



İnterstisyel Nefritler/ Tubulointerstisyel Nefrit (TİN)

Prof. Dr. Aydın ECE
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

İnterstisyel nefrit - TİN

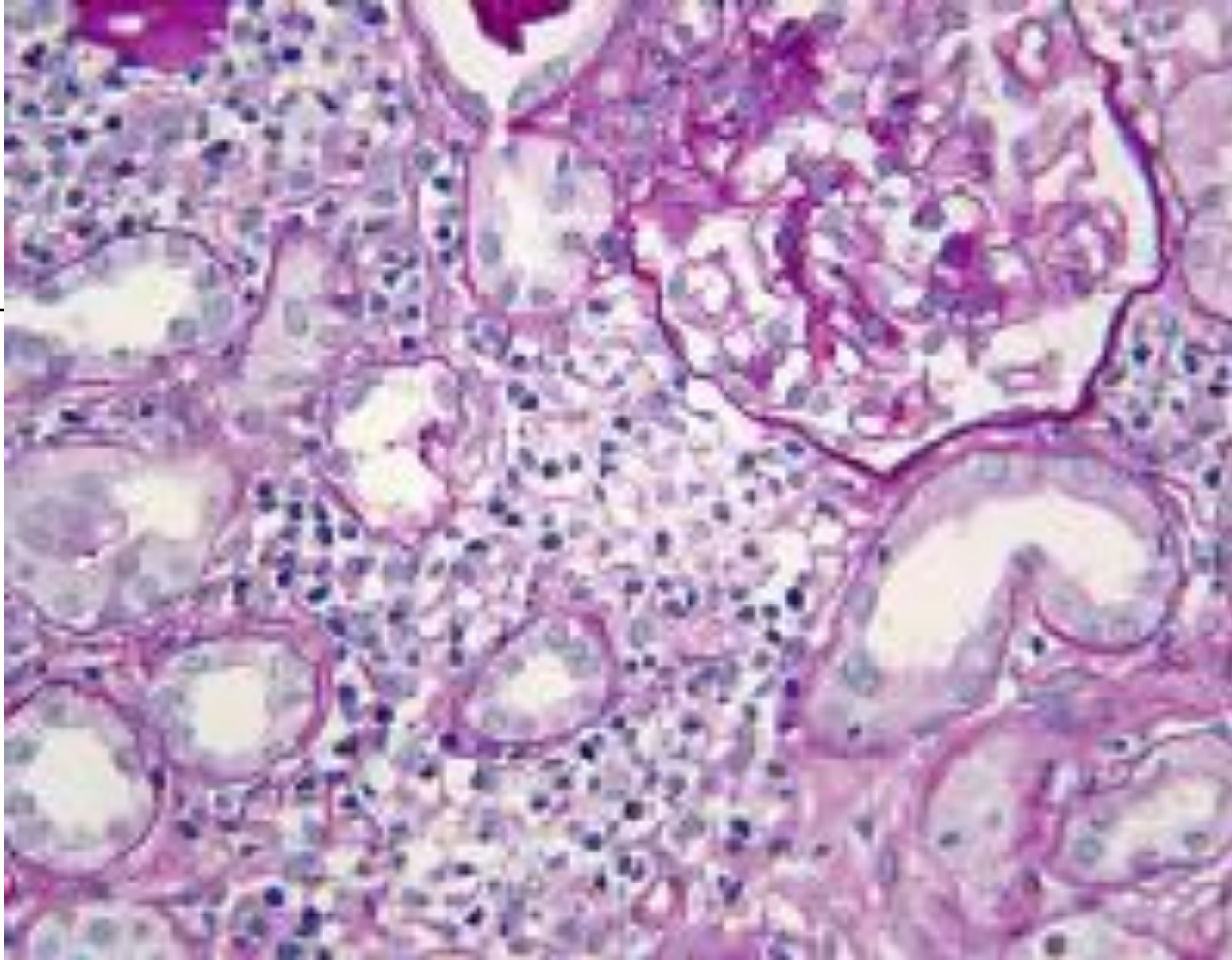
- Önemli glomerüler ve damarsal hasar **olmaksızın** tübülointerstisyumun inflamasyonu
- Akut veya kronik olabilir.
- Ancak TİN primer glomerüler hastalıklar veya sistemik hastalıklarla birlikte de bulunabilir.

TIN- İnterstisyel nefrit

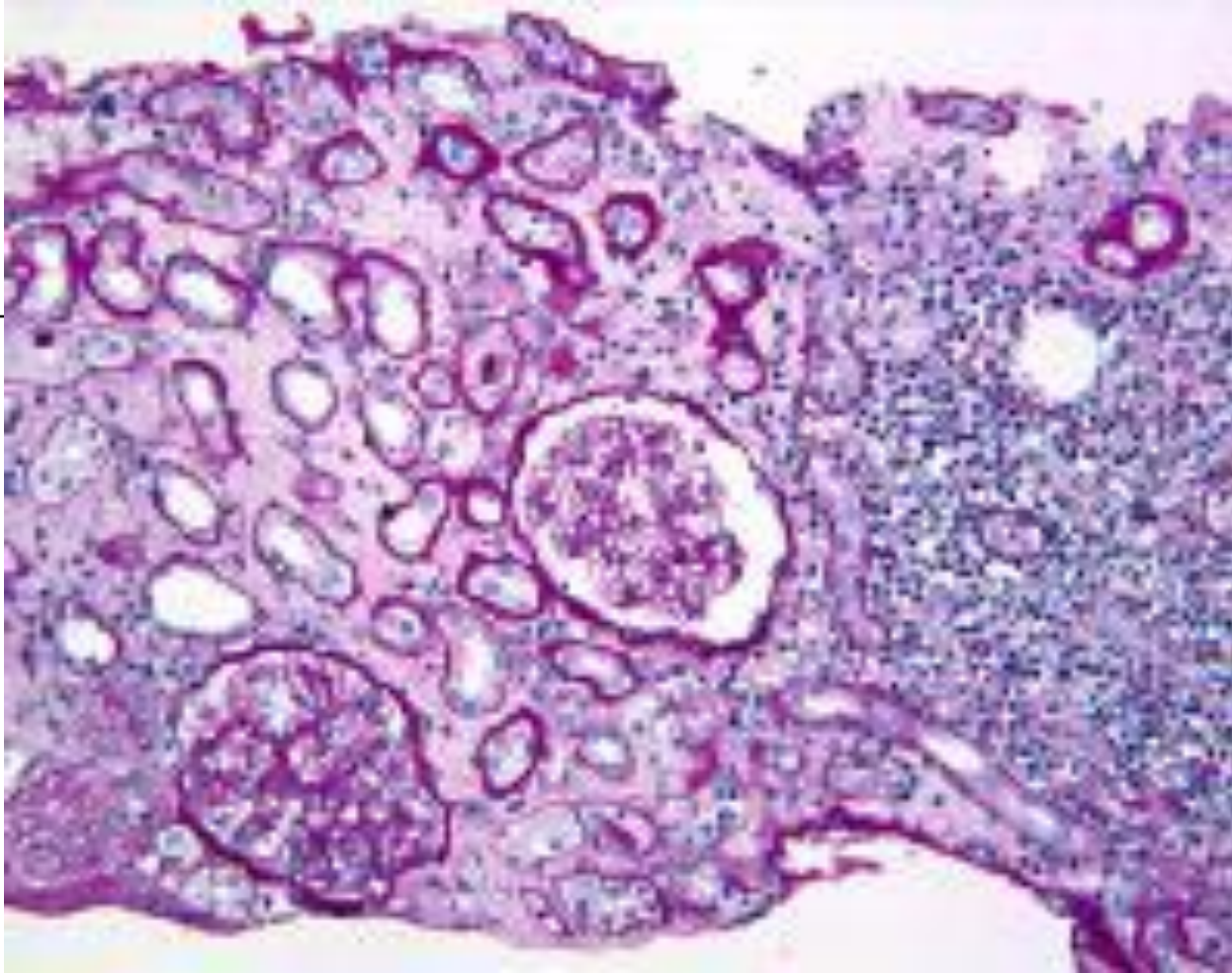
- İnterstisyel inflamasyon ve tübüler hücre hasarı
- Glomerül ve damarlar nisbeten korunmuş
- Akut ve kronik formu var
- Böbreği etkileyen sistemik hastalıklarda primer glomerüler hastalıklarla birlikte bulunabilir

Akut TİN- *Patoloji*:

- Ana bulgular tübüler ödem, tübülüs ve interstisyumda lenfosit infiltrasyonu ve tübüler hasar
- İlaça bağlı TİN'de eozinofiller
- Patogenez de T-hücre aracılı immün mekanizmalar sorumlu

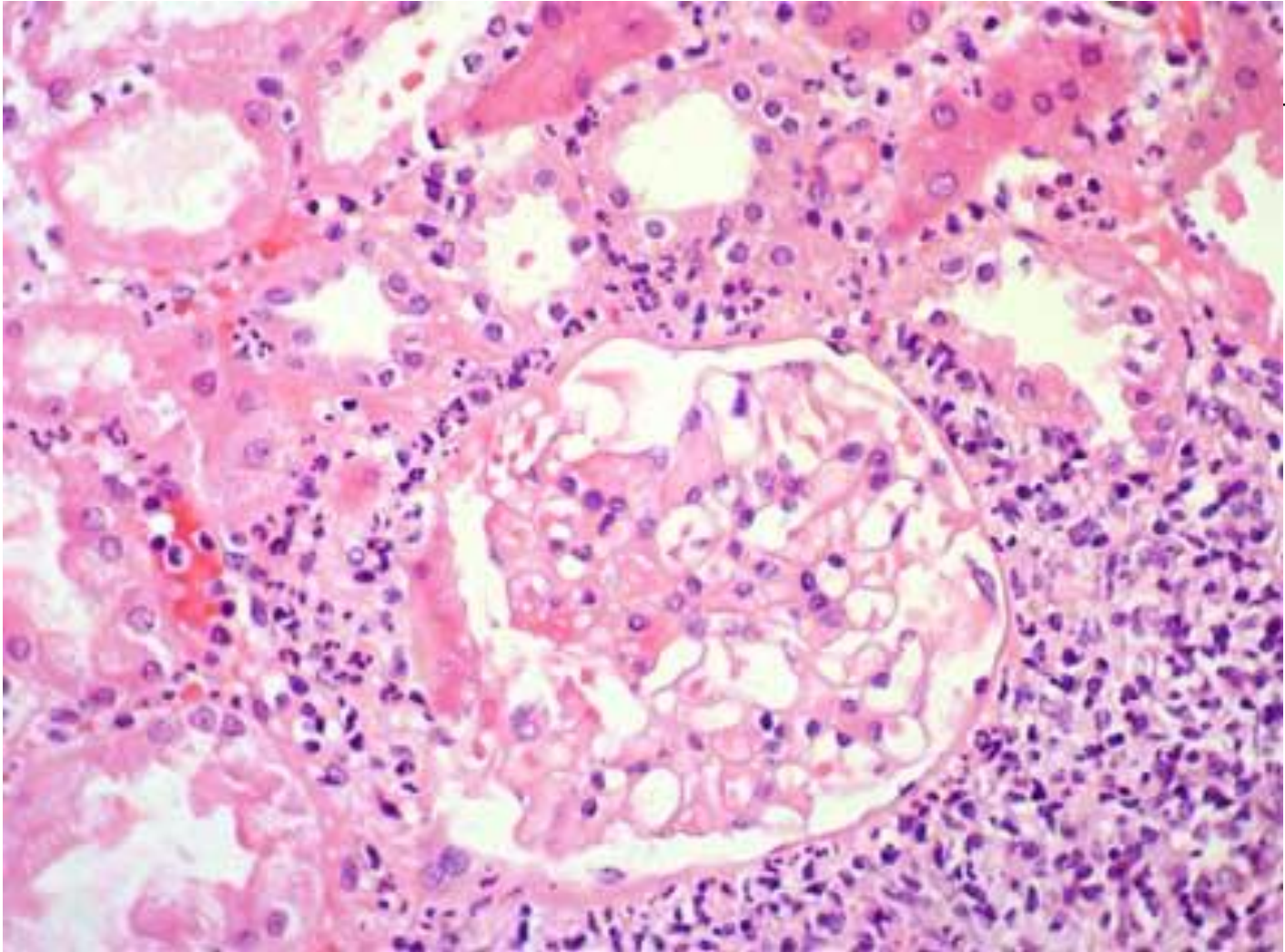


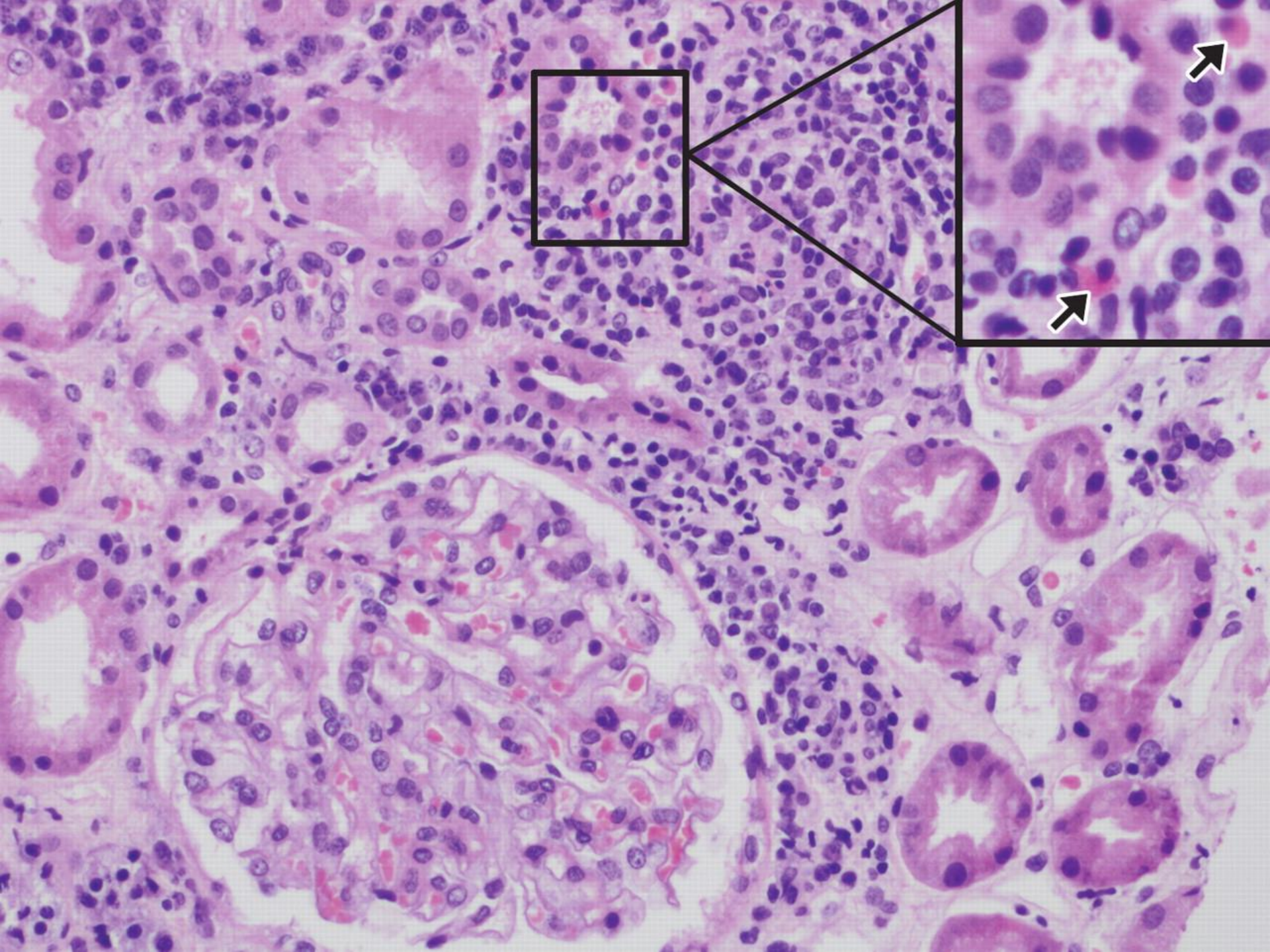
Kidney biopsy. This is an example of acute interstitial nephritis. The renal cortex shows a diffuse interstitial, predominantly mononuclear, inflammatory infiltrate with no changes to the glomerulus. Tubules in the center of the field are separated by inflammation and edema, as compared with the more normal architecture in the right lower area (periodic acid-Schiff, 40 X



Kidney biopsy. Shown here is an example of acute interstitial nephritis. The diagnosis is based on the active inflammatory infiltrate on the right with unaffected glomeruli. Interstitial edema and fibrosis are present on the left side of the field, where some tubules show thickened basement membrane (hematoxylin and eosin, 20 X).

- 
-
- **Akut TIN (ATİN)**: Çoğunlukla lenfositlerden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu
 - Ayrıca eozinofil, makrofaj ve nötrofiller de gözlenebilir
 - ATİN klinikte böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma
 - **KTİN**'de ise böbrek fonksiyonlarında yavaş bozulma, interstisyel fibroz ve atrofi var





Akut TİN-patogenez ve patoloji

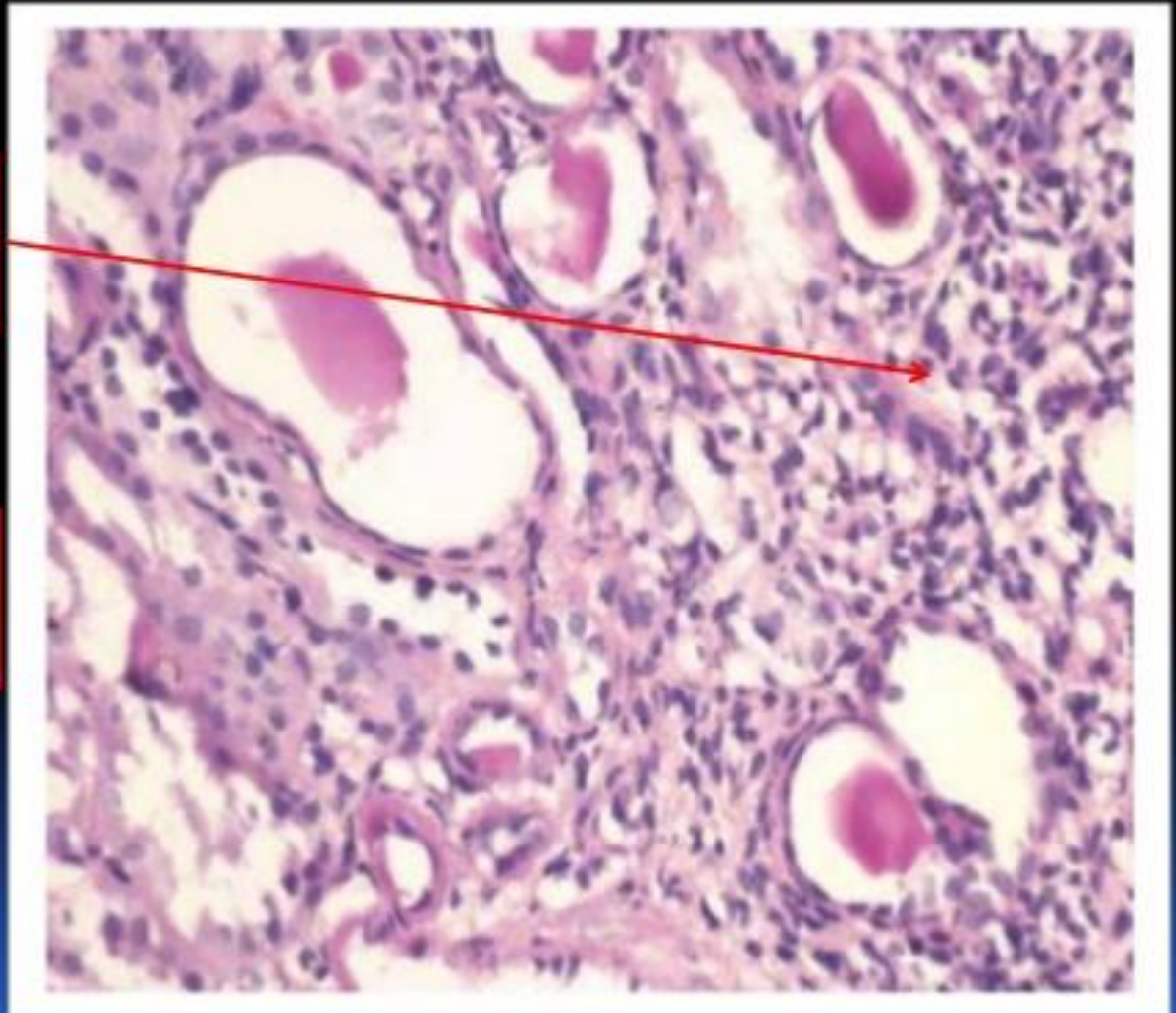
- Tubulo-interstisyumun lenfositik infiltrasyonu, tubuler ödem ve tubuler hasar
- Eozinofiller (özellikle ilaca bağlı tipte)
- patogenez? T hücre aracılı immun mekanizma
- Bazı olgularda anti tübüler bazal membran antikoru ve immun kompleks birikimleri var
- İnflamatuvar hücre infiltrasyonu genelde lokal gelişir

Tubulointerstitial Nephritis

Inflammatory cell infiltrate

- Mononuclear cells
- Eosinophils

Note: - the presence of
interstitial fibrosis
imparts a worse prognosis

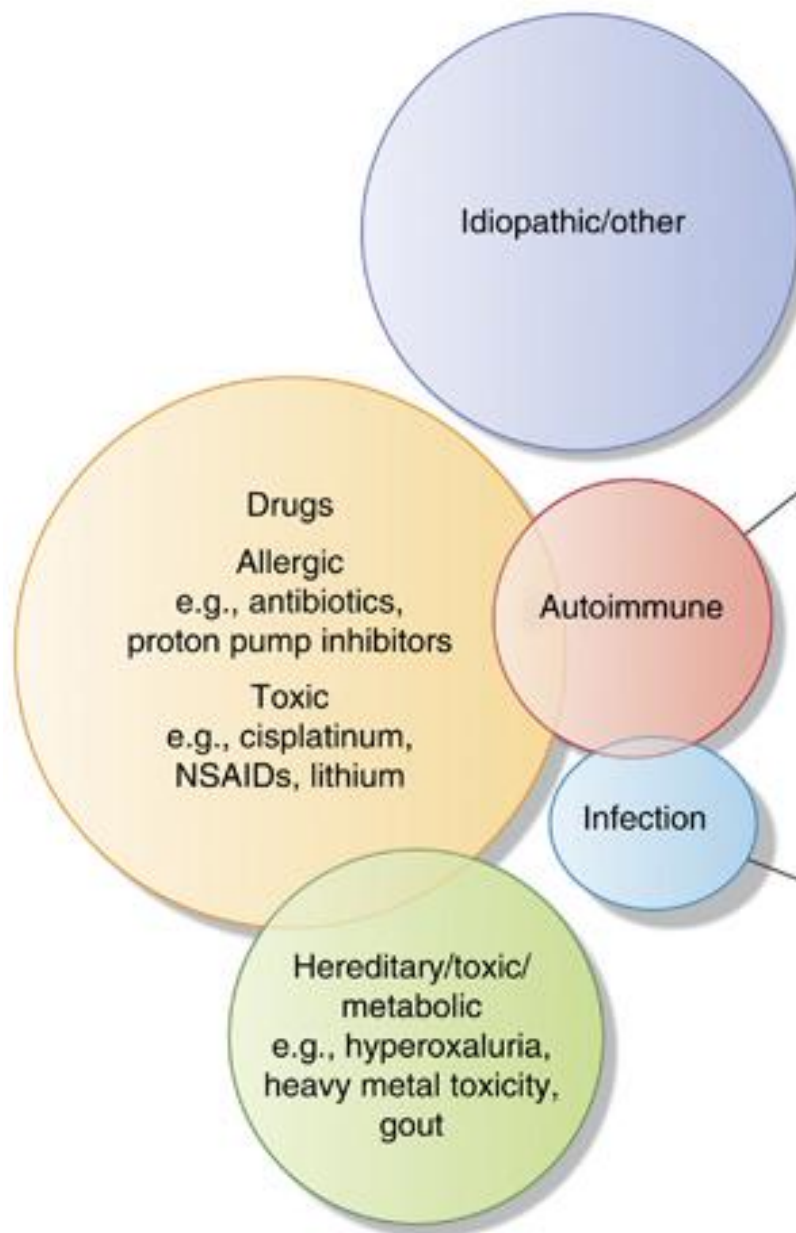


Akut TİN nedenleri

- 1) İlaçlar** – Beta-laktam antibiyotikler, sefalosporinler, sulfonamidler, trimetoprim-sulfametoksazol, florokinolonlar, tetrasiklin, eritromisin, rifampisin, NSAİİ'lar, siklosporin, diüretikler, proton pompa inhibitörleri, antikonvülzanlar (Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, sodyum valproat)
- 2) Enfeksiyonlar** – Bakteriyel (*Leptospira*, *Mycobacteria*, *Streptokoklar*, *Salmonella typhi*, *Mycoplasma*), Viral (*Adenovirüs*, *EBV*, *Hepatit B virüsü*, *HIV*, *CMV*, kızamık, *Hantavirüs*, *BK polyoma virus*), riketsia, fungus ve parazitler (*Leptospirozis*, *Toksoplazma*)
- 3) İmmün aracılı-** Glomerülonefrit ile birlikte: IgA nefropati, membranöz nefropati, lupus nefriti
- Glomerüler hastalık olmaksızın** – Akut allograft rejeksiyonu

TINU (Üveitle birlikte tübülointerstisyel nefrit)

- 1) İdyopatik**
- 2)** SLE, sarkoidoz, Sjögren sendromu, Wegener granülomatozis, Behçet hastalığı
- 3) Enfeksiyöz** – Tüberküloz, bruselloz, toksoplazmoz, EBV, HIV, klamidya



Autoimmune

With tubulointerstitial immune complex deposits

Associated with systemic disease:

- IgG4-associated systemic disease
- Sjogren syndrome
- Systemic lupus erythematosus (with glomerular disease)

Primary in kidney:

- Idiopathic hypocomplementemic TIN with extensive immune deposits
- Giant-cell tubulitis with TBM immune deposits (drug reaction?)
- Associated with glomerular disease (e.g., membranous glomerulonephritis)

Without immune complex deposits

- Anti-tubular basement membrane nephritis (linear TBM staining for immunoglobulin)
- TINU syndrome
- Sarcoidosis
- Other

Infection

Direct infection (viral, bacterial, other)
e.g., BK polyomavirus interstitial nephritis (may show TBM deposits), acute pyelonephritis

Reactive

e.g., post-streptococcal

Akut TİN- Hastalık ilişkili

- Glomerülonefritler (SLE gibi)
- Akut allograft rejeksiyonu
- TİN ve üveitis sendromu (TINU)
- Sarkoidoz

- İdyopatik akut tubulointerstisyel nefrit

Akut TİN nedeni - Enfeksiyonlar

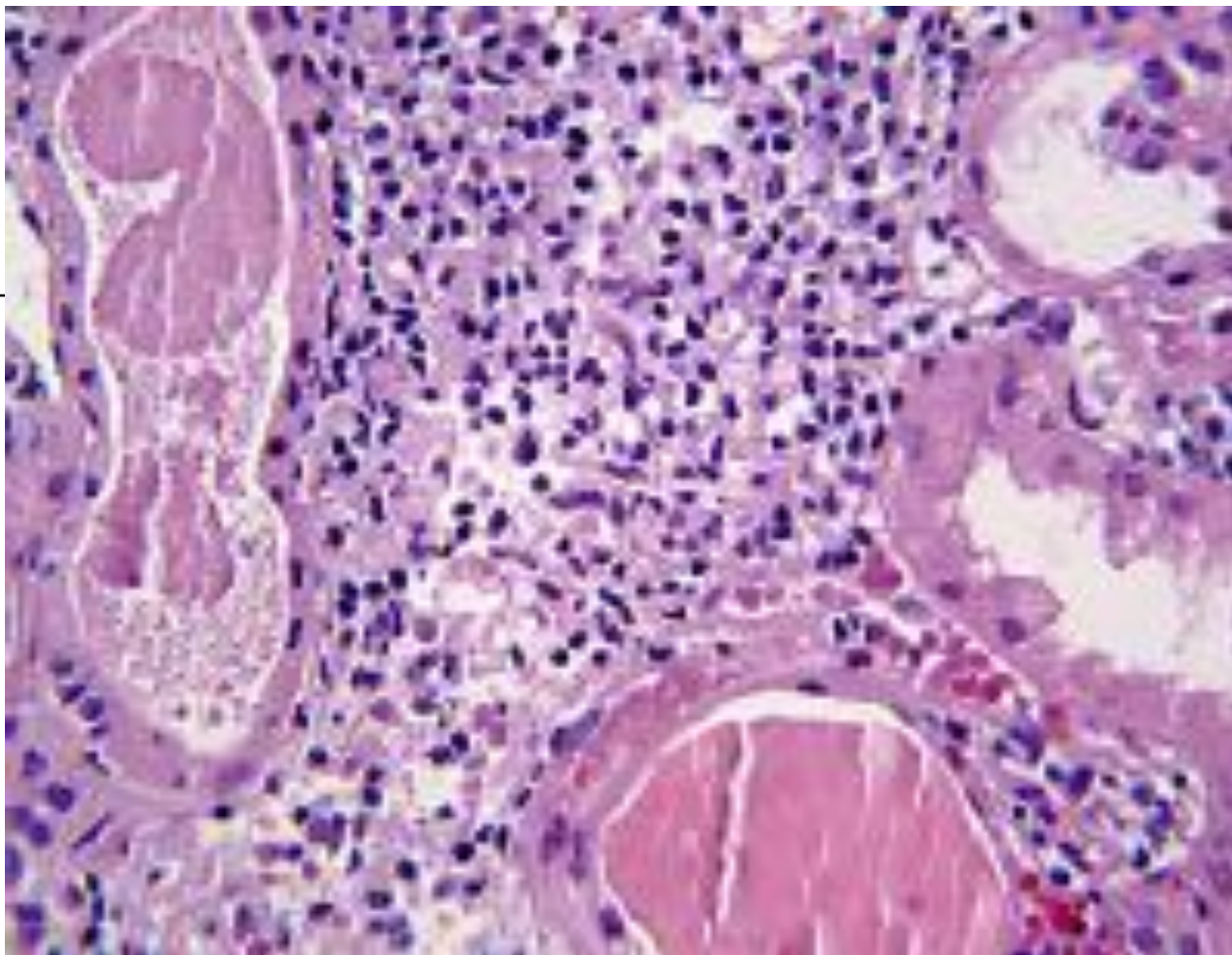
- Legionella
- Leptospira
- Mikobakterium tüberkülozis
- CMV
- Streptokoklar
- C. Diphtheria
- EBV
- Yersinia vd.

Patogenezde immun mekanizma kanıtları

- Ateş, döküntü, eozinofili...hipersensitivite
- Dolaşımda ilaç haptenlerine karşı antikor saptanması
- Dolaşımda anti-tübüler bazal membran antikoru
- Tübüler bazal membranda kompleman birikimi
- Serum IgE artışı
- Etkenle yeniden karşılaşmada tekrarlama

Patofizyoloji

- Artmış intratübüler basınç
- Tübüler geri sızma
- Tübüloglomerüler feed-back
- Renal damar vazokonstriksiyonu



Kidney biopsy. This image shows acute interstitial nephritis. The interstitium is expanded by mononuclear inflammatory infiltrate and edema. Acute tubular damage is present; some tubules are distended and contain granular casts (hematoxylin and eosin, 40 X).

Akut TİN

- Proteinüri yaygındır ancak ağır proteinüri çok nadirdir (<1 g/gün)
- Histolojik bulgular: İnterstisyumda T-hücreleri, makrofaj ve plazma hücreleri infiltrasyonu
- Böbrek yetmezliği 3 haftadan uzun sürerse iyileşme olasılığı azalır

Klinik bulgular

- Akut böbrek fonksiyon bozukluğu
- Çoğu asemptomatik
- Akut veya subakut başlangıç – Bulantı, kusma, halsizlik
- Çoğunlukla **poliürik**
- Hafif proteinüri
- Allerjik hastalık bulguları (Döküntü, ateş, Eozinofili)

Akut TİN klinik - Böbrek belirtileri:

- Akut TİN'deki akut böbrek hasarının Akut glomerülonefritten (AGN) ayrımı:

AGN'de görülen oligüri, bariz ödem, önemli proteinüri, eritrosit silendirleri ve hipertansiyon **akut TİN'de bulunmaz**

Akut TİN sonucu oluşan tübülopatide

- Tüm tübülüs segmentleri etkilenebilir.
- **Proksimal** tübüler fonksiyon bozukluğuna işaret eden hiperkloremik metabolik asidoz, glikozüri, fosfatüri, proteinüri, hipopotasemi görülür.
- **Distal** tübüler fonksiyon bozukluğuna işaret eden poliüri, hiperpotasemi ve hipomagnezemi

Böbrek dışı belirtiler:

- ateş,
- döküntü,
- artralji,
- iştahsızlık,
- böğür ağrısı,
- kusma;
- akut TİN'e neden olan enfeksiyon veya immünolojik bozukluğun sistemik özellikleri ve TINU sendromunda üveitis

LABORATUVAR BULGULAR

- Plazma Cr yükselir (Neredeyse tümünde)
- Eozinofili ve eozinofilüri
- İdrarda lökositler, lökosit kümeleri ve eritrositler, silendirler
- TIN bulguları; Fanconi sendromu ve renal tübüler asidoz
- FeNa >%1

TİN'de Lab:

- İdrar tetkiki ile proteinüri (<1 g/gün), eritrositüri, lökositüri, eozinofilüri (idrarda eozinofil $>\%1$, tipik olarak ilaçla oluşan TİN'de) saptanır.
- Granüler, hiyalen ve lökosit silendirleri görülebilir, eritrosit silendirleri nadirdir.

Tetkikler:

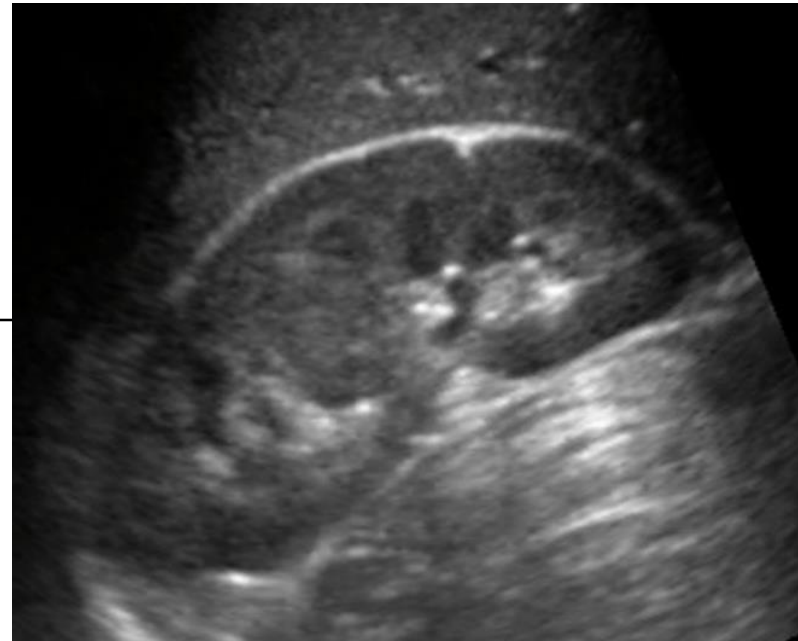
- Gros hematüri ve ağır proteinüri genellikle görülmez,
- ancak bir istisna olarak non-steroid antienflamatuar ilaca bağlı gelişen TİN'de **nefrotik sendrom** görülebilir.

TIN'de Lab

- Tübüler disfonksiyon varsa hipostenüri, glikozüri, aminoasidüri, bikarbonatüri, fosfatüri ve magnezyum kaybı görülür.
- Ayrıca, **ilaçla oluşan TIN**'de normokrom, normositer anemi, lökositoz, periferik eozinofili, yüksek eritrosit çökme hızı, yüksek karaciğer enzim (ALT, AST) düzeyleri görülür.

USG – Seyir - Biyopsi

- Renal **ultrasonografi** normal böbrek bulguları veya artmış böbrek parankim ekojenitesi ile birlikte büyümüş böbrekleri gösterebilir.
- Suçlanan ilacın kesilmesi ile **spontan iyileşme** olması tanıyı doğrular.
- **Böbrek biyopsisi** nedenin bilinmediği durumlarda veya hastanın böbrek fonksiyonları hızla bozuluyorsa uygulanır.



Tedavi

- Etken ilacın kesilmesi
- Altta yatan enfeksiyonun tedavisi
- Böbrek fonksiyonları düzelmezse steroidler – Faydası gösterilememiş
- Ağır vakalarda gerekirse diyaliz

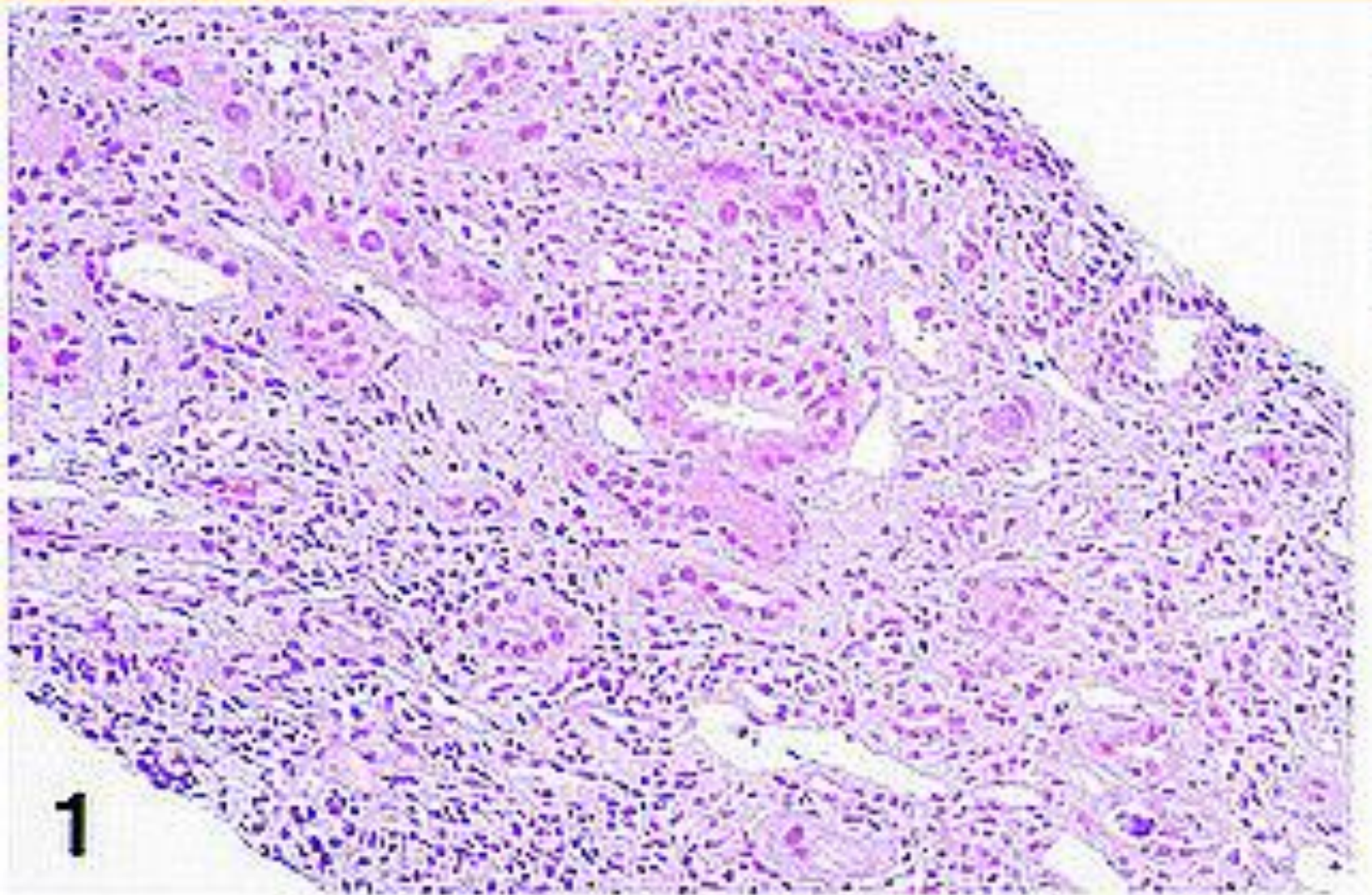
Prognoz

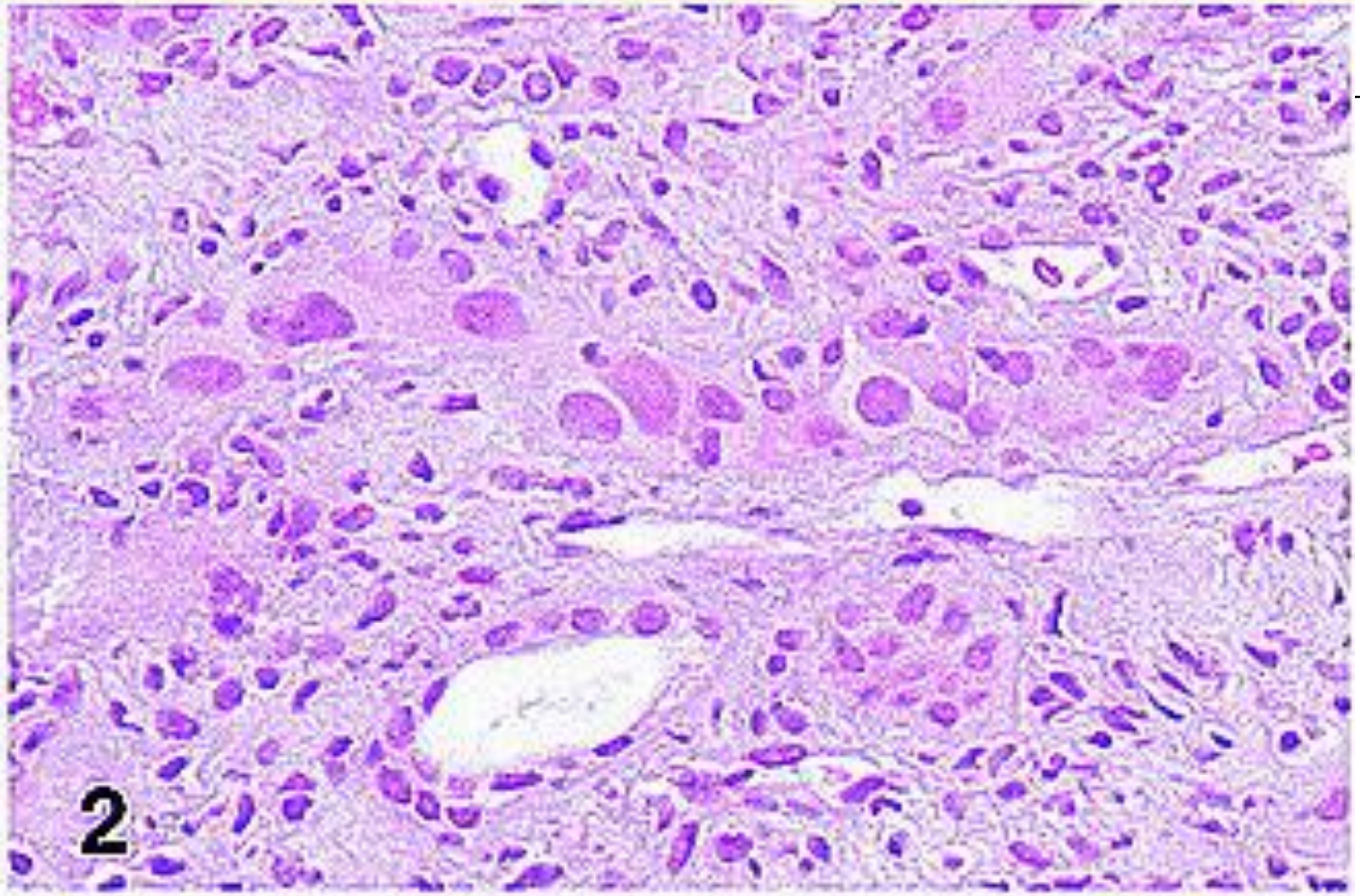
- Renal fonksiyonların düzelmesi mükemmeldir
- Kötü prognoz faktörleri:
 - Biyopside ağır Tİ inflamasyon
 - ABH devam süresi uzun ise
 - Yüksek serum Cr düzeyleri



Kronik Tübülointerstisyel Nefrit (KTİN)







Kronik TİN nedenleri-

İlaç ve toksinler

- Analjezikler
- Siklosporin
- Lityum
- Ağır metaller

Enfeksiyonlar (akut TIN'deki gibi)

Kronik TİN nedenleri

- 1) Kalıtsal böbrek hastalıkları** – Juvenil nefronofitizis, polikistik böbrek hastalığı, sistinozis, okzalozis, Fabry hastalığı, Alport sendromu, Orak hücreli anemi, Wilson hastalığı
- 2) İlaç ve toksinler** – Ağır metaller, İlaçlar: NSAİİ'lar, lityum, siklosporin, sisplatin
- 3) Enfeksiyonlar** – Akut TİN'deki gibi
- 4) Yapısal böbrek hastalığı** – Reflü nefropati, renal displazi, tıkalı üropati, posterior üretral valv, üreteropelvik bileşke darlığı
- 5) Metabolik** – Hiperkalsiüri, hiperürisemi, hipopotasemi, hiperokzalüri
- 6) Hastalıklarla birlikte:** Alport sendromu, juvenil nefronofitizis, polikistik böbrek, sistinozis, okzalozis
- 7) İmmünolojik** – SLE, Crohn hastalığı, anti-GBM antikor hastalığı, PAN, Wegener granülomatosis, kronik allograft rejeksiyonu, TİNU, kronik aktif hepatit
- 8) Çeşitli:** Balkan nefropati, Çin Halk ilacı nefropatisi, sarkoidoz, radyasyon hasarı

Kronik TİN- Hastalık ilişkili

Metabolik/herediter hastalıklar

- Sistinozis
- Oksalozis
- Fabry hastalığı
- Wilson hastalığı
- Orak hücre nefropatisi
- Alport sendromu
- Jüvenil nefronofitizis/medüller kistik hastalık
- Polikistik böbrek hastalığı

Kronik TİN- Hastalık ilişkili

İmmunolojik

- SLE
- Kronik allograft rejeksiyonu
- TİN ve üveit sendromu (TINU)

Ürolojik

- Posterior üretral kapakcık
- Prune-Belly sendromu
- Üreteropelvik bileşke tıkanıklığı
- Vezikoüreteral reflü

Kronik TI nekroz

- Konjenital böbrek hastalığı zemininde (obstrüktif üropati veya VUR)
- İnterstisyel fibroz, tübüler atrofi, glomerüler skleroz
- Parçalı ya da yaygın tutulum
- İdyopatik olabilir (erişkinde sık)
- Kronik TIN **her türlü progresif renal hastalıkta görülür** ve SDBY'e gidişi belirleyen tek en önemli faktördür

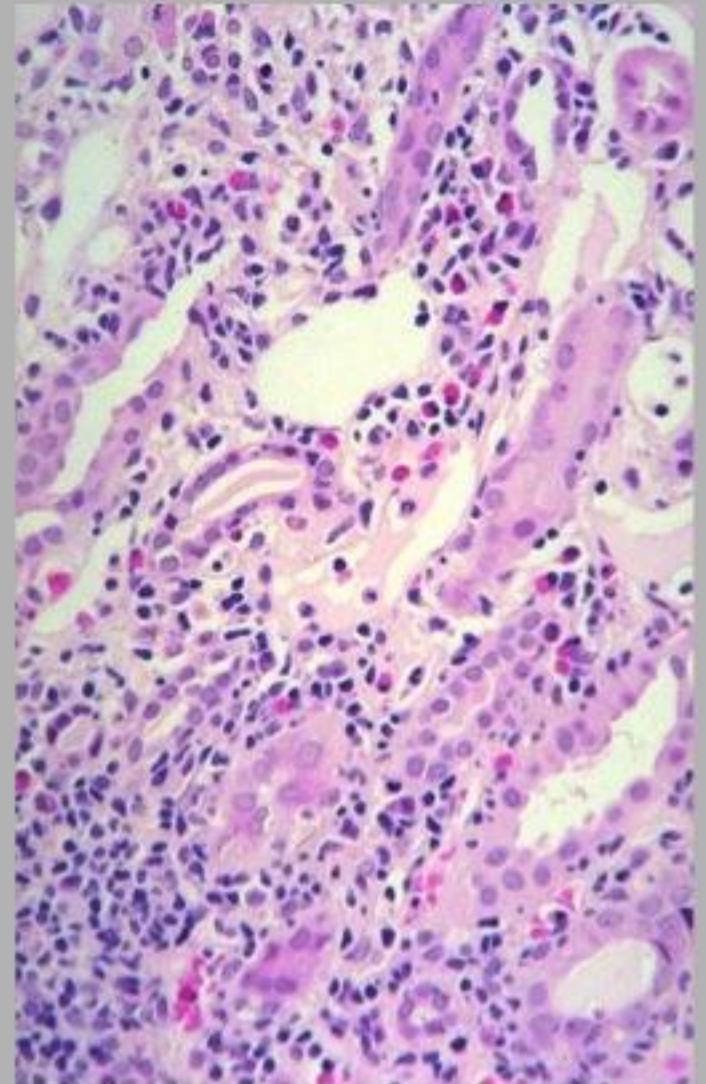
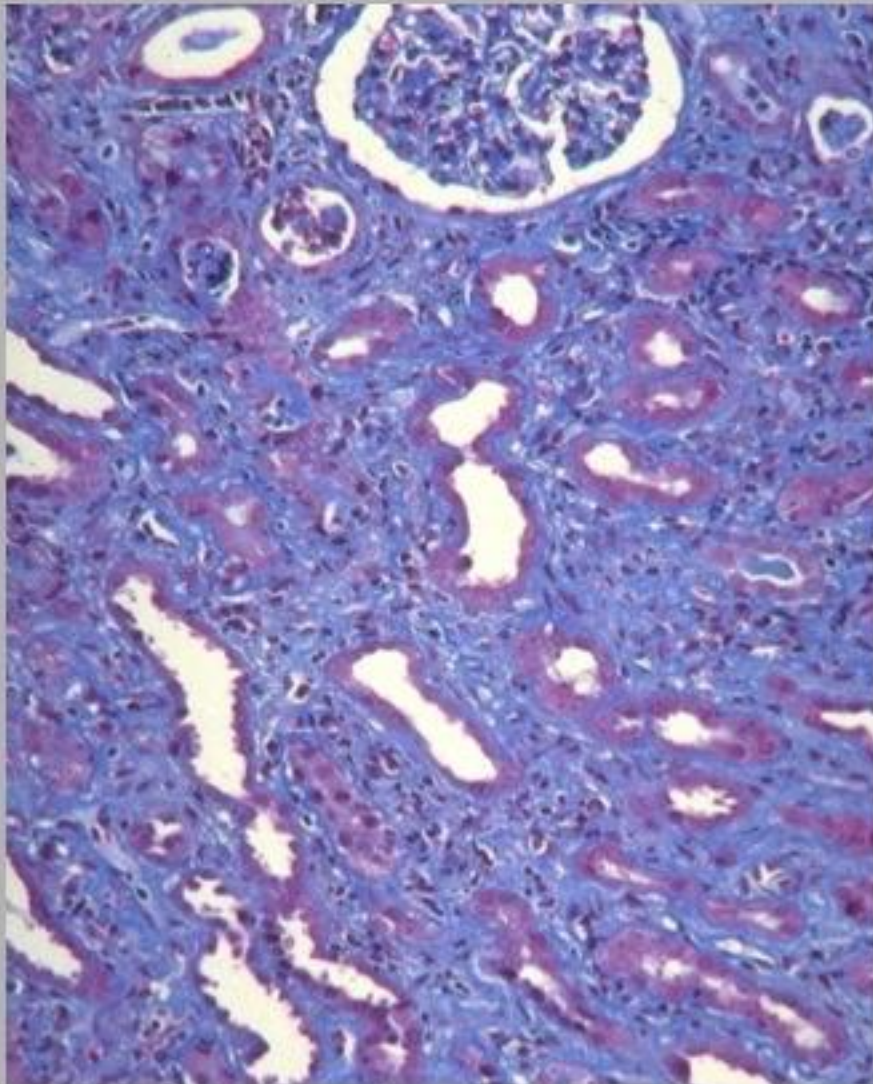
Kronik TİN- Patogenez ve patoloji

- Akut TİN gibi; belirlenmemiş ama immun aracılı
- **Makroskopik** olarak böbrekler soluk ve yaşa göre küçük
- **Mikroskopik**: Tubuler atrofi, interstisyel fibroz ve yama şeklinde lenfosit infiltrasyonu
- Hastalığın geç dönemlerine kadar glomerüller korunur
- Primer hastalığın histolojik özellikleri bulunabilir



Interstitial nephritis

Chronic interstitial nephritis

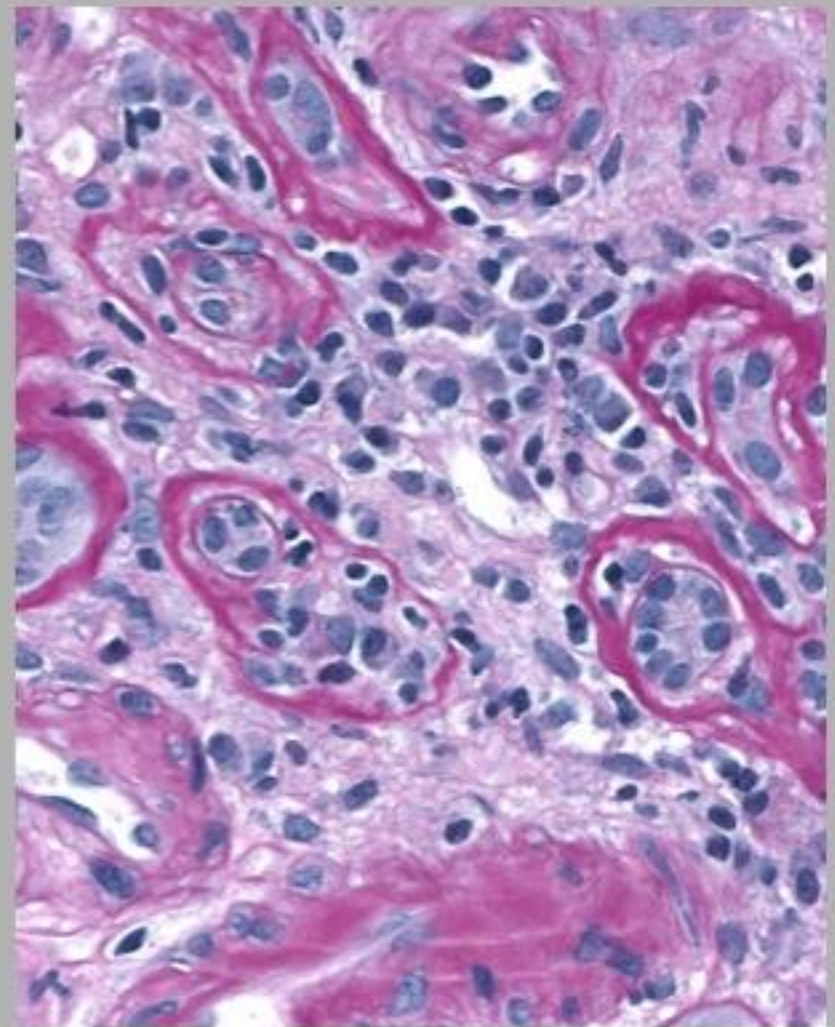
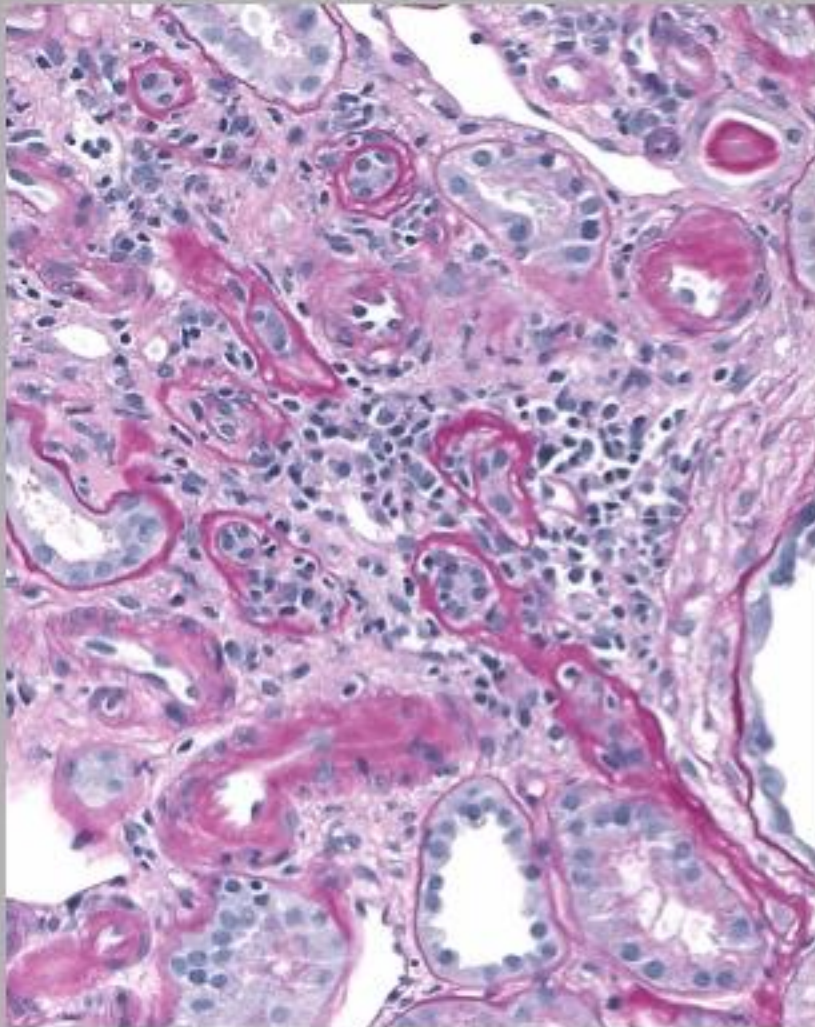


Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy in some places, tubulitis in others



Interstitial nephritis

Chronic interstitial nephritis



CIN or not? Tubulitis in atrophic tubules are not diagnostic for CIN but the presence of plasma cells or eosinophils are highly suspicious of CIN.

Kronik TİN- Klinik belirtiler

- Nonspesifik
- KBY semptom ve bulguları
- Yorulma, büyüme geriliği, poliüri, polidipsi, enürezis sık
- Anemi (JN'de belirgin)
- Tuz kaybı (tubuler hasar)
- Hipertansiyon yok

Klinik bulguları:

- Non-spesifik semptomlar olarak:
 - kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı, kusma, büyüme geriliği, poliüri-polidipsi ve enürezis sıklıkla bulunur.
- Çoğu zaman tuz kaybı ile birlikte olduğu için ağır hipertansiyon beklenen bir bulgu değildir.
- Renal tübüler asidozların tüm tipleri görülebilir.

Klinik bulguları:

- Anemi ve kemik hastalığı böbrek disfonksiyonun derecesi ile orantılı değildir.
- Ultrasonografide küçük ve ekojenitesi artmış böbrekler JN'i veya tıkalı üropatiye işaret eder.
- Nedeni bulunmayan olgularda böbrek biyopsisi yapılabilir
 - ancak ilerlemiş vakalarda böbrek biyopsisi tanıya yardımcı olmaz.

Tanı

- Renal tubuler hasar belirti ve bulguları:
 - Poliüri, yüksek serum Cr,
- Kronik hastalık öyküsü (uzun süreli enürezis, Fe tedavisine dirençli anemi)
- USG;
 - küçük ekojen böbrekler, kortikomedüller kist (JN), tıkalı uropati bulguları
- VSUG: VUR veya mesane anormalliği
- Nedeni belli değilse böbrek biyopsisi (ilerlemiş vakalarda tanısal değeri yok)

Tedavi

- Sıvı ve elektolit dengesini sağlayacak konservatif tedavi,
- Nefrotoksik ajanlardan kaçınma
- Altta yatan primer hastalık ve Metabolik hastalıkların uygun tedavisi yapılır
- Tıkalı üropatilerde tuz desteği ve anti-potasyum tedavi gerekebilir.
- Tekrarlayan İYE'si olan hastalarda antibiyotik profilaksisi ile böbrek hasarının ilerlemesi yavaşlatılabilir.

Prognoz

- Prognoz altta yatan hastalığın doğasına bağlıdır
- Ko-morbid hastalık (Hipertansiyon, anemi, obezite, hiperlipidemi) varlığı kötü prognozda etkilidir
- Tıkalıcı üropati ve VUR'lu hastada değişken renal hasar ve seyir
- Aylar, yıllar içinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir.

