
- Granuloame necazeificante – sarcoidoza



**Infiltrat interstitial
cu mononucleare
sau eozinofile si
leziuni de tubulita**

**Depozite liniare de
IgG pe MBT**



Diagnostic pozitiv

- Factori de risc – relatie temporala cu consumul unui medicament potential cauzal
- Semne clinice tipice: febra, eruptie, eozinofilie
- Sediment urinar activ
- Semne de afectare tubulara – proteinurie < 1g/zi (exceptie AINS - >3,5g/zi), acidoza tubulara, sindrom Fanconi
- +/- LAR (retentie azotata in crestere)
- Imagistica in vederea diferentierii ATIN de NTA
- PBR – la necesitate

Prognostic

Postmedicamentos

- Functie recuperata la 6-8 sapt dupa incetarea administrarii
- Recuperare incompleta (relativ frecvent) cu mentinerea unei reduceri a RFG

Prognostic semnificati mai rezervat dupa AINS

Criterii de leziune ireversibila

- Infiltrat inflamator difuz (nu focal)
- Fibroza interstitiala semnificativa
- Raspuns intarziat la Prednison
- Retentia azotata persista > 3 saptamani

Tratament

Opreste administrarea medicamentului

Tratament etiologic al infectiei

Corticoterapie – Prednison 1mg/kg/zi - 4-6 saptamani

- **Se indica numai in urma PBR**
- **Efecte favorabile daca tratamentul este initiat < 2 saptamani de la oprirea consumului**

NTIA LA RIFAMPICINA

Poate sa apara la persoane care in cursul vietii urmeaza terapie repetata cu Rifampicina

- **Debut** – brutal, la ore de la ingestia Rifampicinei
- **Manifestari extrarenale**: febra, frison, artralгии, mialгии, greturi, varsaturi, diaree, eruptie cutanata
- **Manifestari renale** : hematurie microscopica sau macroscopica, proteinurie, cilindrurie, LAR
- Leziuni NTIA +/- necroza tubulara acuta +/- GN proliferativa moderata +/- necroza corticala bilaterala

Tratament

- oprirea administrarii
- corticoterapie de scurta durata
- HD in caz de LAR

NTIA LA BETALACTAMINE

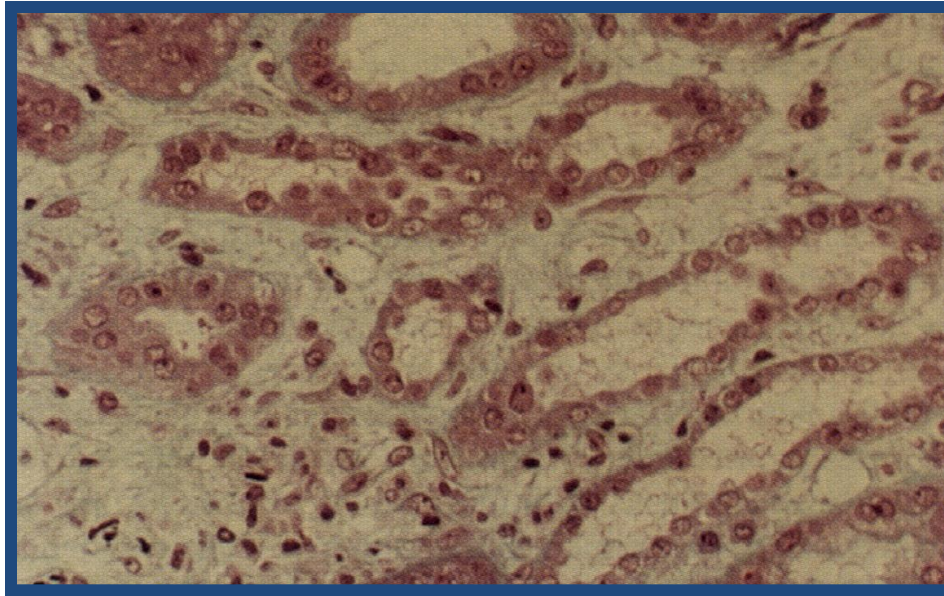
- **Debut - dupa 3-10 zile de tratament cu: febra, artralгии, eruptii cutanate**
- **Semne renale: hematurie micro sau macroscopica, leucociturie sterila +/- eozinofilurie, LAR**
- **Modificari imunitare: anticorpi anti MBT, eozinofilie**
- **Evolutie: in general favorabila odata cu intreruperea administrarii drogului**

NTIA LA AINS

- Bolnavii au in general varsta > 60 ani
- Debutul bolii se instaleaza in cursul unei terapii prelungite cu AINS (luni de la debutul administrarii)
- Leziunie de NTIA se asociaza cu modificari de GNLM
- Clinic:
 - proteinurie uneori nefrotica, + / - edeme
 - + / - hematurie microscopica, leucociturie masiva
 - uroculturi sterile
 - retentie azotata
- Sunt absente: eruptia, durerile articulare, eozinofilia
- Intreruperea terapiei duce la disparitia IRA si a proteinuriei in 1 – 2 luni
- Reluarea terapiei cu AINS duce la reaparitia simptomelor

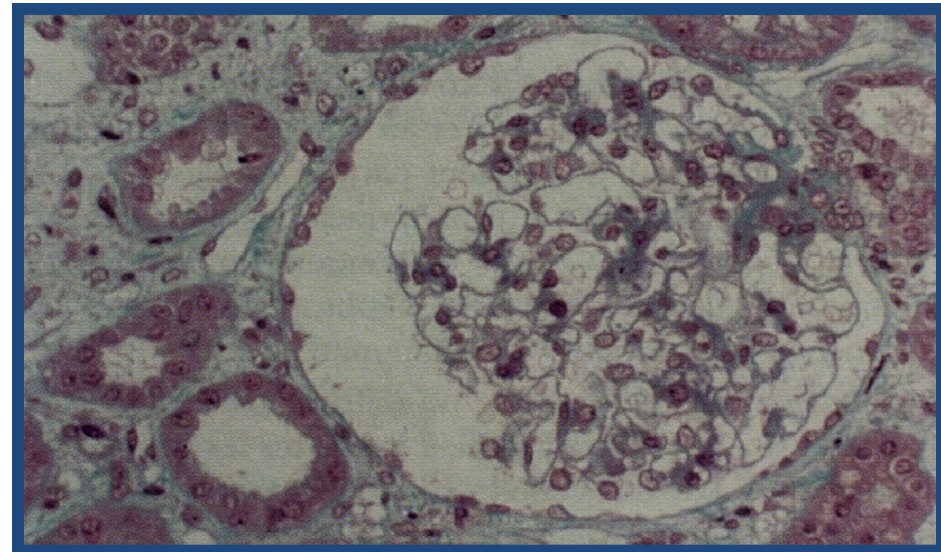
ANATOMIE PATOLOGICA

Acid tiaprofenic



**Edem interstitial cu
infiltrat LP in focare si
necroza tubulara in focar**

**Glomeruli optic
normali (GNLM)
(cu modificari
corespunzatoare in
ME)**



NTIC

CARACTERISTICI COMUNE

- **Proces inflamator si fibrozant tubulointerstitial cronic insotit de atrofii tubulare datorat unor stimuli multipli , foarte variati, cronici sau repetitivi,**
- **Evolutie clinica insidioasa fara semne caracteristice. De cele mai multe ori semnele clinice apar odata cu instalarea insuficientei renale**
- **Asociat relativ frecvent cu scleroza glomerulara**
- **Imagistic evolueaza cu rinichi mici bilateral, inegali**
- **Evolutie spre insuficienta renala cronica**

ETIOLOGIE

Droguri	Analgezice	Acetaminophen, Aspirin
	AINS	COX and COX-2 inhibitors
	Inhibitori de nucleozide	Cidofovir, Tenofovir, Adefovir
	Inhibitori de calcineurina	Cyclosporine, Tacrolimus
	Chemoterapie	Cisplatin, Ifosfamide, Nitrosourea, Methotrexate
	Alte	Litium, Aristolochic acid
Infectii	Bacterial pyelonephritis, Leptospirosis, Hantavirus, HIV, Epstein-Barr virus, Tuberculosis	
Boli imunitare	Sarcoidosis, Sjögren syndrome, SLE, Transplanted kidney Cryoglobulinemia, Amyloidosis	
Metale grele	Lead, Cadmium, Mercury	
Tulburari metabolice	Hyperuricemia/hyperuricosuria, Hypercalcemia/hypercalciuria Hyperoxaluria, Hypokaliemia, Methylmalonicacidemia	
Boli hematologice	Multiple myeloma, Lymphoproliferative disorders, Light-chain disease, Sickle-cell disease	
Tulburari genetice	Cystinosis, Dent disease, Adenine phosphoribosyl transferase deficiency, Autosomal dominant hypoparathyroidism, Karyomegalic interstitial nephropathy, Alport syndrome, Medullary cystic disease, Mitochondrial mutations, Polycystic kidney disease	
Obstructii	Tumors, Stones, Outlet obstruction, Vesicoureteral reflux	
Diverse	Balkan endemic nephropathy, Radiation nephritis	
Idiopathic		

- **Imuni,**
- **Biomecanici**
- **Chimici**

FACTORI DECLANSATORI

- **Glomerularimerulari,**
- **Vasculari**
- **Tubulari**

Activare CET si CEV

Activarea NF- κ B
Eliberarea de PAI-1, IL-1, IL-6,
MCP1/CCL2, RANTES/CCL5, TNF α

- **Infiltrarea compartimentului TI cu celule dendritice, limfocite, macrofage si celule mastocitare**
- **Transdiferentiere Epit -Mez si End-Mez**

Depunere in exces de:

- **Matrice extracelulara: collagen I, III, V, VII, XV, fibronectina**
- **Componente normale MBT: collagen IV and laminina**
- **Sinteza de novo de proteine: tenascin, fibronectin isoforms, laminin chains, SPARC, thrombospondin, decorin si biglycan**

**Alterarea activitatii
colagenazelor renale**

**Colaps al
parenchimului renal**

TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS, “THE ROUTE 66” OF CKD



- **Excess deposition of** extra cell matrix components collagen I, III, V, VII, XV, fibronectin; normal components of TBM collagen IV and laminin; **de novo synthesized proteins -** tenascin, fibronectin isoforms, laminin chains, SPARC, thrombospondin, decorin and biglycan
- **Alteration of renal collagenase activity**
- **Collapse of the kidney parenchyma**

Infiltration of the TI comp by dendritic cells, lymphocytes, macrophages, mast cells

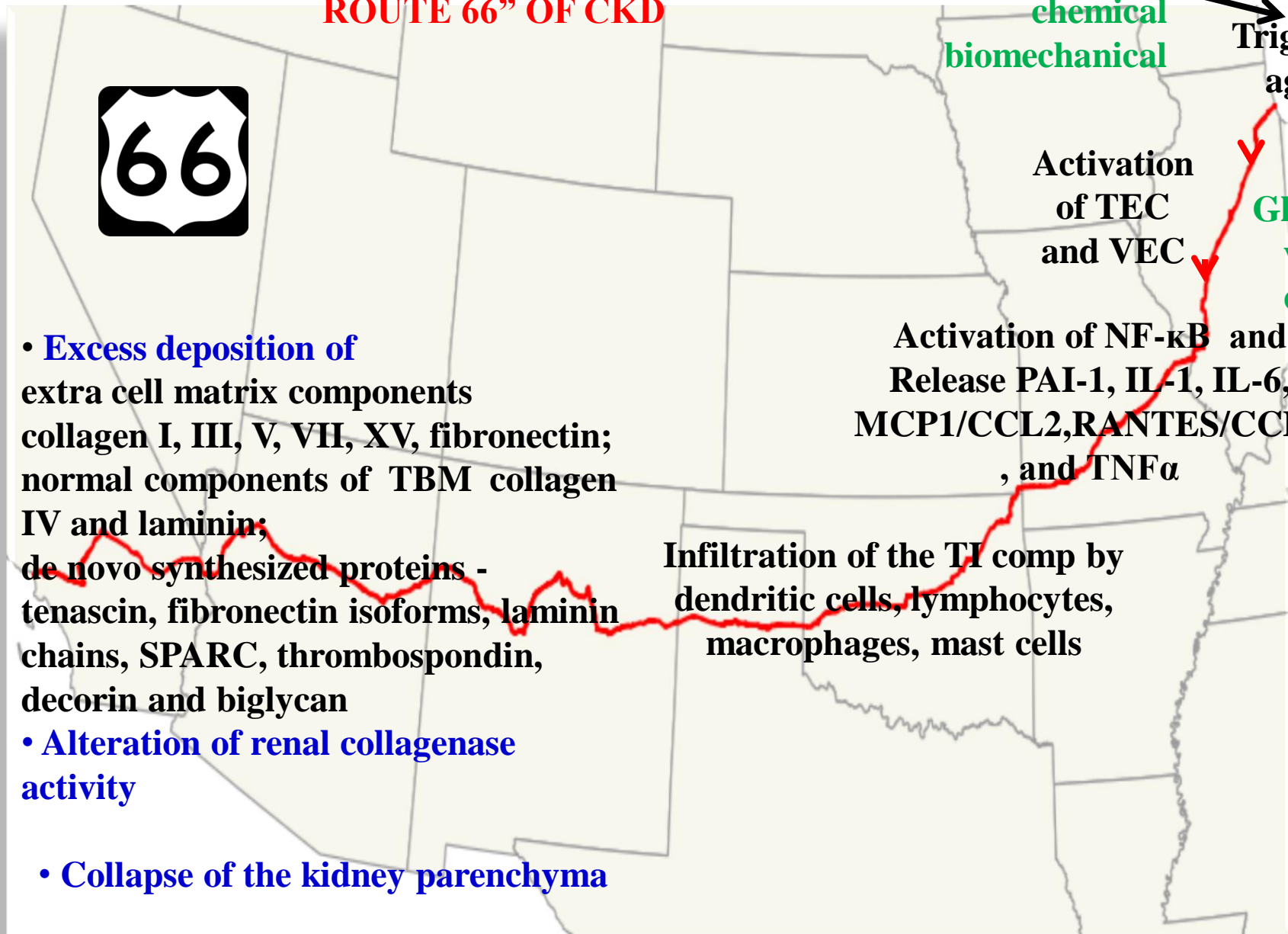
Activation of NF- κ B and Release PAI-1, IL-1, IL-6, MCP1/CCL2, RANTES/CCL5, and TNF α

Activation of TEC and VEC

**immune
chemical
biomechanical**

Triggering agents

**Glomerular
vascular
damage**

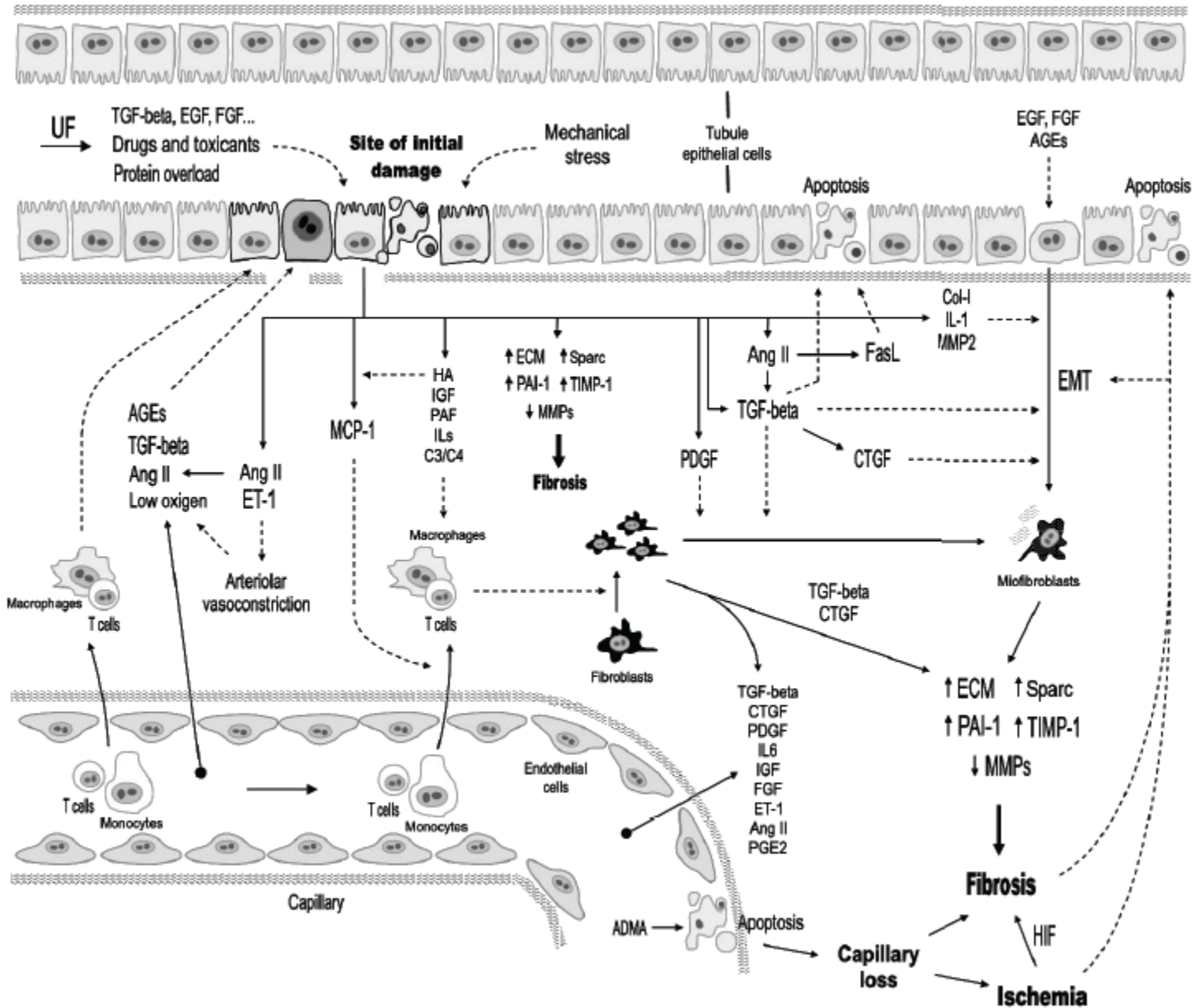


Same Route 66,... other symbols

Tub

Int

Cap.

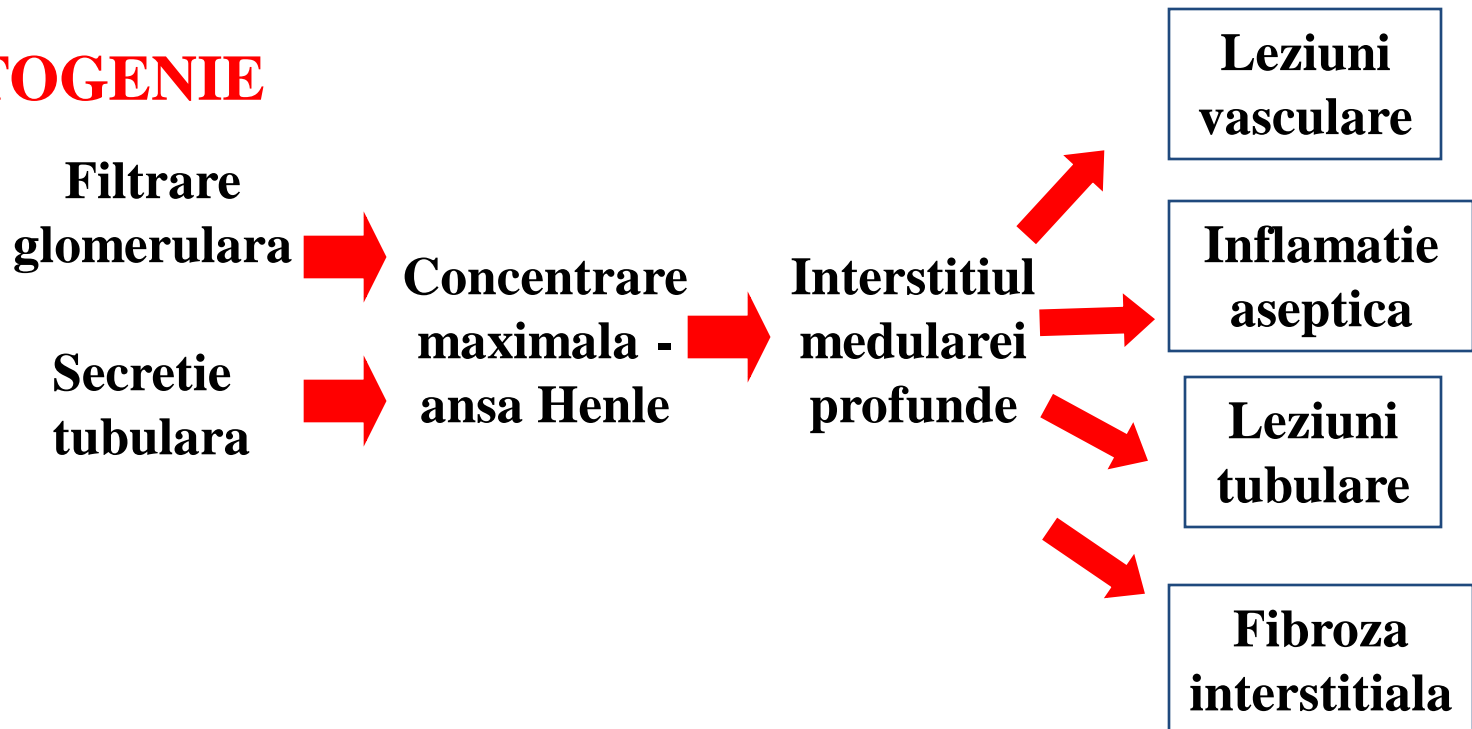


NEFROPATIA ANALGETICA

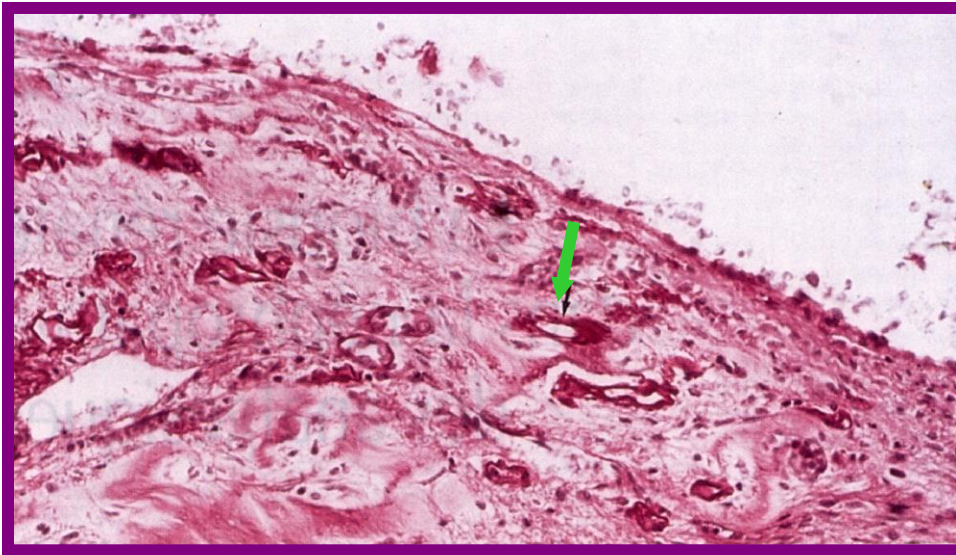
NTIC indusa de consumul cronic de analgezice

- **10-15% din bolnavii cu IRC tratati prin mijloace de epurare extrarenala in vest**

PATOGENIE

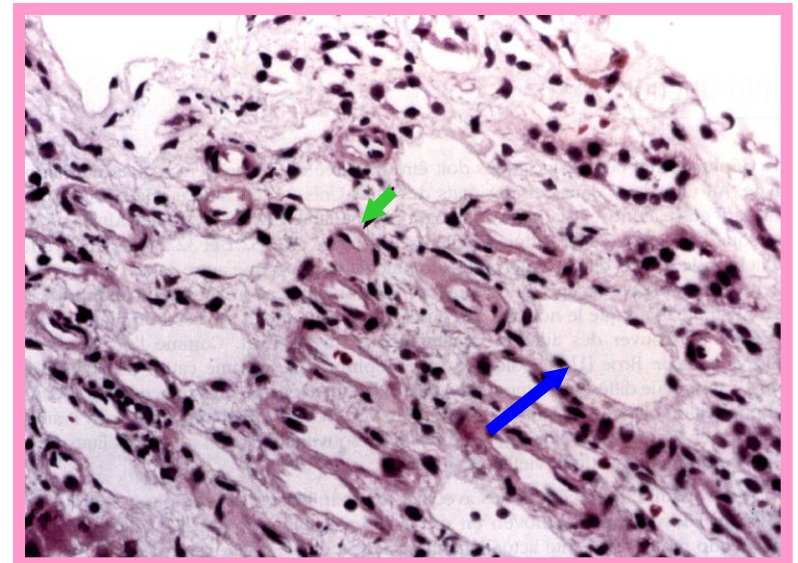


ANATOMIE PATOLOGICA



**Fibroze si scleroze
capilare din
medulara profunda**

**Atrofii tubulare,
infiltrat interstitial LP**



TABLOU CLINIC

- **Consum cronic de analgezice**
 - 1g fenacetina/zi 1-3 ani
 - ingestie totala de 2000g fenacetina
 - amestec de 2-3 analgezice cu un factor ce determina dependenta (cofeina, codeina)
- **Debut insidios:**
 - astenie, cefalee, insomnie
 - infectie urinara
 - necroza papilara
 - descoperirea unei IRC la un control de rutina
- **Manifestari extrarenale**
 - Anemie normocroma, methemoglobinemie
 - HTA
 - Gastrita eroziva, ulcere gastroduodenale

TABLOU BIOLOGIC

- **Modificari urinare minore: microhematurie, leucociturie**
- **Anemie normocroma**
- **Alterarea capacitatii de concentrare maximala**
 - **+ / - Retentie azotata**
 - **+ / - Proteinurie < 1g/24h**
 - **+ / - Infectie urinara**
 - **+ / - Hematurie macroscopica + dureri lombare + febra = necroza papilara**

MODIFICARI PARACLINICE

ECO, Radiologie, CT :

- **rinichi mici, bilateral, egali, suprafata regulata**
- **Calcificari inelare sau liniare in medulara profunda (necroze papilare calcificate)**

COMPLICATII

- **Necroza papilara**
- **Infectia urinara – PNC, PNA**
- **Nefrocalcinoza**
- **HTA severa (foarte rar)**
- **Anemie severa**
- **Acidoza tubulara distala**
- **IRC**

PROGNOSTIC

- **Favorabil in cazul intreruperii consumului de analgezice**

TRATAMENT

- **Intreruperea consumului de analgezice**
- **Tratamentul complicatiilor**
 - **infectia urinara**
 - **tratamentul conservator al BCR**
 - **tratamentul anemiei**

NEFROPATIA ENDEMICA BALCANICA

- **Nefropatie tubulo-interstitiala cronica de etiologie neprecizata care apare endemic in anumite sate de pe malul Dunarii si a afluentilor in: fosta Jugoslavie, Bulgaria, Romania**
- **In Romania : sate definite ca si endemice: Erghevita, Bistrita, Ghelmingioaia, Fantana Domneasca, Corcova , etc**

MECANISME PATOGENICE

- **Factori toxici (toxine necunoscute, aflatoxine?) care actioneaza timp indelungat asupra unor persoane cu modificari genetice minore (unele leziuni cromozomiale?) si care din aceasta cauza nu posedea mijloacele de detoxifiere pe care celelalte persoane le posedea in mod normal ???**

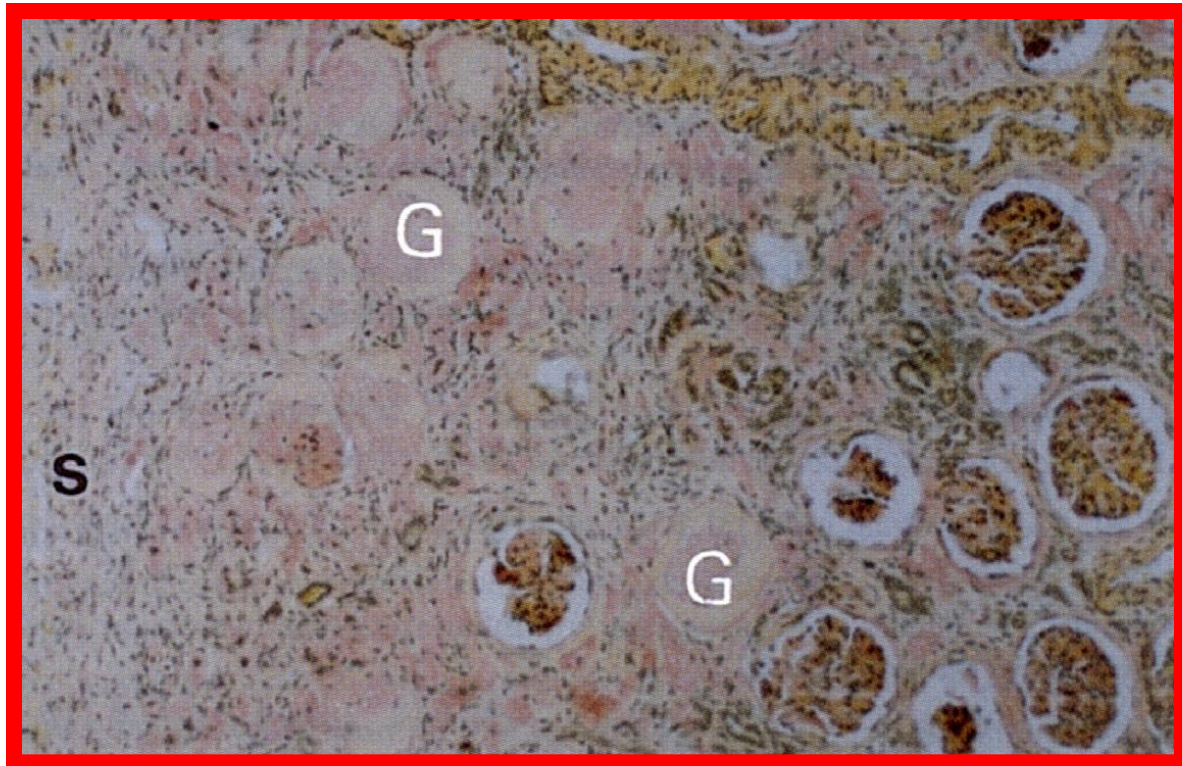
DIAGNOSTIC (+), CARACTERE PARTICULARE

- **Bolnavii provin din sate definite endemice sau au locuit timp indelungat in aceste sate**
- **In satul endemic nu toate familiile contacteaza boala**
- **In familiile care contacteaza boala mai multe persoane se imbolnavesc**
- **Dupa varsta de 45 - 50 de ani in aceste familii incidenta tumorilor de uroteliu este foarte frecventa**

- **Debutul bolii este insidios: astenie, cefalee, scadere ponderala. Frecvent depistarea se face in faza de IRC.**
- **anemie moderata**
- **proteinurie nesemnificativa**
- **Perioada de stare: IRC bine tolerat, fara edeme + HTA (25% din cazuri)**
- **Laborator:**
 - **Anemie normocroma**
 - **Proteinurie < 1g/24h**
 - **$\beta 2$ microglobulinurie crescuta**
 - **scaderea capacitatii de concentrare, scaderea filtrarii glomerulare**
 - **retentie azotata**
 - **hematurie in caz de tumori de uroteliu**
- **Paraclinic : rinichi foarte mici bilateral cu suprafata neteda**

ANATOMIE PATOLOGICA

- atrofii tubulare
- infiltrat interstitial LP
- fibroza interstitiala
- scleroze si hialinoze glomerulare



DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

- **GNC**
- **Alte NTIC : PNC, nefropatia analgetica, nefrocalcinoza
nefropatia urica**

EVOLUTIE

- **Lent progresiva spre uremie**

TRATAMENT

- **Tratamentul nespecific al IRC**

PROFILAXIE

??????????

NT TOXICE

DEFINITIE

Ansamblu de tulburari renale datorate expunerii directe sau indirecte a rinichilor la agenti chimici exogeni, agenti fizici sau de mediu

AGENTI NEFROTOXICI

- **METALE GRELE:** Hg, Cd, Au, Cu, As, Bi, U
- **ANTIBIOTICE SI CHIMIOTERAPICE**
- **SOLVENTI ORGANICI:** etilenglicol, metanol, T.Cl.C,
- **SUBSTANTE DE CONTRAST IODATE**
- **INDUCTORI DE COMPLEXE IMUNE:** penicilamina, sauri de Au, captopril, levamisol
- **PESTICIDE SI IERBICIDE:** dioxin, cianid, organoclorurate
- **CIUPERCI SI AGENTI BIOLOGICI:** amanita falloides, intepaturi de insecte, veninuri de serpi, paianjeni, aflatoxine
- **INDUCTORI DE METHEMOGLOBINA:** nitriti, nitrati, fenacetina, anestezice locale, fenoli, crezoli etc.

FACTORI PREDISPOZANTI

- **Rinichii – 20% din debitul cardiac – 90% distribuit cortical**
- **Procesele de transport tubular favorizeaza concentrarea toxicelor**
- **Suprafata mare a filtrului glomerular care permite depunere de ATG sau CIC**
- **Mediul acid din TCD favorizeaza precipitarea unor substante**

FACTORI FAVORIZANTI AI NEFROTOXICITATII

- **Doze mari de nefrotoxice**
- **Deshidratarea**
- **Acidoza**
- **Tulburarile HE – hipo K – favorizeaza toxicitatea aminoglic.**
- **Asocieri de nefrotoxice**
- **Prezenta IR**
- **Prezenta unei proteinurii antecedente**
- **Prezenta DZ**
- **Susceptibilitate individuala**
- **Predispozitie genetica – HLA B8, HLA DRw3 pentru DPamina**

MECANISME LEZIONALE

• MECANISME LEZIONALE DIRECTE (CELULARE)

- **Lezare directa a membranelor celulare tubulare – ciclosporina**
- **Blocarea prin competitie a pompelor membranare de ioni (cefalosporine)**
- **Preluare si concentrare a medicamentului prin receptorii marginii in perie (Aminoglicozide)**
- **Blocarea unor enzime celulare (P450, oxidaze) si eliberare de radicali superoxizi- acetaminofen**
- **Interferarea fosforilarii oxidative – Hg, cisplatina, Aminoglicozide**
- **Scaderea sintezelor proteice prin inhibarea fosfolipazelor si acumularea de fosfolipide**

• MECANISME LEZIONALE INDIRECTE

- **Imun alergice:** haptene ce se cupleaza pe proteine tubulare renale si devin imunogene, mecanism reaginic (IgE), CIC,hipersensibilizare tip IV, citotoxicitate directa T

- **Metaboliti nefrotoxici** ce se acumuleaza in rinichi si genereaza leziuni toxice: alopurinol, metildopa, sulfonamide, azatioprina, cefalotina
- **Interferarea circulatiei si microcirculatiei renale:** AINS, IEC, ciupercile, colchicina, alcaloizii de secara cornuta, vasoconstrictoarele (darenalina, norad.)
- **Inductie de methemoglobina:** nitrati, nitriti, fenacetina , anestezice locale
- **Precipitarea directa a unor toxice:**
 - Exogene – substante de contrast iodate
 - Endogene
 - mioglobina (rabdomioliza) – amfetamine, fenilciclidina
 - Ac uric (nefropatie urica) – chimioterapicele
 - Ca – Vit D, lapte

MANIFESTARI CLINICE

- **IRA prin:**
 - **Necroza tubulara acuta**
 - **prerenal**
 - **de tip obstructiv tubular**
- **BCR prin nefropatie tubulara cronica**
- **Sindrom nefrotic prin leziuni glomerulare**
- **Hiperpotasemie**
- **Hiponatremie**
- **Diabet insipid nefrogen**
- **Altele: HTA, SHU**