

Nefritis Tubulo-Intersticial

Jihan Sleiman
Sección Nefrología - CEMIC

Caso Clínico

Femenina 38 años

- Ex TBQ
- Asma persistente con 3 internaciones por reagudización en los últimos 4 años.

Medicación habitual: - Seretide

- Tratamiento biológico en los últimos 2 meses

Ingresa derivada desde otro centro (Misiones) por IRA no oligúrica con creatinina 3mg/dl, astenia, adinamia, pérdida de peso (5kg/ último mes) y dolor epigástrico 7/10 acompañado de náuseas y fiebre de 39 -40° de una semana de evolución.

- **Hb 10,9gr%, Plaquetas 505000**, Hepatograma N, **Creatinina 2.8mg/dl**, urea 55mg/dl.
- Orina: Turbia, **Pu (+)**. **SPOT 400mg/dia.**
- Sedimento: **Leuco 10 -15/ c., hematíes 5-7 /c. Dismorfico 20%. FENA > 1**

Caso Clínico

- ***ESD > 120, PCR 20, FAN 1/80 moteado fino,***
Complemento N. FR (-). Proteinograma N.
ANCA negativo.
- HMC x 2 y UC negativos
- VEDA sin lesiones.
- TAC Torax /Abdomen/ Pelvis (contraste oral) sin hallazgos significativos
- Serologías virales y para Dengue negativas.

PREGUNTA

Indicaría una Biopsia renal en esta paciente?

Pregunta

Cual es su criterio para la Biopsia renal?

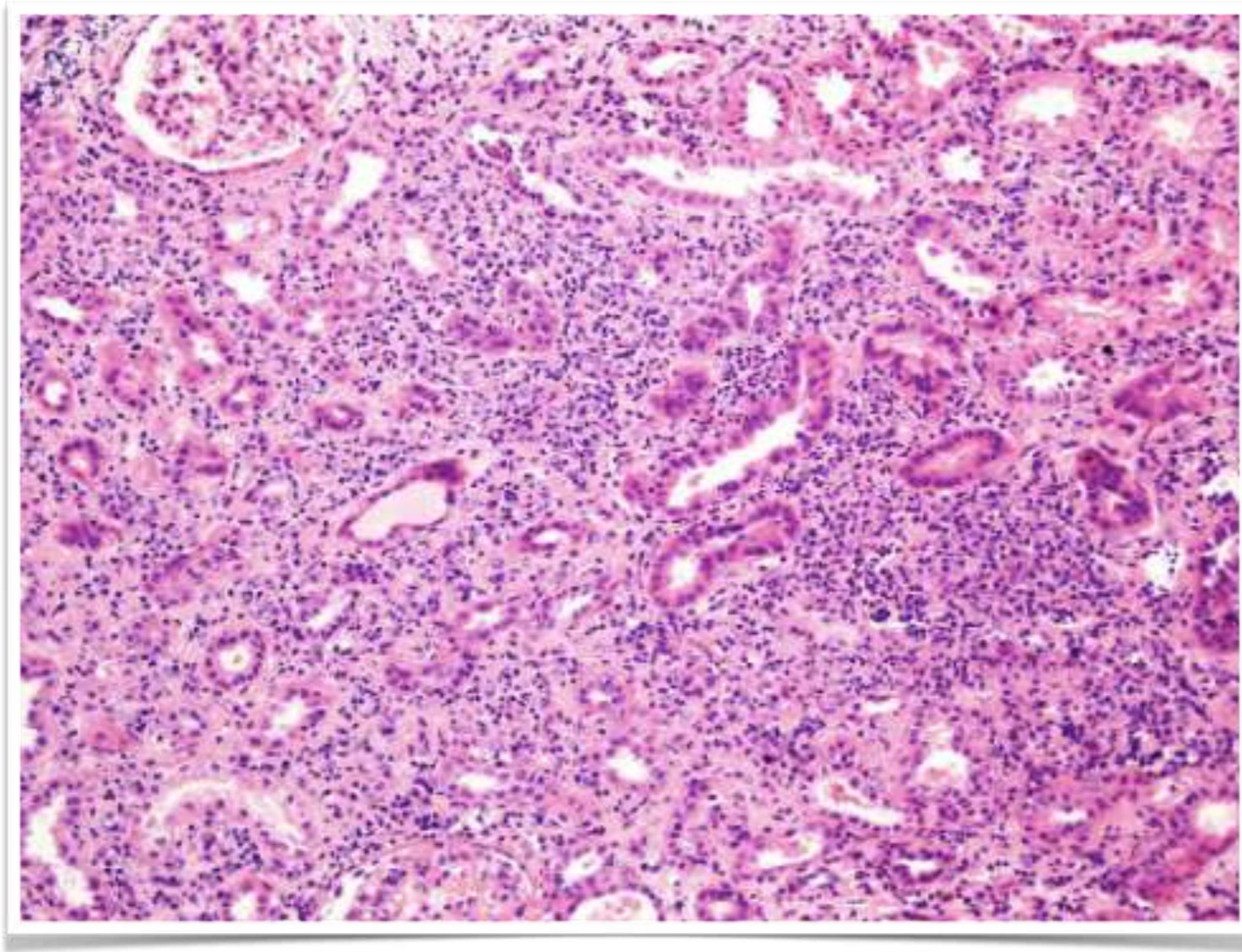
PREGUNTA

Dx presuntivo

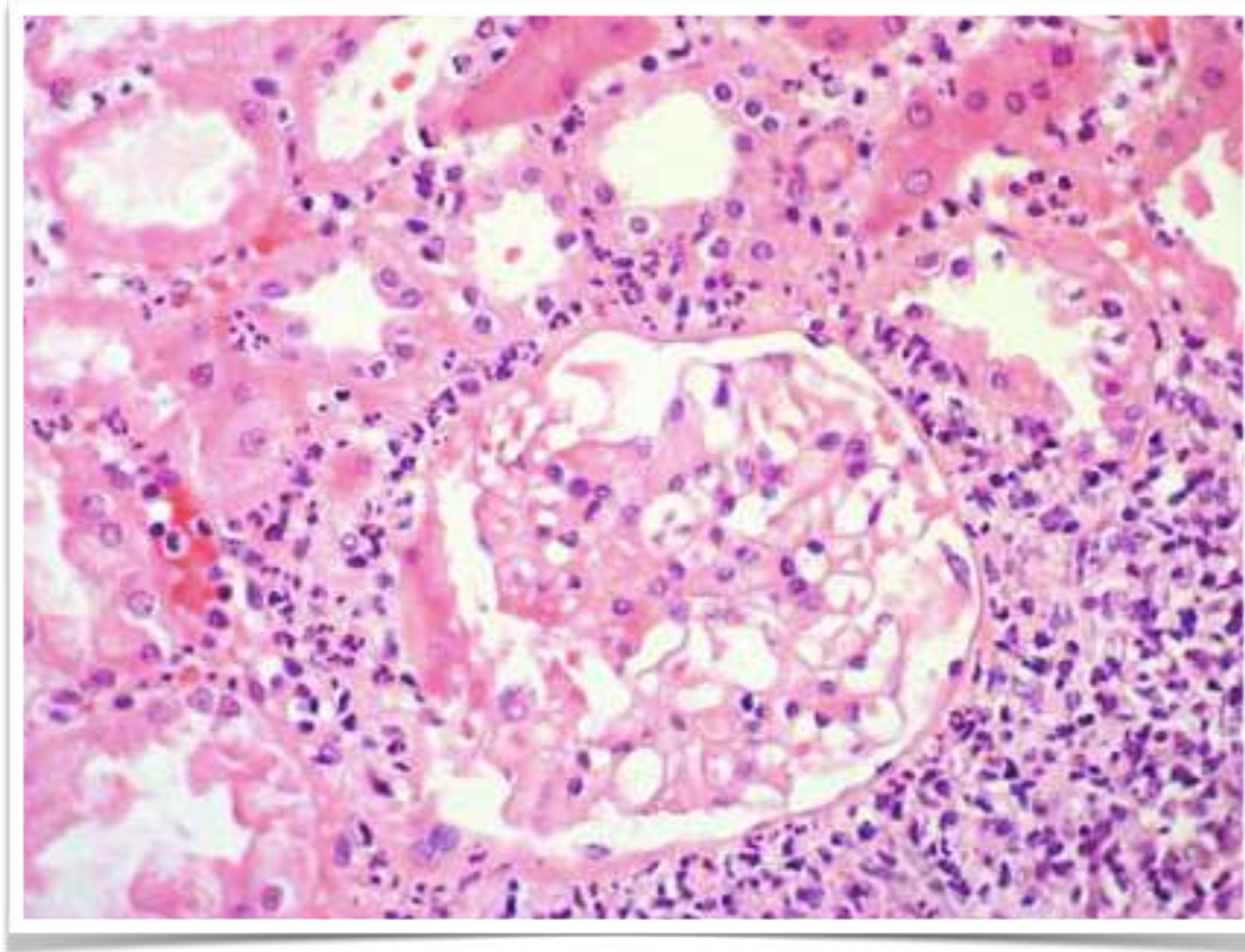
- LES
- Rapidamente evolutiva
- Pielonefritis
- NTI
- NTA
- LES + NTI

PBR

Caso Clínico



Caso Clínico



Causa de la NTI ??



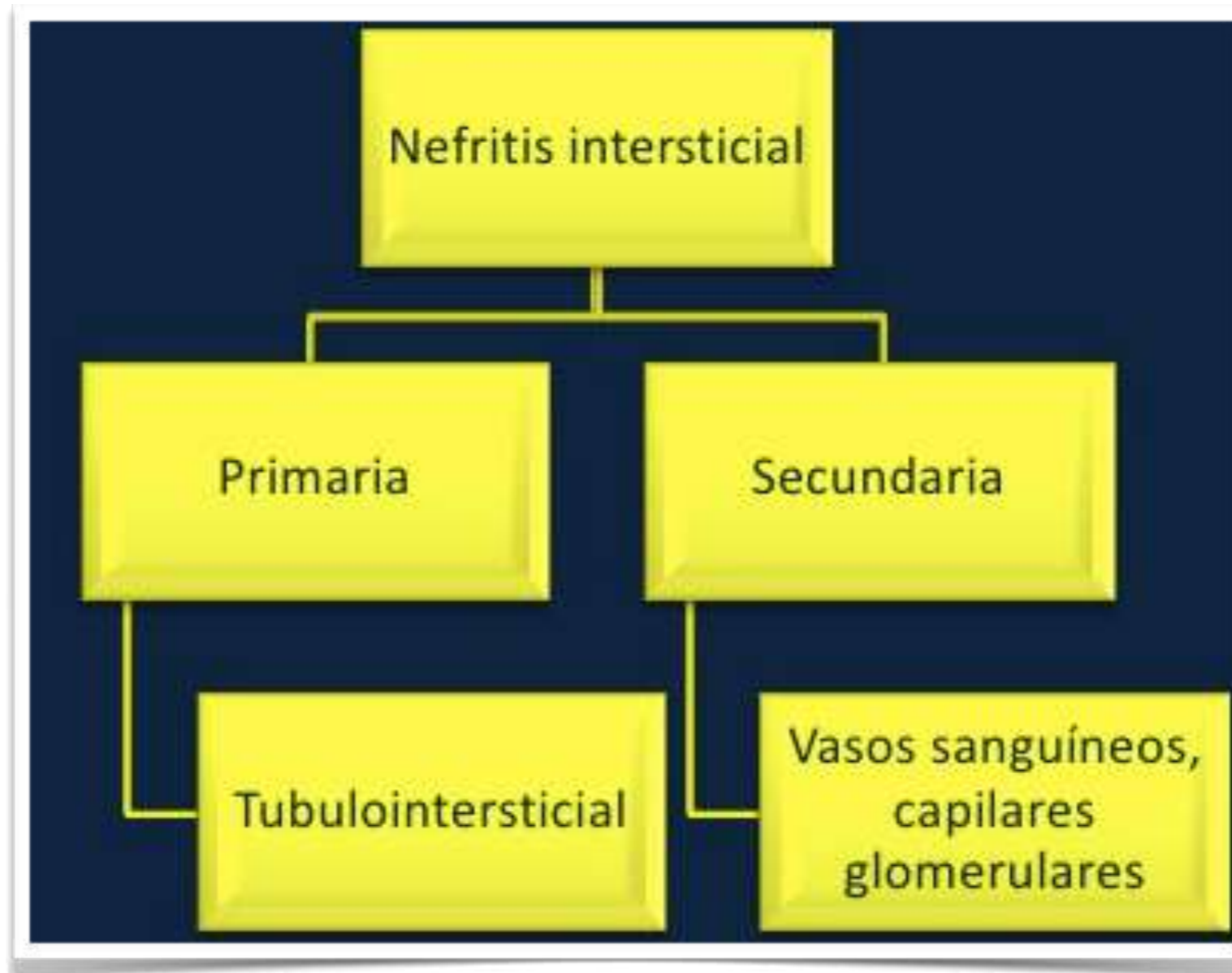
Tubulo e Intersticio

- Los túbulos y el intersticio conforman más del 70% de la masa renal.
- Sus funciones, entre otras, son:
 - Brindan soporte estructural a la nefrona
 - Medio de conducción, absorción y secreción de solutos
 - Organos de síntesis de hormonas (Epo) y citoquinas.

Nefritis Tubulo Intersticial

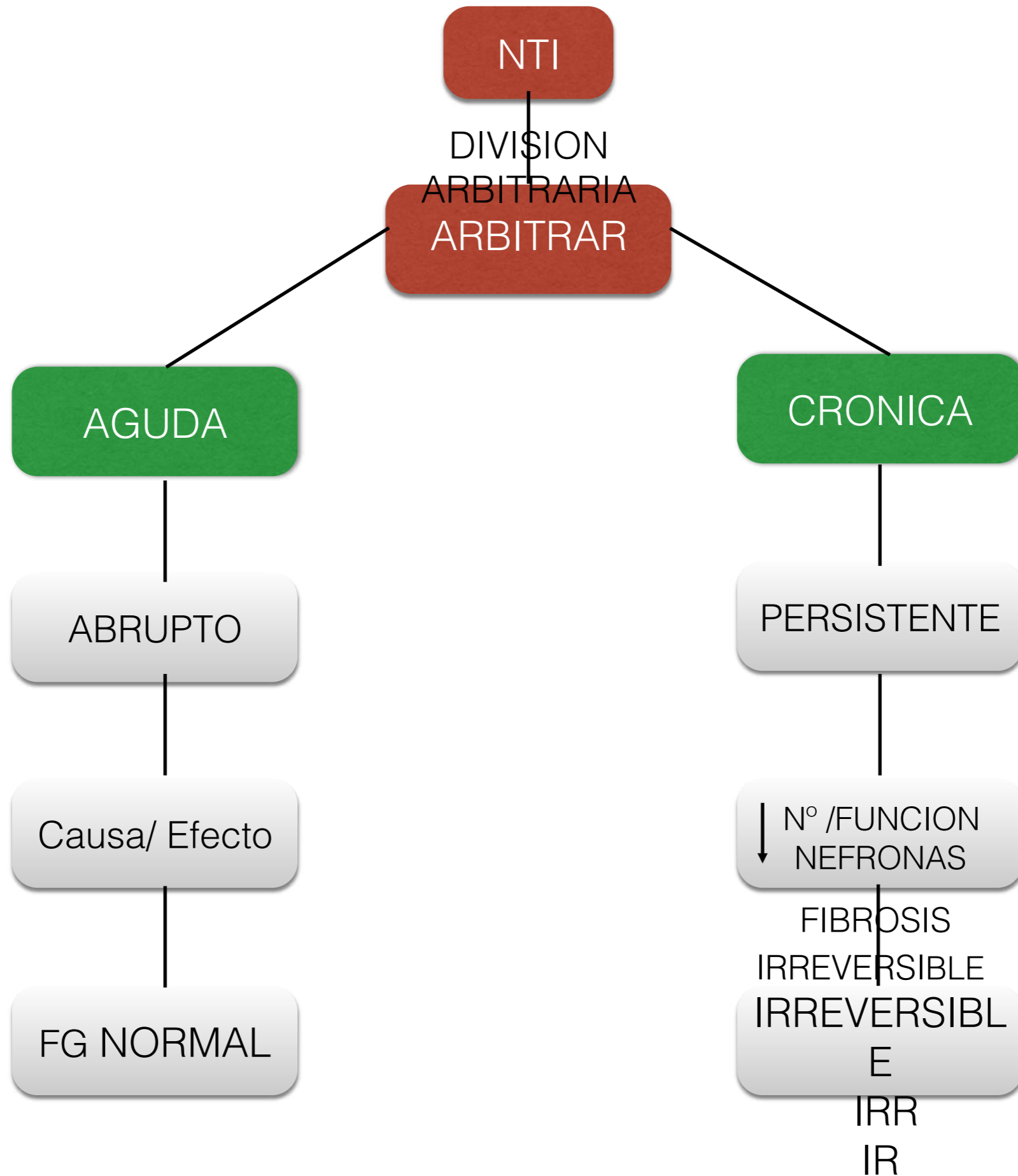
- Lesión renal caracterizada por reacción inflamatoria, edema y tubulitis en el compartimiento intersticial (túbulos e intersticio), con frecuencia acompañada de deterioro de la función renal
- Respeta Glomérulos y Vasos en sus inicios
- Puede ser aguda o crónica, primarias o secundarias.

NTI - Clasificación



NTI - Clasificación

- Agudas
 - Deterioro de la FR
 - Histopatología: edema e inflamación.
 - Glómerulos y vasos, generalmente, no están afectados.
- Crónicas
 - Entidad grande y diversa, deterioro progresivo de la FR
 - Histopatología: atrofia tubular y fibrosis intersticial.
 - Vía común final de numerosas enfermedades renales.



NTI Aguda

NTI aguda

- Incidencia: 5-27% (biopsias de IRA)
- 3^a causa de falla renal aguda en hospitalizados
- > incidencia en en ancianos

NTI Aguda - Causas

FÁRMACOS
Antibióticos:
<i>Penicilinas:</i> amoxicilina, ampicilina, aztreonam, bencilpenicilina, cloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, piperacilina/tafazobactam
<i>Fluorquinolonas:</i> ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino
<i>Cefalosporinas:</i> cefazolina, cefotaxima, cefixima, cefuroxima, ceftriaxona, cefalexina
<i>Sulfonamidas:</i> trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Macrólidos:</i> azitromicina, claritromicina, eritromicina, telitromicina
<i>Otros:</i> cefepime, cloranfenicol, clindamicina, colistina, doxiciclina, etambutol, gentamicina, griseofulvina, imipenem, isoniazida, linezolid, nitrofurantoína, polimixina B, quinina, rifampicina, teicoplanina
Anti-retrovirales:
Abacavir, aciclovir, atazanavir, foscarnet, indinavir
Antiinflamatorios no esteroides:
<i>Inhibidores de la COX2:</i> celecoxib, rofecoxib
<i>Otros:</i> aceclofenaco, diclofenaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meloxicam, naproxeno, fenibutazona
5-aminosalicilatos:
Balsalazina, mesalazina, olsalazina, sulfasalazina
Inhibidores de la secreción gástrica:
<i>Inhibidores de la bomba de protones:</i> esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol
<i>Antagonistas H2:</i> cimetidina, famotidina, ranitidina
Agentes quimioterápicos:
<i>Immune checkpoint inhibitors:</i> atezolizumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
<i>Inhibidores de la tirosin kinasa:</i> sorafenib, sunitinib
<i>Otros:</i> adriamicina, alendronato, azatioprina, BCG, bevacizumab, bortezomib, carboplatino, gemcitabina, interleucina 2, ifosfamida, lenalidomida, metotrexato, pemetrexed, vemurafenib
Diuréticos:
<i>Tiazidas:</i> hidroclorotiazida, indapamida, metolazona
<i>De asa de Henle:</i> furosemida, torasemida
<i>Ahorradores de potasio:</i> amilorida, triamtereno
Antihipertensivos:
<i>Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina:</i> captopril, lisinopril
<i>Antagonistas de receptores de angiotensina:</i> candesartan, losartan
<i>Antagonistas de canales de calcio:</i> amlodipino, nifedipino
Anticonvulsivantes:
Carbamazepina, diazepam, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, valproato
Otros fármacos:
Allopurinol, atorvastatina, carbimazol, clorpropamida, exenatide, febuxostat, fecainida, gemfibrozilo, leflunomida, metamizol, propranolol, propitiouracilo, risedronato, sildenafil
INFECCIONES
Bacterianas:
<i>Brucella, Campylobacter, Legionella, Salmonella, Streptococcus, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma, Leptospira, Candida, Toxoplasma</i>
Virales:
Citomegalovirus, virus Epstein-Barr, hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana, virus BK
ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y SISTÉMICAS
Síndrome de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad relacionada con IgG4, lupus eritematoso sistémico, nefritis tubulointersticial y uveítis, vasculitis
Enfermedades infoproliferativas, paraproteinemias, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad ateroembólica, síndrome DRESS
ENFERMEDADES METABÓLICAS
Nefropatía aguda por depósito de oxalato, urato o nefrocalcinosis aguda

NTI Aguda - Causas

Fármacos:

- Responsable del 60-70% de los casos.
- Difícil identificar el fármaco responsable.
- Potencialmente cualquier fármaco podría provocarla.

NTI Aguda - Causas -Fármacos

Aines:

- Causa frecuente en niños como adultos.
- Las manifestaciones extrarenales son < frecuentes que con otras etiologías.

Antibióticos:

- Principalmente las fluoroquinolonas
- Se acompañan de reacciones de hipersensibilidad

NTI Aguda - Causas - Fármacos

IBP:

- Posible causa de NTI ??, en un 18-64%, sobretodo en ancianos.
- Clínica: inespecífica, exposición mas prolongada y < chance de recuperación.

Tto Oncológicos: Nivolumab/ Ipilimumab, etc.

- IRA 1-29%. Conveniente Bx si es posible.
- Manifestaciones renales pueden presentarse en 1 - 24 meses

NTI Aguda: Causas - Fármacos

DRESS:

- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
- Allopurinol, Antiepilepticos / antibioticos

NTI Aguda - Causas

Infecciones:

- Virus / Bacterias
- Mecanismo citopático del germen o liberación de citoquinas proinflamatorias como inductores del daño renal

Enfermedades Sistémicas

- LES, Sjogren, TINU, Enfermedad IgG4, Vasculitis, etc: Recurrentes y los infiltrados evolucionan a la fibrosis intersticial
- NTI secundaria a Ac Anti MBT
- Depósitos cadenas Livianas, Neoplasias (Linfomas/ leucemias, etc).

NTI Aguda- Patogenia

Fármacos: 7 a 10 días y hasta meses.

- Hapteno farmacológico se une a la MBT y desencadena la respuesta inmune
- El fármaco libera un Ag con estructura similar a la MBT y genera reacción cruzada contra la MBT
- Liberación de un Ag del fármaco que queda atrapado en el intersticio y produce la respuesta inmune
- Formación Ag-Ac que se depositan en el intersticio y desencadena la respuesta inmune

NTI Aguda- Patogenia

Sistémicas: es mas heterogénea, incluyendo AutoAc, depósitos de inmunocomplejos en el intersticio y activación de la visa inflamatorias.

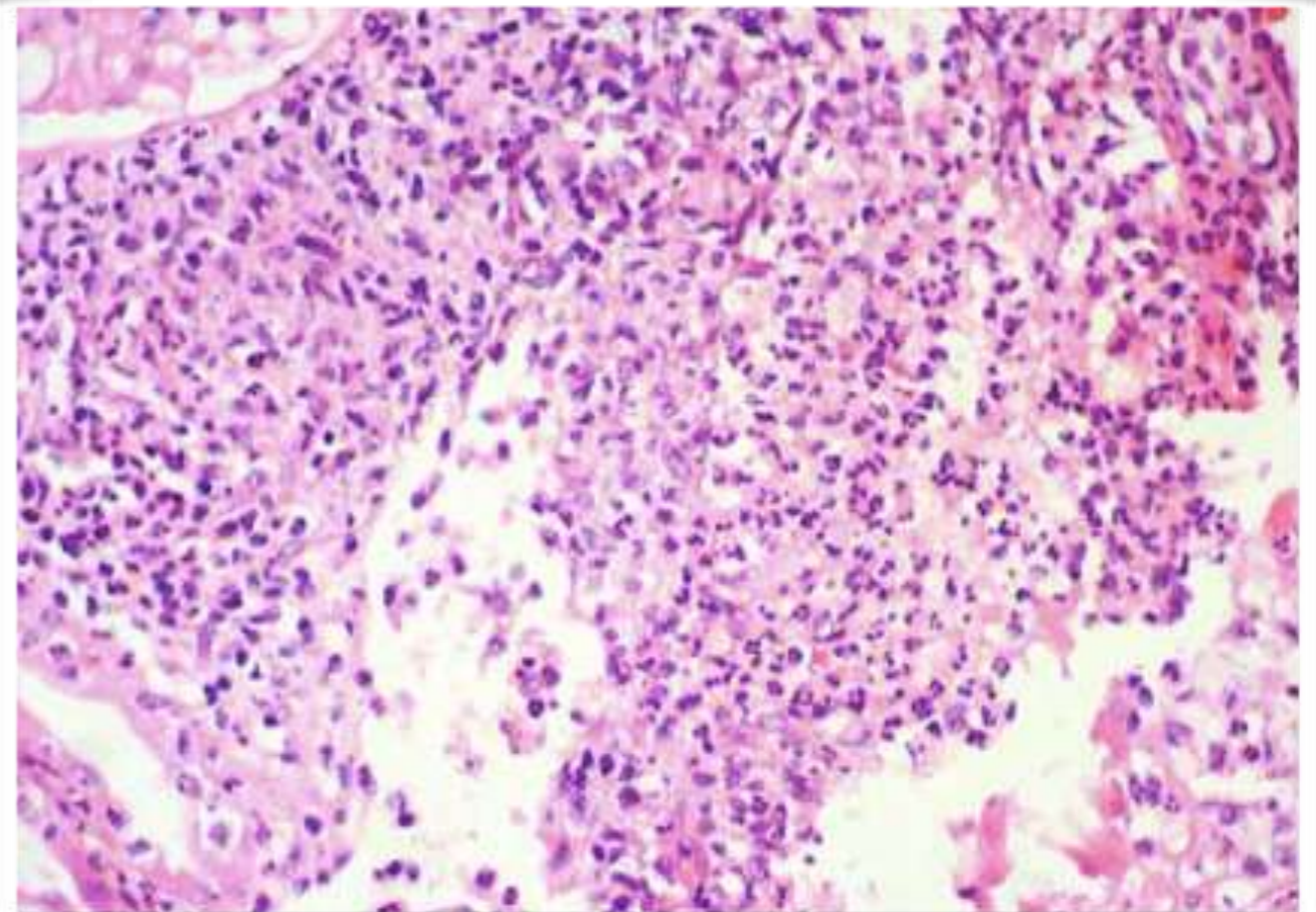
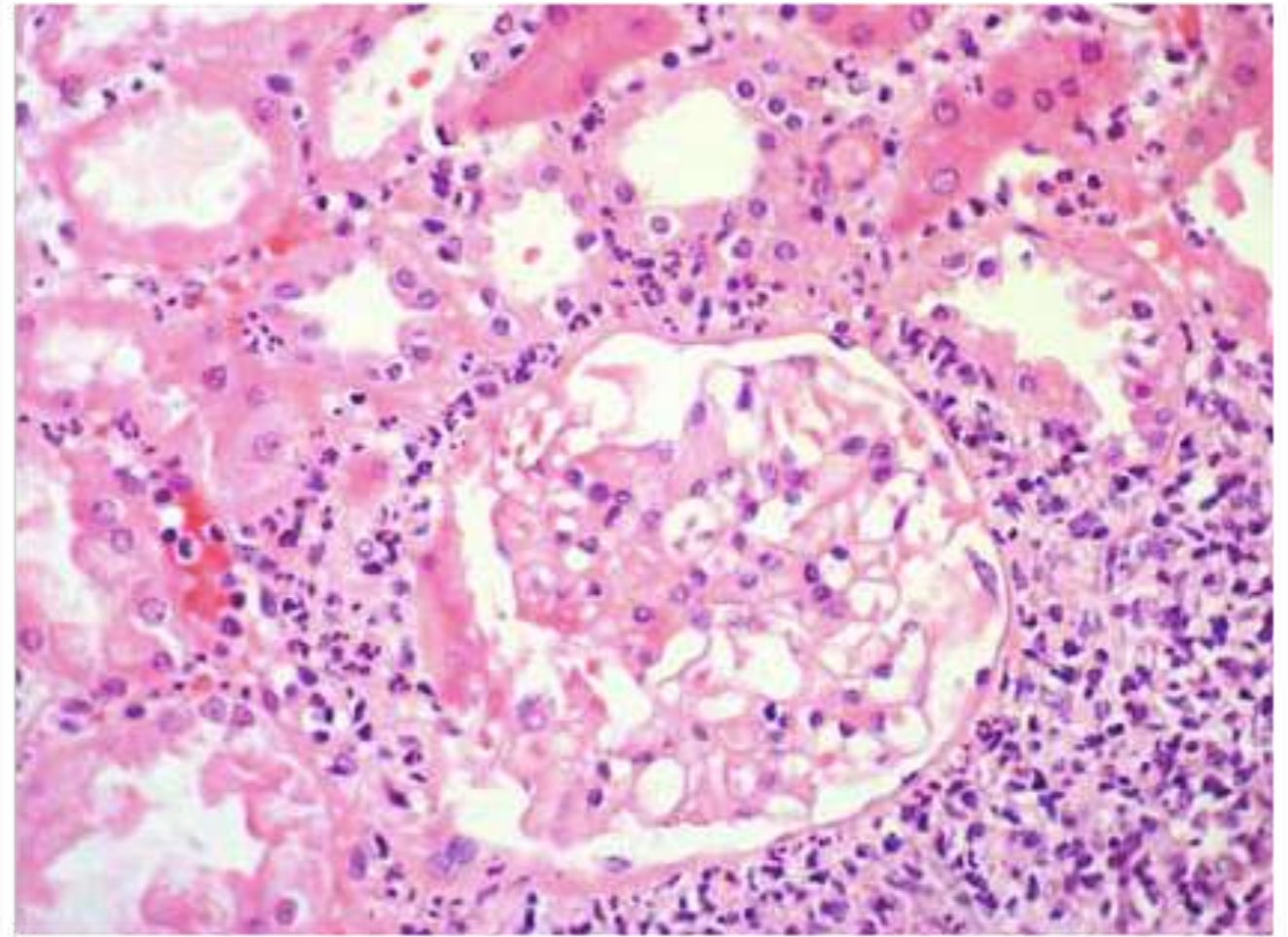
TINU: Ag endógenos o exógenos procesados por celulares tubulares
NTI Idiopáticas

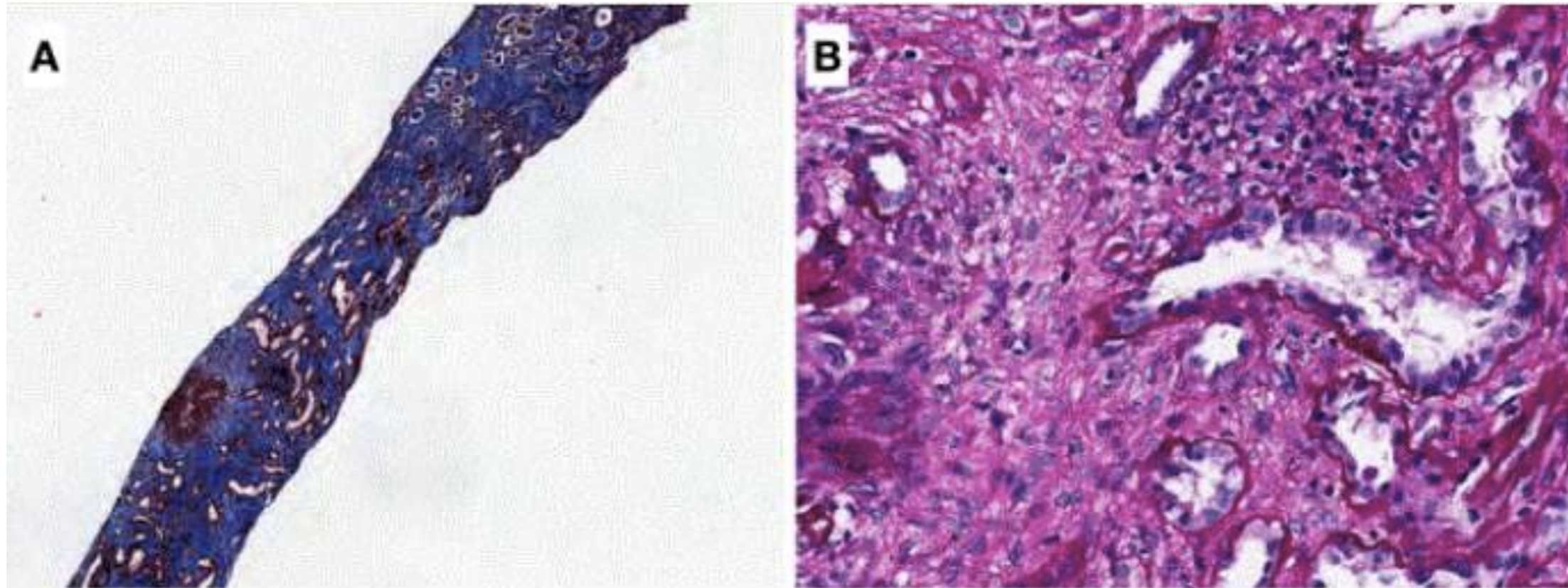
Inflamación característica:

- Infiltrado difuso o en parches, principalmente de LT, monocitos, eosinófilos, células plasmáticas y neutrófilos.

- IF: Negativa

- IgG lineal en MBT es indicativo de AC anti MBT





Fibrogenesis: perdida de tubulos renales, acumulacion de fibroblastos, proteinas (colageno, fibronectina, etc), citoquinas (TFG B - endotelina 1, FGF)

NTI Aguda- Clínica



*Aparición
Inesperada*

Sospechar en
paciente con
<FG
inexplicables

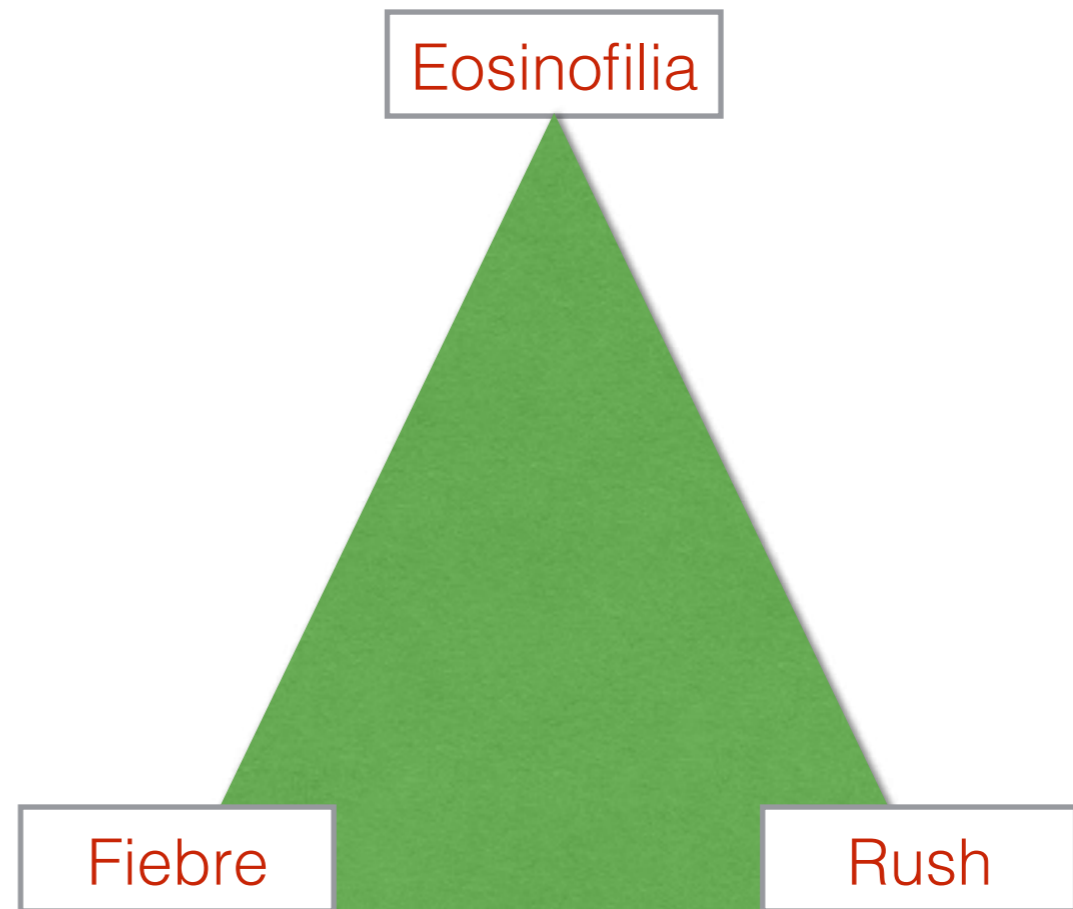
PREGUNTA

El hallazgo mas frecuente en la NTIA ?

- Neutrofilia + Rush + Fiebre
- Fiebre + Eosinofilia + Rush
- Fiebre + Proteinuria glomerular
- Neutrofilia + proteinuria tubular

NTI Aguda- Clínica

- Rush, malestar general, artralgias, náuseas, vómitos
- Poliuria
- Deterioro de la función renal
- Proteinuria no nefrótica y /o hematuria
- No es frecuente HTA ni edemas



NTI Aguda- Clínica

<i>Etiología</i>	<i>Edad/Sexo</i>	<i>Presentación clínica renal</i>	<i>Reacción de hipersensibilidad</i>	<i>Manifestaciones extrarrenales</i>
NIA relacionada con fármacos/drogas	Cualquier edad, > en pacientes ancianos	Fracaso renal agudo (100%), proteinuria no-nefrótica (90%), leucocituria (80%), hematuria (70%)	Puede aparecer en relación con antibióticos, rara en casos de AINEs, IBP o aminosalicilatos	Artralgias, malestar general, elevación de transaminasas
NIA relacionada con infecciones	Cualquier edad	Similar	Ausente	Fiebre, manifestaciones del proceso infeccioso
Sarcoidosis	Más frecuente en adultos jóvenes	Similar	Ausente	Infiltrados pulmonares, linfadenopatías, hipercalcemia
Síndrome TINU	Más frecuente en mujeres jóvenes	Similar	Ausente	Presencia concomitante de uveítis coincidiendo con la NIA, o posterior a ella
Enfermedad relacionada con IgG4	Cualquier edad	Similar	Ausente	Pancreatitis, sialadenitis, fibrosis retroperitoneal, enfermedad intersticial pulmonar
Síndrome DRESS	Cualquier edad	Similar	Muy frecuente y de gravedad. Posibilidad de progresión a dermatitis exfoliativa	Hepatitis, neumonitis, miocarditis

NTI Aguda- Diagnóstico

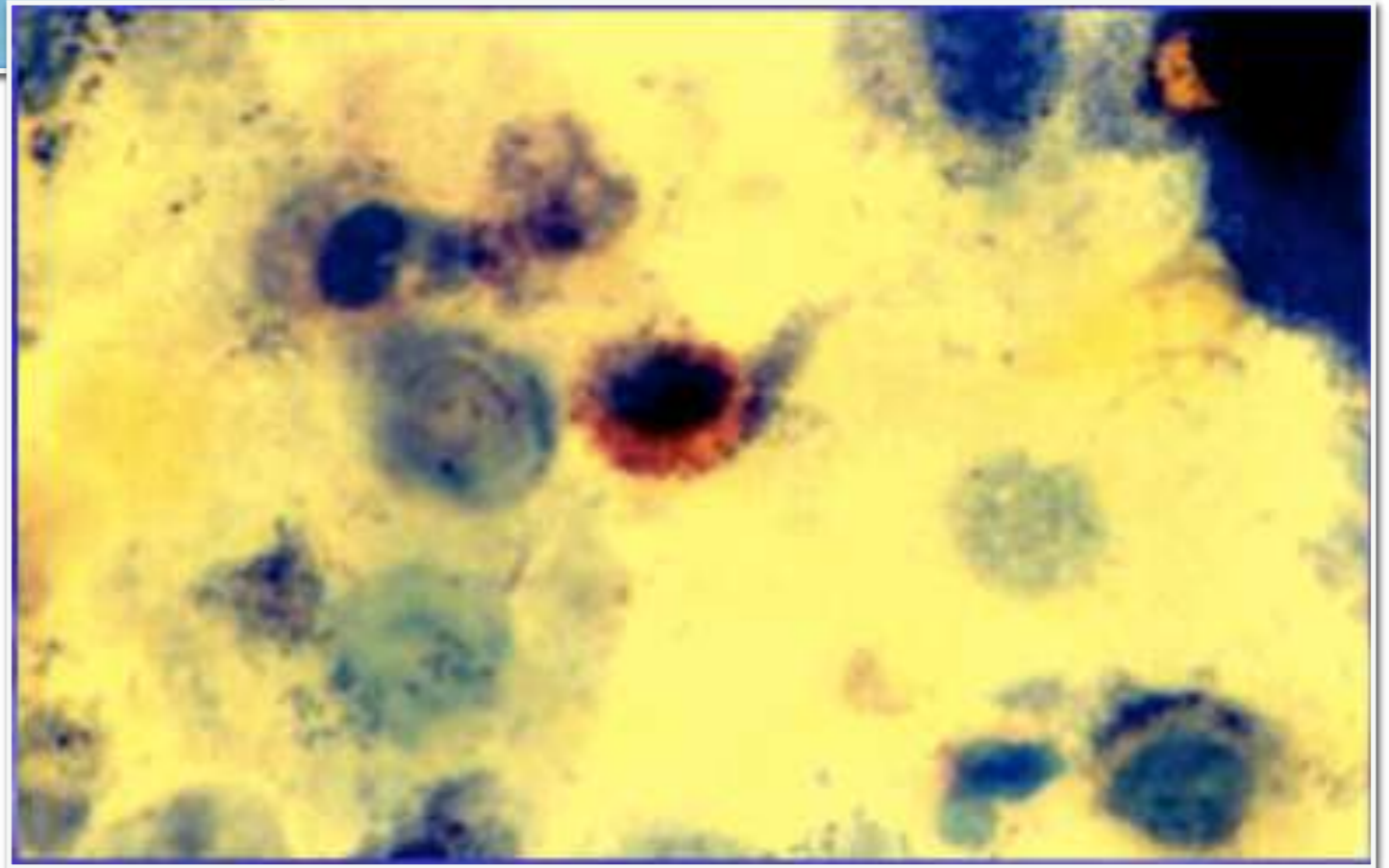
- Descartar
 - Etiologia Prerenal / Obstructiva
 - NTA
 - Enfermedad Glomerular
- Screening de Infección o Enfermedad Sistémica: ANCA, FAN, Serologías, Proteinograma, cultivos de orina.
- Anca P (+) en NTI por omeprazol y cimetidina y C (+) en TINU

NTI Aguda- Diagnóstico

- No hay pruebas específicas
- Deterioro de la FR
- Eosinofilia cuando esta presente
- Anemia normocitica (IRA), Hemolitica (Penicilinas / Allopurinol)
- Hipofosfatemia, hipouricemia
- Acidosis Tubular Renal II (TP), IV (TD).

NTI Aguda- Diagnóstico

- ORINA: - Eosinofilia
 - Proteinuria no nefrótica tubular.
 - B2 Microglobulinuria
- Sedimento Urinario: Leucocitos / Piocitos en orina estéril. Cilindro leucocitarios
- Hematuria/ Proteinuria +
- Aminoaciduria, Glucosuria, Bicarbonaturia
- $EFNa > 1$

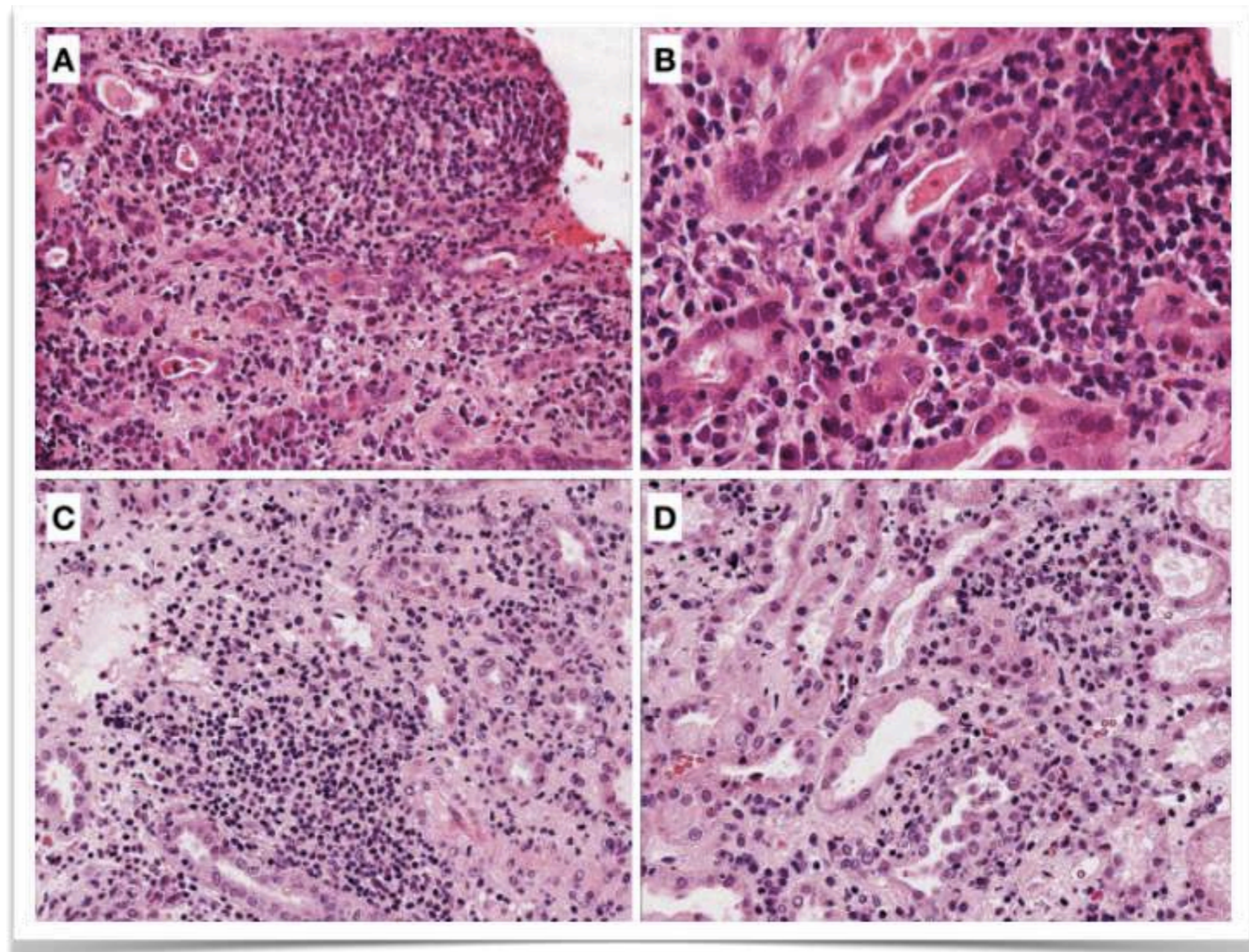


Diagnostico Diferencial

Lesión glomerular	Lesión túbulo-intersticial
↓ Oliguria	↓ Poliuria
Hematuria y cilindros hemáticos	Piuria y cilindros piúricos
Proteinuria (albúmina)	Proteinuria (b2 microglobulina)
HTA	Síndrome pierde sal
Acidosis metabólica con	Acidosis metabólica con anión

NTI Aguda- Diagnóstico

- Ecografía
- Biopsia



NTI -Tratamiento

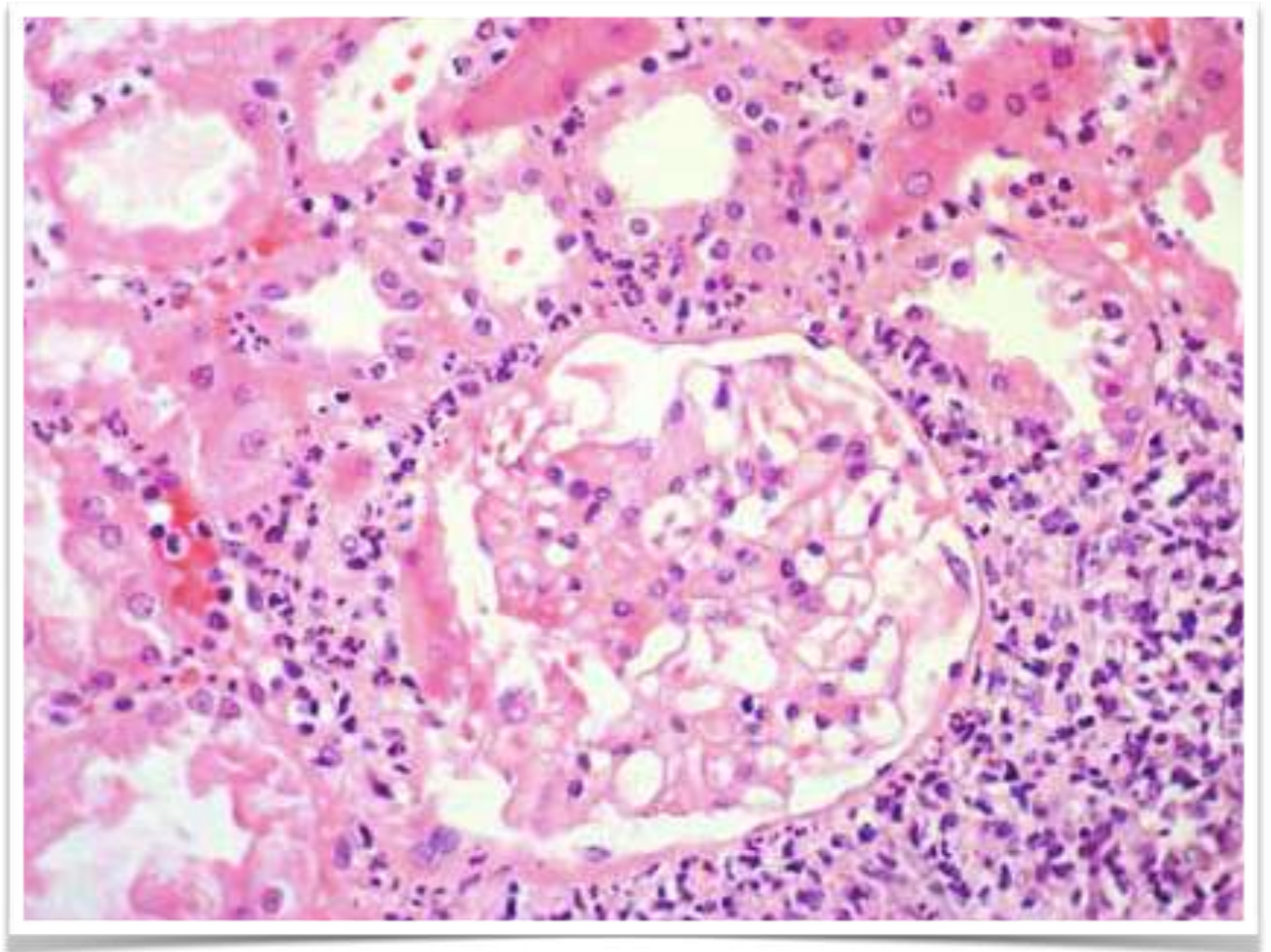
- Balance hidroelectrolítico
- Hidratación adecuada
- Mantener un flujo plasmático renal.
- Remover el agente causal, si se ha identificado
- Evitar otros nefrotóxicos

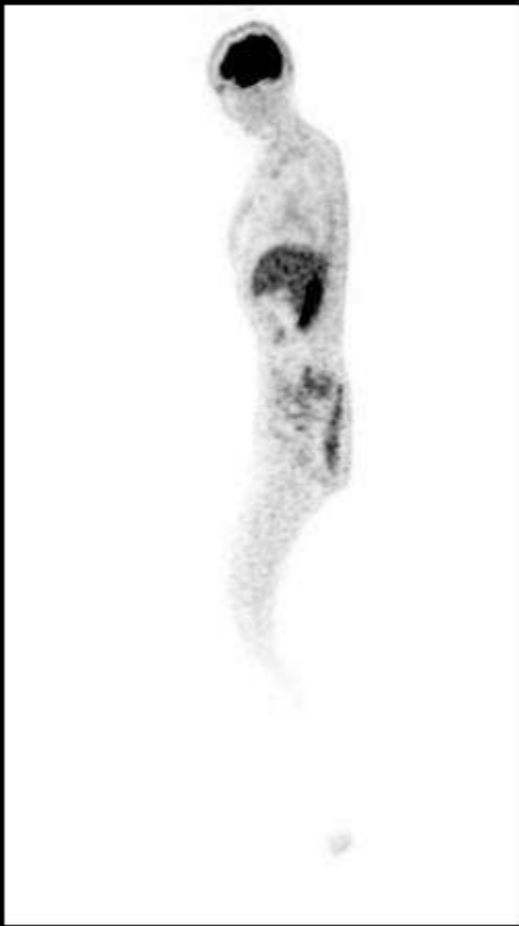
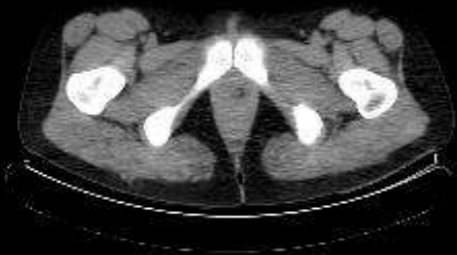
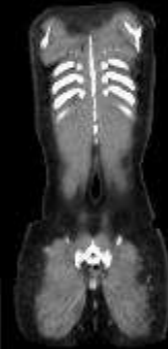
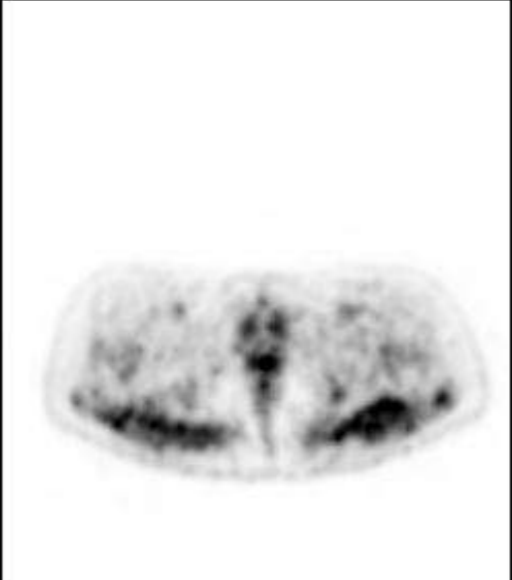
NTI Aguda: Tratamiento

- Infecciones/ Neoplasias/ Enfermedad sistémicas: tratamiento dirigido
- Ac anti MBT: Plasmaféresis.
- Metilprednisolona 0.5-1mg/ kg/ peso (3 días), continuar VO 1mg/ kg/ día por 4- 6 sem. o 2 mg/kg/dia por 2-3 sem.
- Si no hay respuesta: - MMF 2gr/dia
 - Ciclofosfamida 2 mg/ kg/ dia

Caso Clínico

Ante la sospecha de Infección se solicita PET-TC corporal total.







Nefritis Tubulo Intersticial Crónica

NTI Crónica

- Patrón inespecífico de daño renal que puede ocurrir por múltiples etiologías, aunque se inicia como NTIA
- Predominan Atrofia Tubular , Fibrosis Intersticial.
- Infiltración celular mas aislada que en NTIA
- Son mas frecuentes las alteraciones glomerulares (fibrosis periglomerular y glomeruloesclerosis global)
- Lesiones vasculares: engrosamiento fibrointimal progresivo.

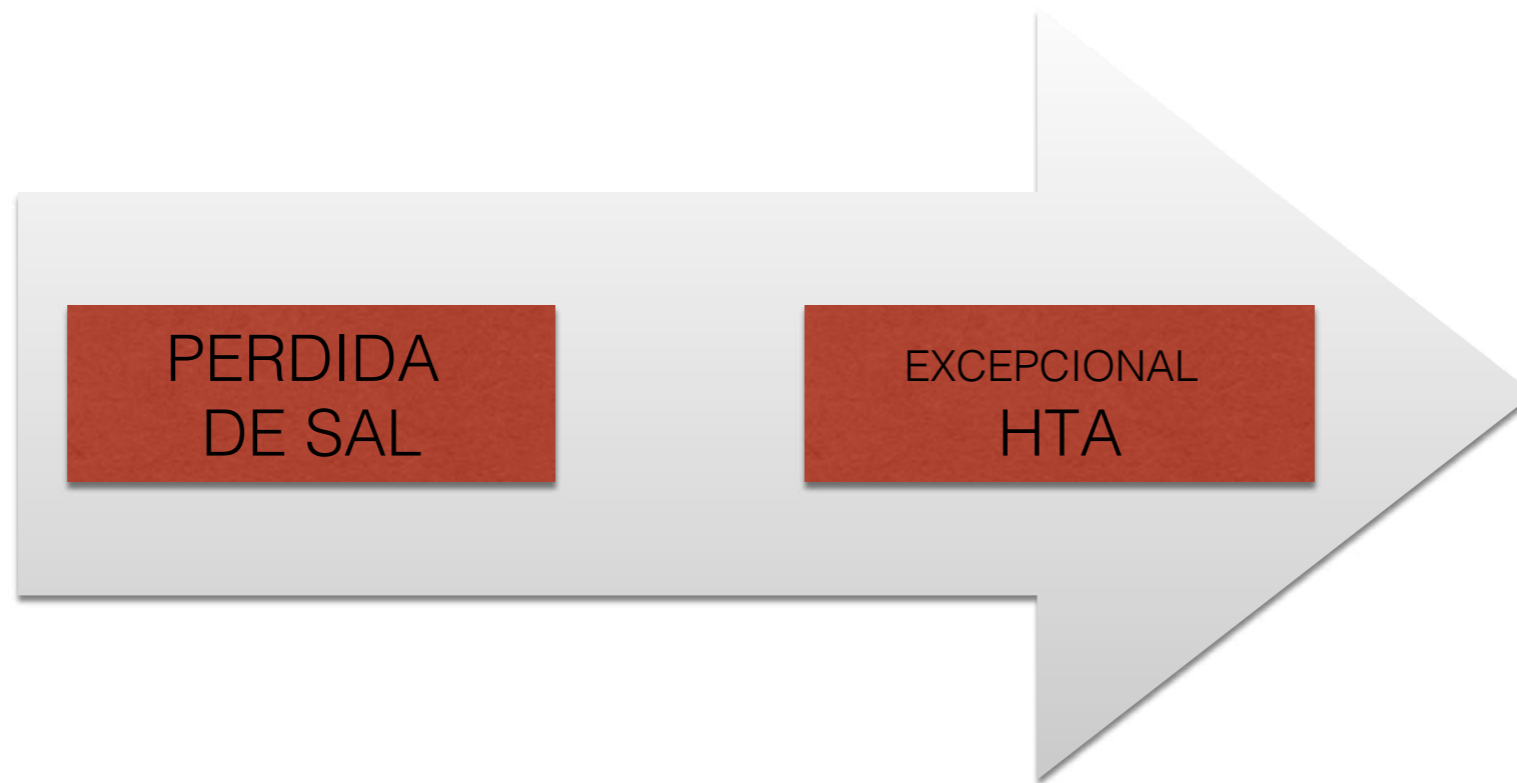
NTI Crónica - Clínica

- Evolución lenta y poco expresiva clínicamente.
- Síntomas inespecíficos (de la enfermedad de base) o de la Insuficiencia Renal (astenia, hiporexia, náuseas).

NTI Crónica - Clínica

- Proteinuria glomerular
- Poliuria, polidipsia, nicturia
- Rush + Fiebre
- HTA
- Acidosis metabólica con anion gap normal

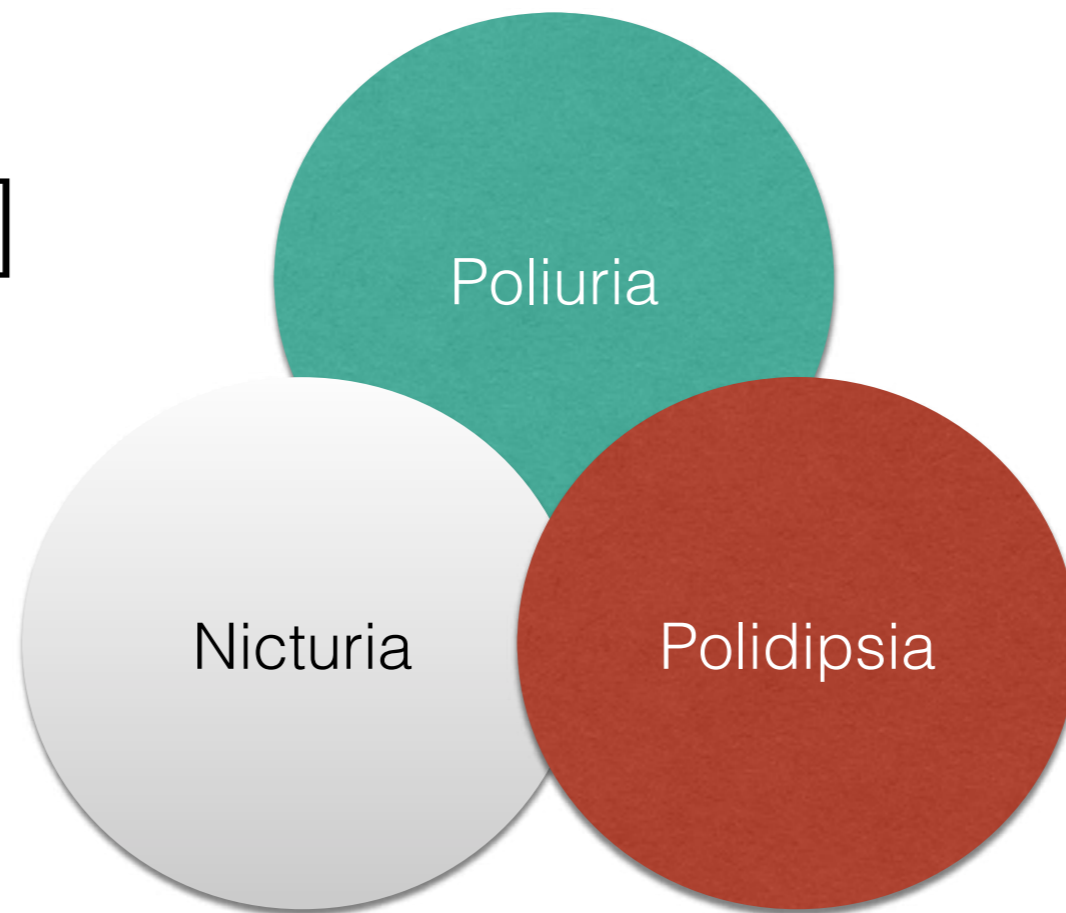
NTI Crónica - Clínica



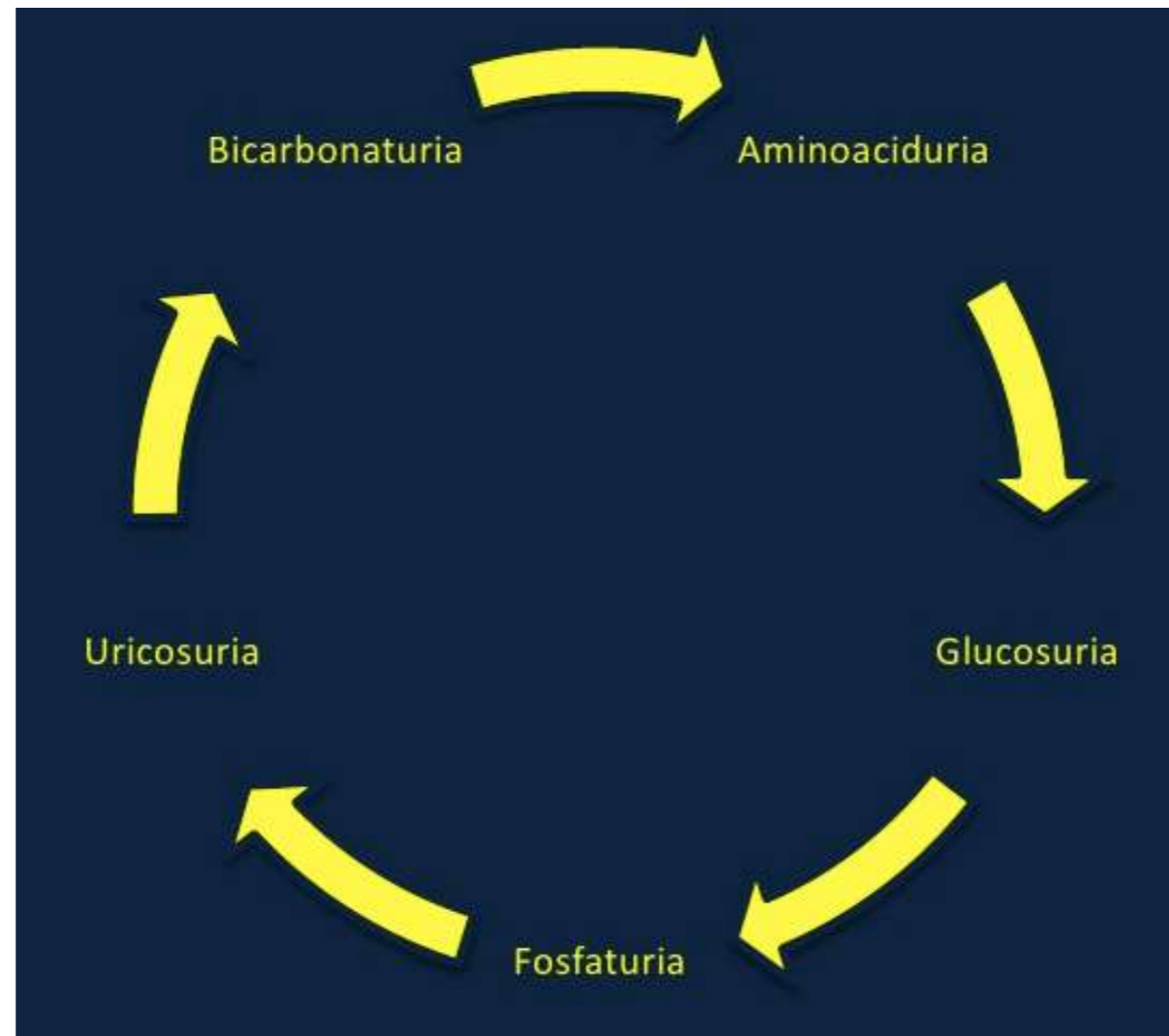
- Se altera reabsorción tubular del Na “nefropatías pierde-sal”, y puede aparecer hipotensión, astenia, hipoNa.
- Predispone a IRA ante evento precipitante (diarrea, vómitos, AINES, etc).

NTI Crónica - Clínica

Perdida de []
de la orina



DEFECTO SELECTIVO DE LA REABSORCION



- La acidificación se afecta. Puede haber ATR (IV es la mas frecuente).
- Sínd. Fanconi, alteración global de las funciones reabsortivas del TP y en un 25% glucosuria

NTI Crónica - Clínica

- Anemia es más grave y precoz que en otras nefropatías (EPO es producida por las células tubulointersticiales).
- AU más bajo (según grado de IR), probablemente por los defectos tubulares en la reabsorción de AU.
- La diuresis suele ser normal, o incluso estar aumentado por la incapacidad de [] orina.
- PA normal hasta estadios avanzados de IR .
- La proteinuria es no nefrótica y en el sedimento urinario leucocituria.

Lesión túbulo-intersticial



Poliuria

Piuria y cilindros piúricos

Proteinuria
(b 2 microglobulina)

Síndrome pierde sal

Acidosis metabólica con anión
GAP normal (hiperclorémica)

Anemia

Glucosuria, aminoaciduria,
bicarbonaturia

NTI Crónica - Etiología

ANALGESICOS:

- Combinación de Fenacetina, Acetaminofeno, Paracetamol, AAS, AINES, etc. (> 5 años y cantidad acumulada >3kg).
- Patogenia: metabólitos inducen radicales libres generando isquemia y toxicidad celular directa. En la medula afectan las papilas pudiendo manifestarse con Cólico renal y hematuria
- Mujeres > 45 años es 5 -7 veces mas frecuente.
- La progresión es lenta, puede revertir si se erradica analgésicos en estadios tempranos
- > Riesgo de Tu UROTELIALES a largo plazo

NTI Crónica - Etiología

PLOMO

- Exposición persistente (>60mcg/dl). NTI con deterioro lento y progresivo
- Toxicidad aguda a nivel Túbulo Proximal (Sd de Fanconi), aunque puede revertir, generalmente persisten con glucosuria y aminoaciduria
- Toxicidad Crónica: Hiperuricemia, 50% crisis gotosas
- Diagnóstico: Movilización de plomo del hueso con quelante (EDTA disódico): una excreción urinaria >600ug en 72 hs confirma el Dx
- Tratamiento: Suspensión de la exposición, evita progresión en casos iniciales y el empleo de quelantes.

NTI Crónica - Etiología

OTROS FARMACOS Y TOXICOS

- Litio: IR, poliuria, polidipsia, se asocia DBT insípida nefrogénica
- ICN: FI en parches, AT y lesiones vasculares que afectan las arteriolas aferentes
- Tenofovir / Cidofovir/ Adefovir: Sd de Fanconi
- Cadmio/ Mercurio: pueden causar nefropatías crónicas
- Hierbas Chinas: adelgazantes, ilegales, > mujeres. Ac aristolóquico es el responsable de la IR terminal en meses. > Riesgo de Ca Urotelio
- Cisplatino: lesión directa sobre células epiteliales tubulares y efectos proinflamatorios. Dosis dependiente. Curso con HipoMg, Sd. Fanconi, etc.

NTI Crónica - Etiología

ALTERACIONES METABOLICAS

- Hipercalcemia: depósitos de Ca en el intersticio, túbulos y vasos y Fibrosis TI. Incapacidad de [orina]: poliuria y nicturia. PTH 1°, MM, MTS óseas.

- Hiperuricemia: depósitos de AU en TI, que provocan obstrucción tubular e inflamación linfocitaria con reacción de cél. gigantes por cuerpo extraño y FI.

- HipoK: Vacuolización de células tubulares y acidosis intracelular que provocar inflamacion y FI. ERC de progresión lenta.

- Hiperoxaluria 1° o 2°: deposito intraatubular de oxalato, con formación de litiasis, nefrocaclinosi y ERC progresiva.

- Cistinosis: Aut. Recesivo. Acumulo de cistina intralisosomal. Sd. Fanconi y defecto en la reabsorción de AA. Genera litos de cistina (cristales hexagonales).

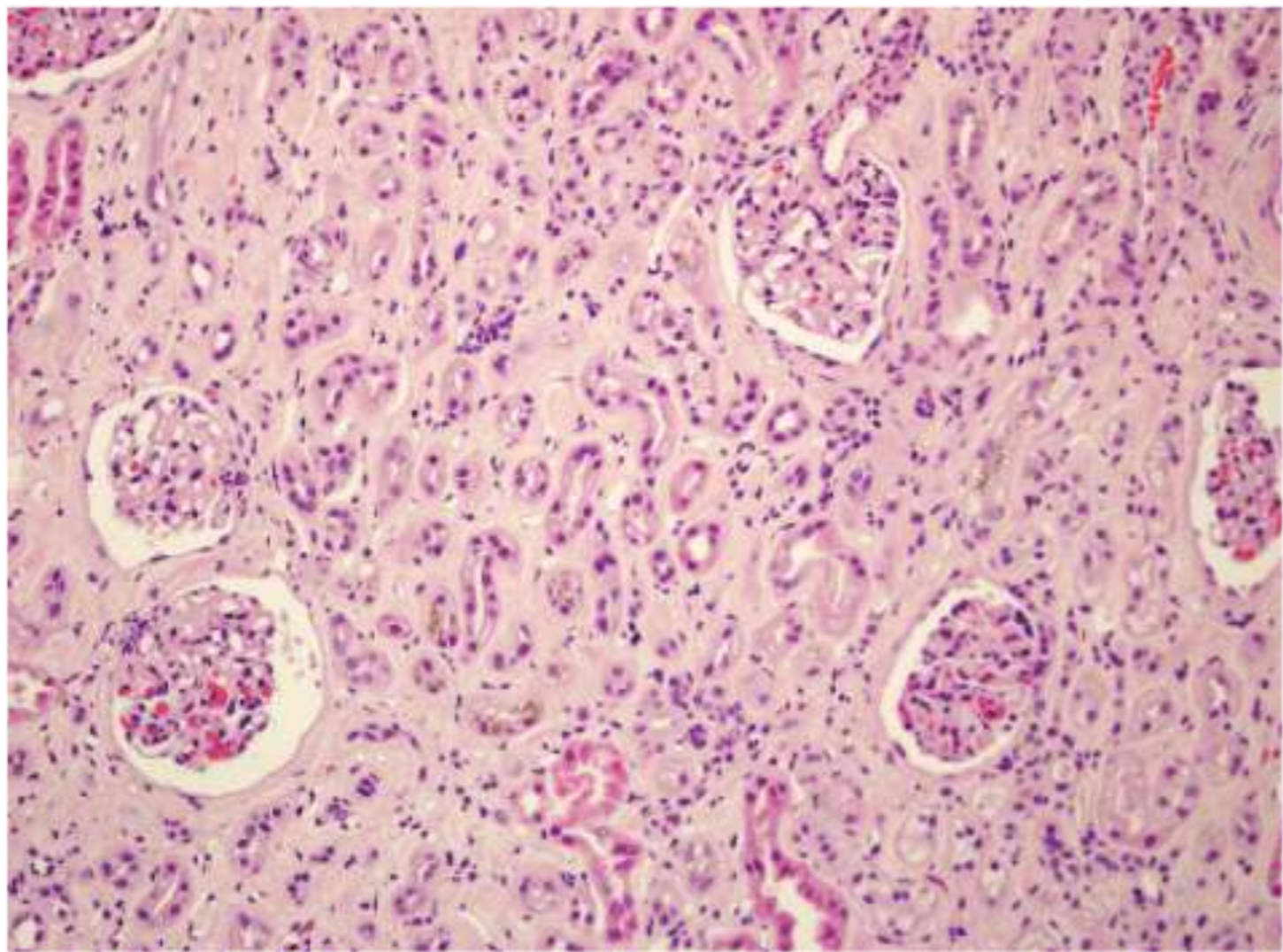
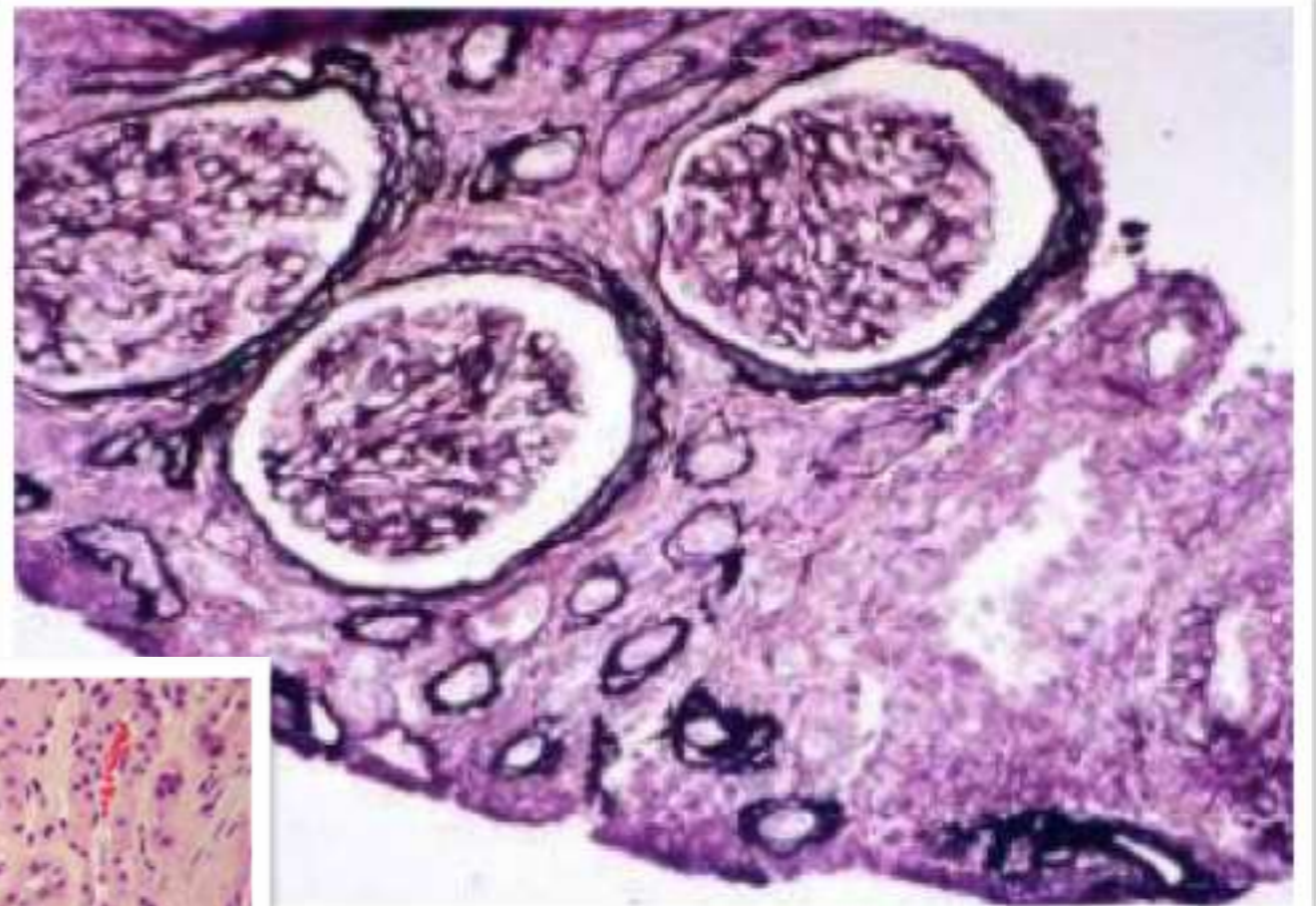
NTI Crónica. Etiología

BASE INMUNOLOGICA

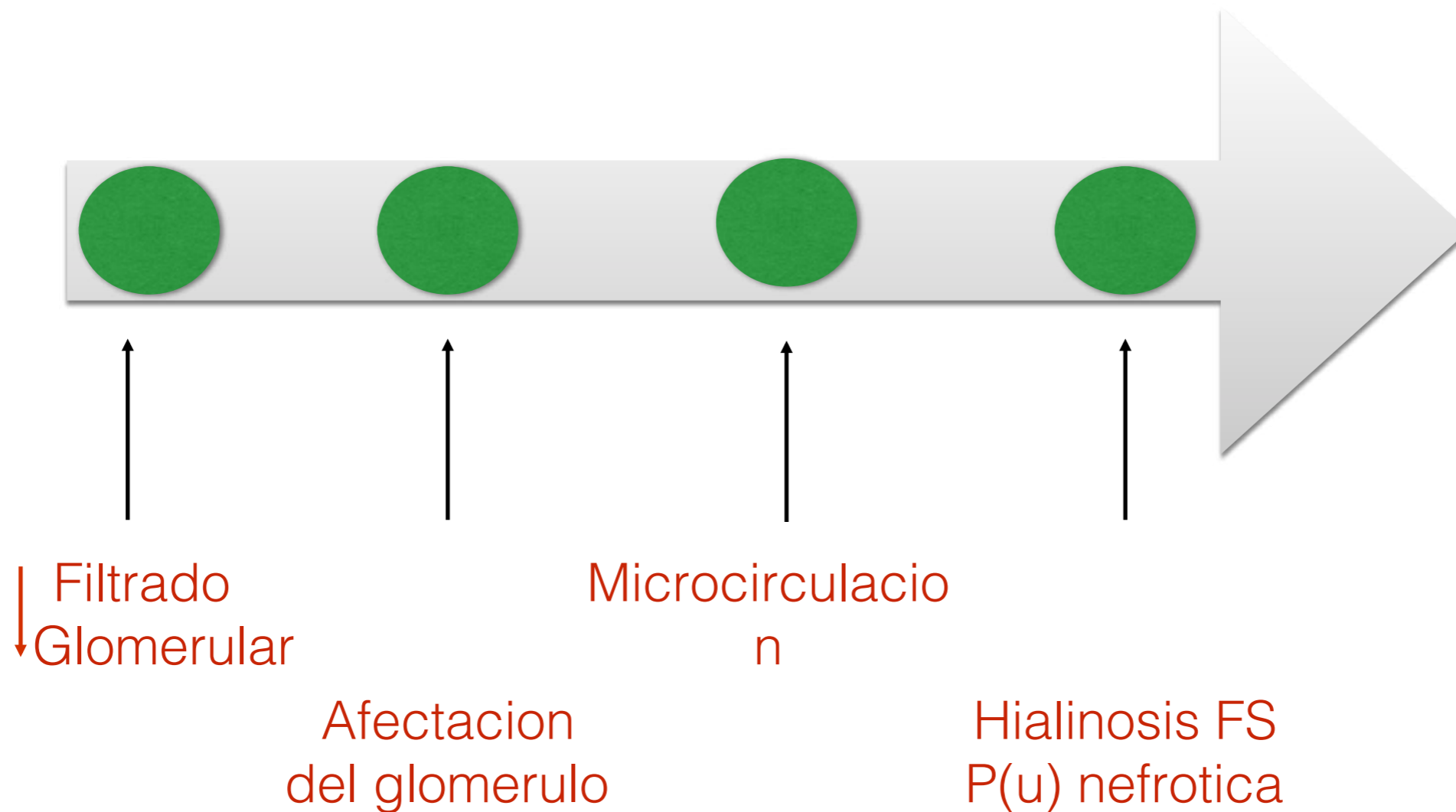
- Sarcoidosis: granulomas no caseificantes. Hipercalciuria responsable de la nefrolitiasis y nefrocalcinosis. Tto: corticoides /MMF
- Enf. Glomerular: proteinuria glomerular ejerce efecto toxico sobre cel. tubulares, estimulando sustancias proinflamatorias que atraen macrófagos y linfocitos llevando a la Fibrosis Intersticial
- Sjogren: infiltración linfoplasmocitaria intersticial (2-67%). Poliuria, ATR distal, leucocituria estéril y proteinuria.

NTI Crónica - Etiología

- Heredo-familiares: PKD, Enfermedades quísticas familiares AD /AR
- Uropatía obstructiva / pielonefritis
- Mieloma Múltiple: cilindros proteináceos
- NTI por radiación: rara, pueda dar HTA. Dosis dependiente
- De los Balcanes: NTIC que aparece a las 30-50 años. Genética??. se cree un agente ambiental causaría daño intersticial y >incidencia de tumores tracto urinario.



NTI Crónica - Progresión



NTI Crónica - Tratamiento

- Remover factor causal/ Tratar enfermedad subyacente
- Uso de ARA / IECA
- Limitar uso de otros nefrotoxicos
- Ajustar de medicación de acuerdo a FG
- Control de factores de riesgo vascular (HTA/DBT / TBQ, etc) para preservar la FR
- Tratar la acidosis, anemia y hiperparatiroidismo 2º

Gracias!