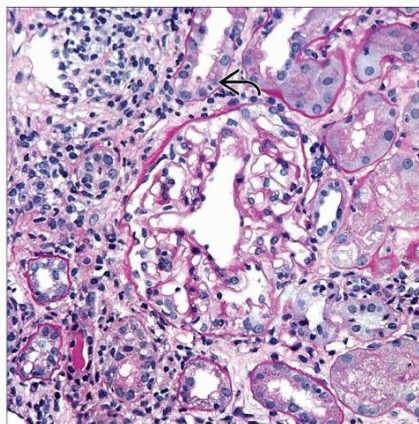


# Οξεία Φαρμακευτική Νεφρίτιδα



Ξυδάκης Δημήτρης

Νεφρολόγος

Επιμ Α

ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

# Phenotype standardization for drug-induced kidney disease

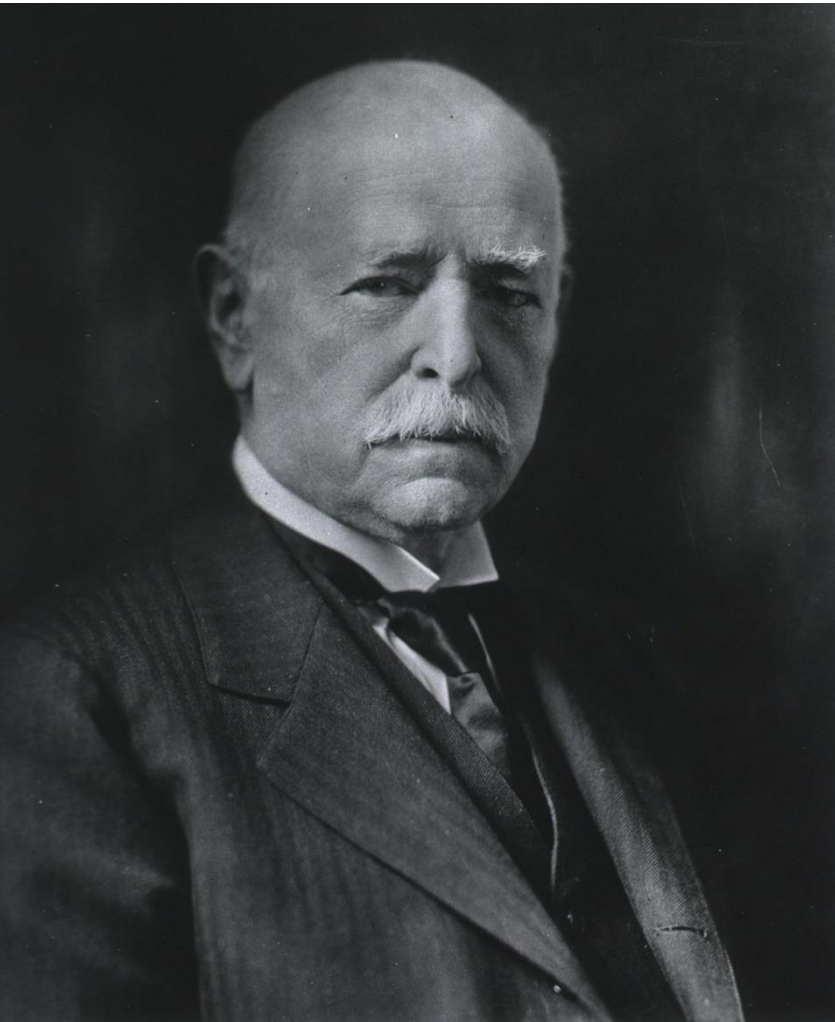
Ravindra L. Mehta<sup>1,10</sup>, Linda Awdishu<sup>2,10</sup>, Andrew Davenport<sup>3</sup>, Patrick T. Murray<sup>4</sup>, Etienne Macedo<sup>5</sup>, Jorge Cerda<sup>6</sup>, Raj Chakaravarthi<sup>7</sup>, Arthur L. Holden<sup>8</sup> and Stuart L. Goldstein<sup>9</sup>

**Table 9. Phenotypes of drug-induced AKI**

	<b>Tubular</b>	<b>Interstitial</b>	<b>Glomerular</b>	<b>Crystal-Induced</b>
Type of injury	Cytopathic or toxic injury	Inflammatory	Nephritic or Nephrotic syndrome; Thrombotic Microangiopathy	Intracellular deposition or intratubular obstruction
Mechanisms	Mitochondrial damage	Hypersensitivity reaction	Podocyte or endothelial cell damage	Osmotic, obstructive, or epithelial cell toxicity
Common agents	Aminoglycosides Contrast Vancomycin	Penicillins PPI	Bisphosphonates Hydralazine Calcineurin inhibitors	Phosphate Orlistat Sulpha Indinavir

Reprinted with permission from Koyner JL, Thakar CV: Acute kidney injury and critical care nephrology. *NephSAP* 2017;16:111-169, original Table 6, p. 148. PPI, proton pump inhibitor.

κατηγοριοποίηση του φαινοτύπου της νεφρικής βλάβης από φάρμακα



VOLUME III JULY AND SEPTEMBER, 1898 NOS. 4 AND 5

---

THE JOURNAL  
OF  
EXPERIMENTAL MEDICINE

---

ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS.

BY W. T. COUNCILMAN, M. D.

*(From the Sears Pathological Laboratory of Harvard University.)*

PLATES XXXVII AND XXXVIII.

DEFINITION.—An acute inflammation of the kidney characterized by cellular and fluid exudation in the interstitial tissue, accompanied by, but not dependent on, degeneration of the epithelium; the exudation is not purulent in character, and the lesions may be both diffuse and focal.

This condition was first described by Biermer (1). He found the kidneys of a child four and a half years old, who died of scarlet fever, greatly swollen, the surface pale, and on microscopical examination showing intense infiltration of the connective tissue with lymphoid cells. He considers the formation of lymphoid tissue here analogous to that found in typhoid fever. The cellular infiltration is more marked in the pyramids than in the cortex. E. Wagner (2) describes a similar case, in which,

# Τι είναι η Οξεία Φαρμακευτική Νεφρίτιδα?

- Μια ανοσολογικής αρχής βλάβη του διάμεσου νεφρικού ιστού και των σωληναρίων
- Χαρακτηρίζεται από
  - Φλεγμονή του διάμεσου ιστού
    - Οίδημα, διήθηση από λευκοκύτταρα
  - Διήθηση της σωληναριακής μεμβράνης
  - Βλάβη νεφρικών σωληναρίων - σωληνίτιδα
  - Διάφορου βαθμού ίνωση

# Επιδημιολογία της ΟΔΝ

- Ανεπτυγμένες χώρες: > 70% των ΟΔΝ οφείλονται στα φάρμακα. 50% στις αναπτυσσόμενες.
- Ευθύνεται για περίπου 20% των ΟΝΒ χωρίς προφανές αίτιο
- 1-3% σε όλες νεφρικές βιοψίες
- 13-27 % στις βιοψίες με ΟΝΒ
- Η επίπτωση της αυξάνει:
  - Αύξηση πολυφαρμακίας
  - Γήρανση πληθυσμού (ΑΙΝ 87% σε ηλικιωμένους vs. 64% σε νεώτερους)
  - Ευκολότερη ένταξη βιοψίας νεφρού στη κλινική πρακτική

# Παθогένεια

- Βασικός μηχανισμός: Καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας στο αντιγόνο. Ο χρόνος που μεσολαβεί για την εκδήλωση ΟΔΝ μετά έκθεση σε φάρμακο, 10 - 14 μέρες, υποδηλώνει τυπική εκδήλωση συνδρομής που σχετίζεται με T-cells
- Μηχανισμοί αντίδρασης :

Σχηματισμός αντισωμάτων απευθείας προς το φάρμακο( πχ προκαιναμίδη)

Μοριακή μίμηση: κοινή αμινοξική αλληλουχία με κάποιο/καποια αντιγόνα νεφρικών σωληναρίων

“p-I” φαινόμενο: άμεση αντίδραση του φαρμάκου με συγκεκριμένο T υποδοχέα ή συγκεκριμένη MHC πρωτεΐνη

Το φάρμακο ή μεταβολίτης του (απτίνη) με μια πρωτεΐνη μεταφορέα διηθούνται και εκκρίνονται δια μέσου της βασικής μεμβράνης των σωληναρίων στην κυκλοφορία

# Παθογένεια

## Φάση Αντιγονο παρουσίασης

- Παρουσίαση αντιγόνου στα δενδριτικά κύτταρα
- **Ενεργοποίηση T κυττάρων**
- Ενεργοποίηση μακροφάγων, ινοβλαστών, ουδετεροφίλων

## Φάση Ρύθμισης

- Έκλυση κυτταροκινών, ενεργών ριζών  $O_2$  από τα λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα
- ↑ σύνθεση ECM από ινοβλάστες
- Διήθηση των σωληναρίων από ουδετερόφιλα

## Φάση Εκτέλεσης

- Παραγωγή προ-ινωτικών παραγόντων (TGF- $\beta$ , PDGF)
- Μετάπτωση κυττάρων διάμεσου χώρου σε ινοβλάστες
- Παραγωγή ECM
- **Ίνωση**









# Κλινική Εικόνα

Φαρμακευτική Κατηγορία			
Αντιμικροβιακά	Β-λακταμες Σιπροφλοξασίνη Σουλφοναμίδες	Ημέρες – Εβδομάδες από την λήψη	ΡΙφαμπικίνη: Δοσοεξαρτωμένη Σε διαλείπουσα χορήγηση Αντισώματα έναντι του φάρμακου
PPI	1992 η πρώτη αναφορά	10-13 εβδομάδες	Πιο ήπια ΟΝΒ από αντιβιοτικά αλλά κακή πρόγνωση: 50% περίπου δεν ανακτούν πλήρως της νεφρικής τους λειτουργία. Υπονατρίαζια και υπομαγνησιαζια
5 - αμινοσαλικυλικ ά	ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος		Ambruz 2014 : IgA νεφροπάθεια (24%) και ΟΔΒ (19%). Αποδόθηκε στο ASA. Αργότερα βρέθηκε ΟΔΝ και χωρίς ASA. Αρα ίσως: εξωεντερική εκδήλωση. Παρακολούθηση ασθενών
ΜΣΑΦ	Όλα	6-18 μήνες	>60 ετών, συχνή χρήση, σπάνιες εξωνεφρικές εκδηλώσεις, ηπιότερη ιστολογική βλάβη Βελτίωση ΡΣΔ μήνες μετά την διακοπή του

# Εργαστηριακά Ευρήματα



- \* **Κρεατινίνη**: αιφνίδια αύξηση ή σταδιακή ήπια αύξηση που δεν εμπίπτει στον ορισμό KDIGO (50% των ΟΔΝ με βιοψία )
- \* **Ηωσινοφιλία** (> 500 EOS/microL) 25-35% : πολύ χαρακτηριστικό. Εγείρει υποψία για ΟΔΝ και αλλεργική αντίδραση σε φάρμακο (δεν είναι ευαίσθητος δείκτης ούτε ειδικός : νεοπλασίες, αθηροεμβολική νόσο, αγγειίτιδα – Μπορεί να είναι ήπια ή απύσχα)
- \* **ΤΚΕ, CRP** συχνά αυξημένες
- \* **Αναιμία** : μείωση παραγωγής ΕΠΟ και/ή αντίσταση ΕΠΟ από την φλεγμονή
- \* **Σωληναριακή δυσλειτουργία** : μπορεί να είναι τοπική ή συστηματική (τοκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία ή ΝΣΟ – προσοχή στις άβη τιμές)



- \* **Πρωτεϊνουρία**: σχεδόν πάντα (> 300 mg/24<sup>H</sup> (εκτός αν – σπανίως- συνυπάρχει με πρωτεϊνουρία < 100 mg/24<sup>H</sup> από ΜΣΑΦ)
- \* **Ηωσινοφιλουρία**: >1% των WBC σε ούρα αποκλείει την διάγνωση ΟΔΝ. Υπάρχει ηωσινοφιλουρία σε άλλες καταστάσεις (π.χ. λοιμώξεις) αλλά τους δεν
- \* **FeNa** : μπορεί να είναι > 1% (ίσως από την φλεγμονή)

Προσοχή σε μια ήπια αλλά  
συνεχή αύξηση της  
κρεατινίνης. Αν την  
αγνοήσουμε, θα οδηγήσει  
σε καθυστερημένη  
διάγνωση της ΟΔΝ και  
εγκατάσταση της ινωσης

# Μικροσκοπική εξέταση ούρων

## Λευκοκυτταρικοί κύλινδροι

3-15%

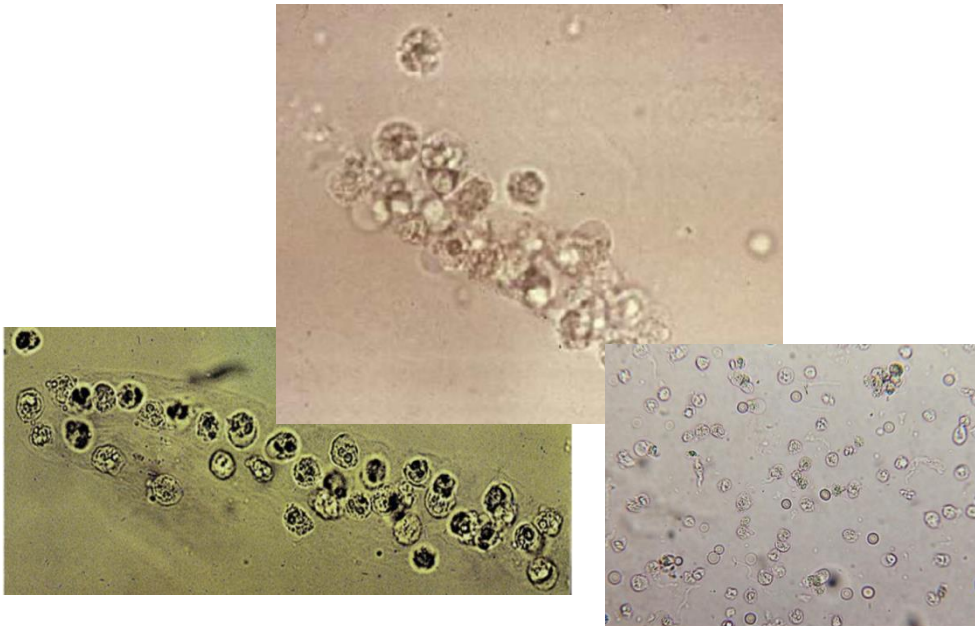
≠Πυελονεφρίτιδες  
Υπερπλαστικές ΣΝ

Ούτε ειδικοί/ ούτε  
ευαίσθητοι

20%  
«Αδιάφορο»  
Ίζημα

**Πυουρία** : 47-57-80% - πιο συχνά  
σε ΟΔΝ από αντιβιοτικά  
**Αιματουρία** : 50% (20-80%)  
**RBC κύλινδροι**: η παρουσία τους  
ήταν αρκετή για τον αποκλεισμό της  
ΟΔΝ. Σε μελέτη (2014): 29% ΟΔΝ  
με βιοψία

**Σωληναριακά Κύτταρα και  
κοκκώδεις κύλινδροι**: έως και 80%  
σαν έκφραση βλάβης των  
σωληναρίων. Αρα η ύπαρξη τους  
δεν πρέπει να «επικυρώνει» την  
ΟΣΝ



Clinical Kidney Journal, 2019, vol. 12, no. 6, 808-813

Muriithi AK, Leung N, Valeri AM et al. Biopsy proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. Am J Kidney Dis 2014; 64: 558-566

# Νεώτεροι Βιοδείκτες

## CD4+ T cells

Th1: INF- $\gamma$ , IL-2, IL-12

Th2: IL-4, IL-5, IL-13

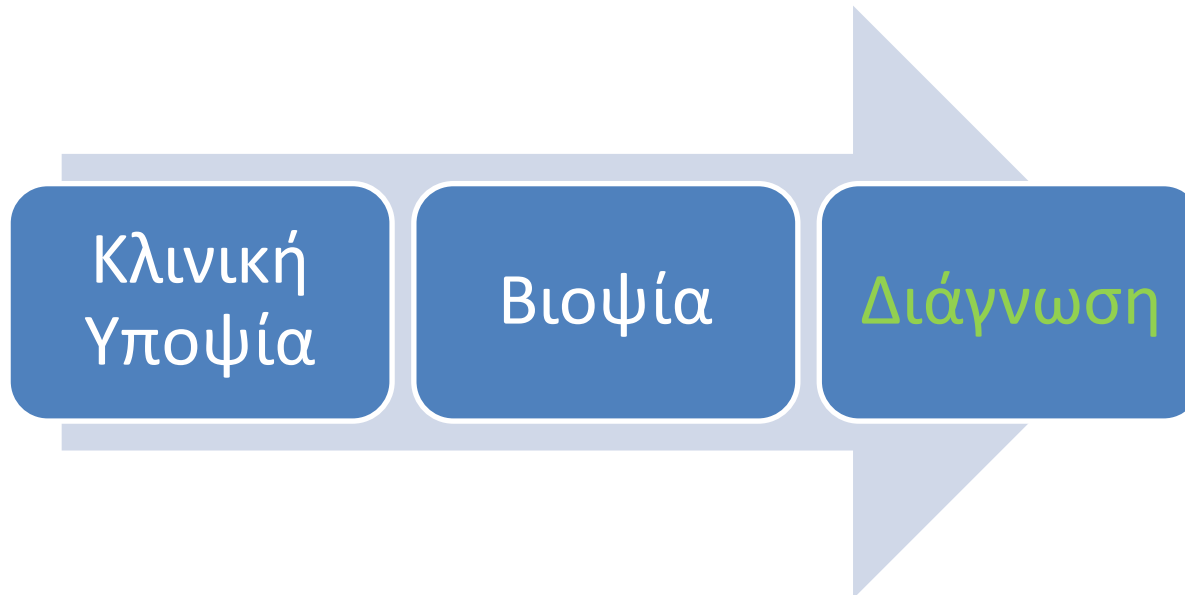
Th9: IL-9

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10

Βιοδείκτης		
$\alpha$ 1 & $\beta$ 2 μικροσφαιρίνες	Επαναρροφούνται στο εγγυς σωληνάριο	Αύξηση τους στα ούρα
MCP1	Σχετίζεται στενά με το διάμεσο οίδημα και την φλεγμονή	Ίσως προγνωστικός ρόλος της βλάβης και ΔΔ μεταξύ ΟΔΝ και ΟΣΝ
Urinary TNF- $\alpha$ , IL-9	Αυξημένος σε ΟΝΔ	ΔΔ σε ΟΔΝ και ΟΣΝ, άλλες νεφροπάθειες
Λόγος στα ούρα M1 μακροφάγων (προ φλεγμονώδη / M2 μακροφάγων (αντι φλεγμονώδη)	Αυξημένος σε ΟΔΝ	ΔΔ ανάμεσα σε ΟΔΝ και άλλες νεφροπάθειες

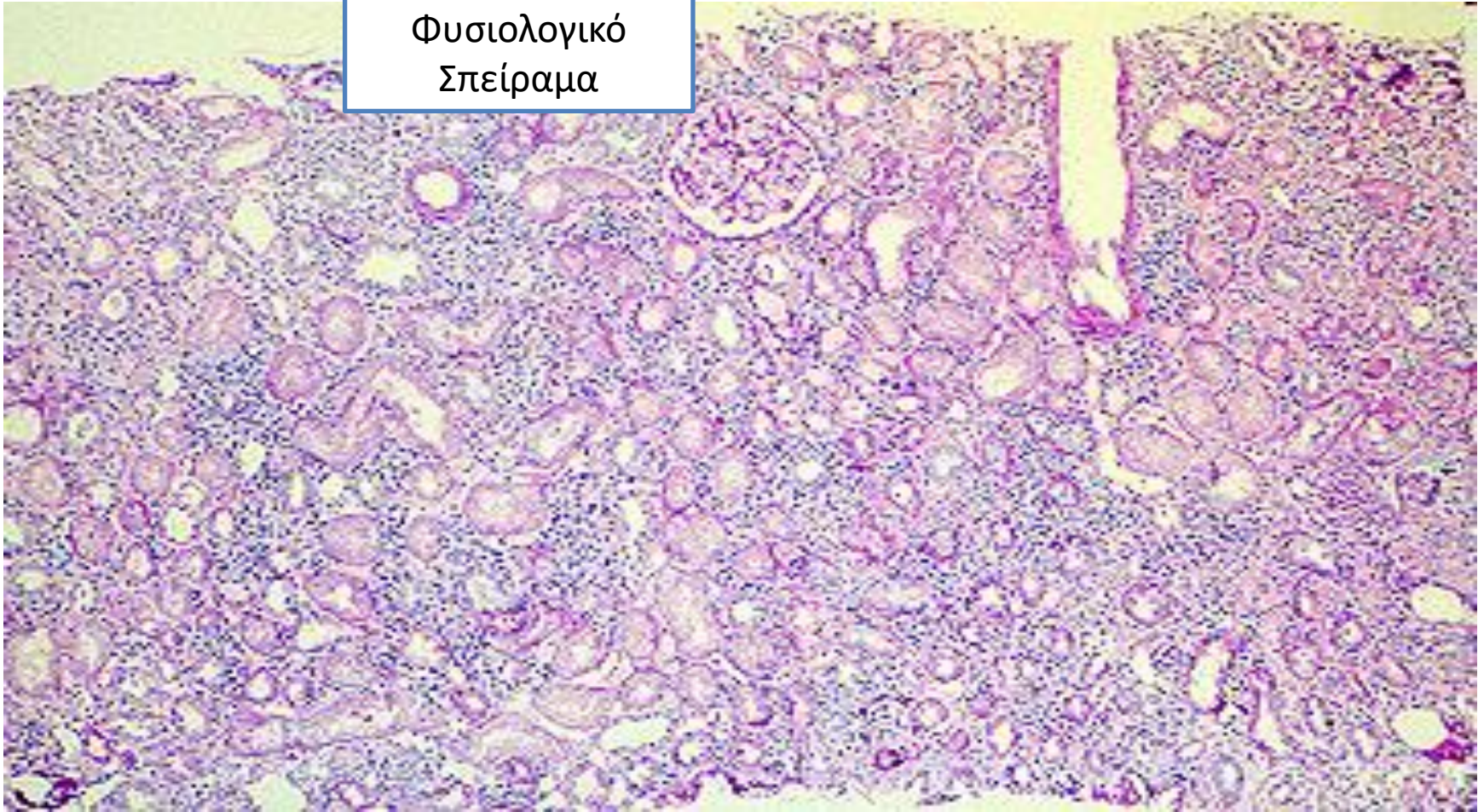
# Διάγνωση

- **Υποψία** : Κλινική εικόνα + εργαστηριακά ευρήματα ειδικά αν υπάρχει χρονική αλληλουχία με την χρήση κάποιου νέου φάρμακου (ειδικά αν είναι συνήθης ύποπτος!)
- Time line με έκθεση στο φάρμακο και ONB
- Σημαντική: καθυστέρηση /μη διάγνωση → ίνωση διάμεσου ιστού → εξήγηση του 40-60% ΧΝΝ σε ασθενείς μετά ένα επεισόδιο ΟΔΝ



# Βιοψία Νεφρού

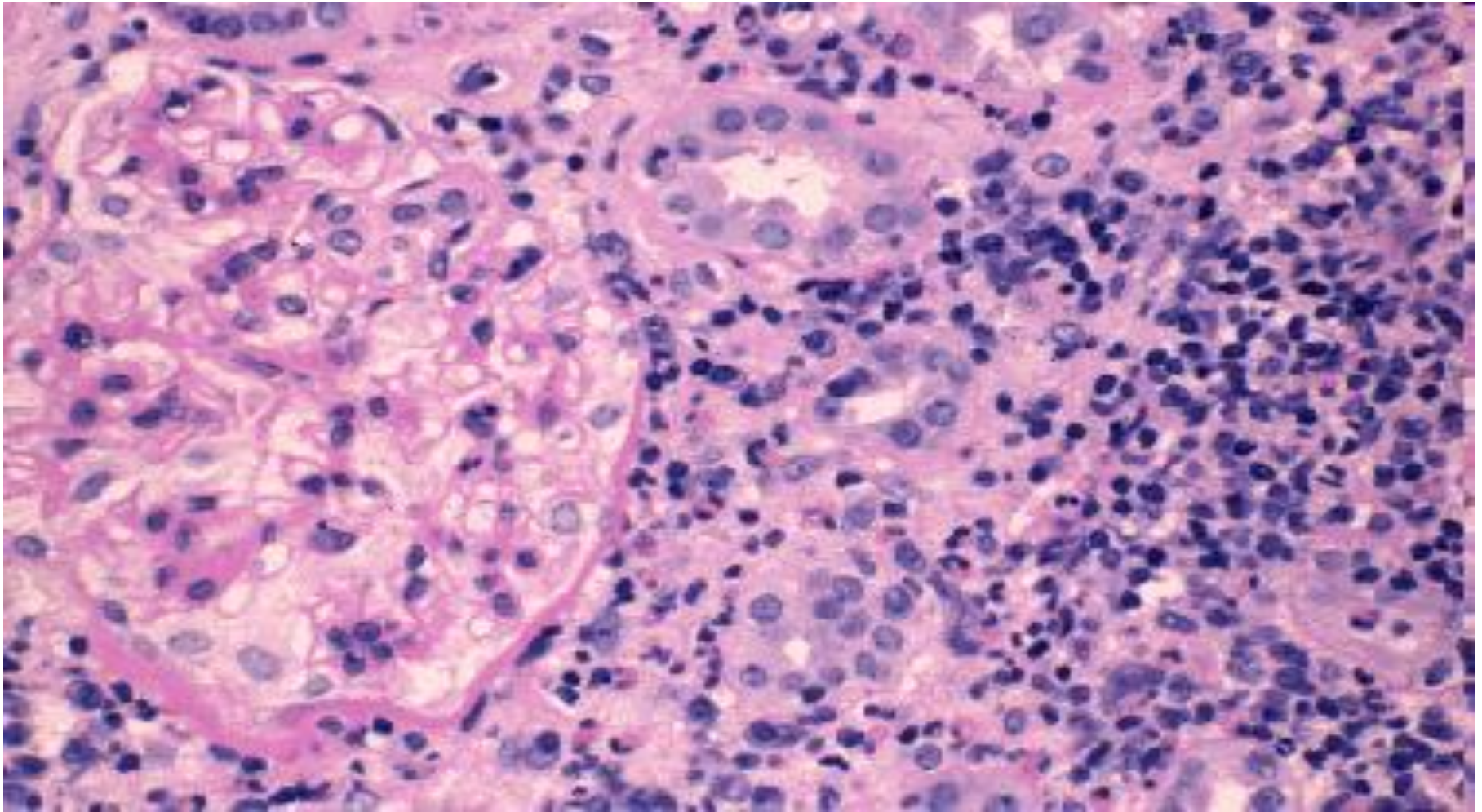
Φυσιολογικό  
Σπείραμα



διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα του διάμεσου ιστού, κυρίως λεμφοκύτταρα και μονοπύρνηνα .Η παρουσία ηωσινοφίλων μπορεί να συνδυάζεται με φαρμακευτικής αιτιολογίας ΟΔΝ



# Βιοψία Νεφρού

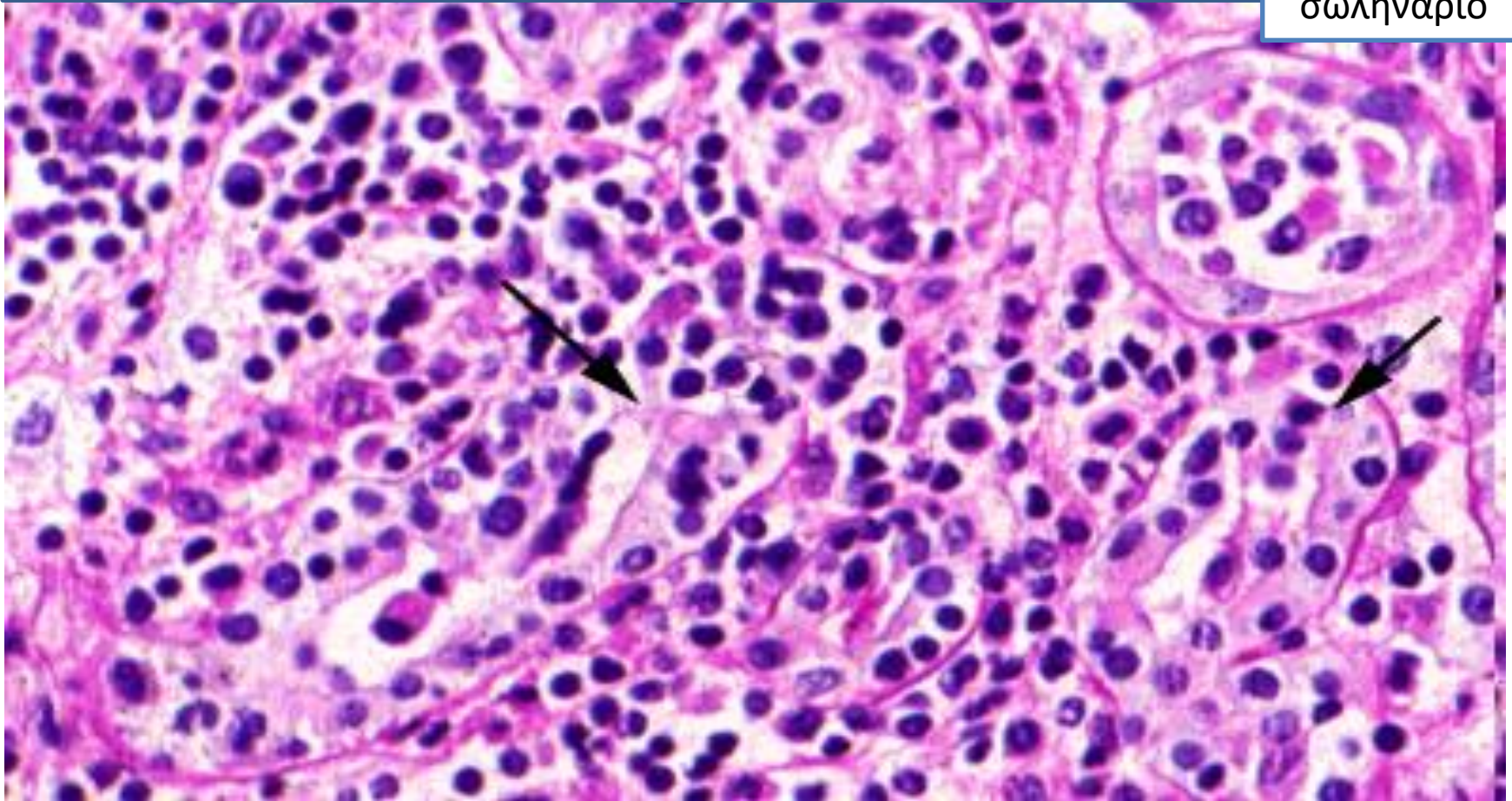


High power light micrograph of acute interstitial nephritis showing diffuse interstitial infiltrate of inflammatory cells on the right and an uninvolved glomerulus on the left.

Courtesy of Helmut Rennke, MD.

# Βιοψία Νεφρού

WBC  
κύλινδρος  
μέσα σε  
σωληνάριο



Η σωληναριακή μεμβράνη διηθείται από φλεγμονώδη κύτταρα με τη χαρακτηριστική εικόνα της “σωληναρίτιδας” και ρήξη της βασικής σωληναριακής μεμβράνης (βέλος)

# Βιοψία Νεφρού

Φλεγμ Διήθηση

γιγαντοκύτταρα, επιθηλιοειδή κύτταρα

Κοκκίωμα

Κοκκιωματώδεις σχηματισμοί μπορεί να συνυπάρχουν σπάνια, συνήθως όταν συνδυάζεται με κοκκιωματώδεις καταστάσεις, όπως σαρκοείδωση ή μπορεί να σχετίζονται με επίδραση κάποιου φαρμακευτικού παράγοντα, όπως βανκομικίνη, σιπροφλοξασίνη κεφαλοσπορίνες.

# Βιοψία Νεφρού

Αν και η βιοψία είναι σημαντική για την διάγνωση αλλά και για την πρόγνωση , υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης:

- ΔΕΝ υπάρχει ένα σύστημα ταξινόμησης και εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου. Consensus κριτήρια πρέπει να υπάρχουν
- Διάμεσο οίδημα : σε % όχι «ηπιο» «μέτριο» : καλύτερη αντιμετώπιση του ασθενούς / καλύτερη ερευνητική προσέγγιση
- Φλεγμονώδη κύτταρα ειδικά για ΟΔΝ: πχ Th17 κύτταρα στην ΟΔΝ

Ασθενείς με οξεία διήθηση κυττάρων , χωρίς ουλές στον φλοιό , είναι πιθανό να ανακτήσουν την νεφρική τους λειτουργία

# Θεραπεία



# Θεραπεία

Διακοπή  
υπεύθυνου  
φαρμάκου



Αρχικές αναφορές, υποστήριζαν ότι η διακοπή του υπεύθυνου αιτίου, αρκεί.

Όμως, μεγαλύτερες μελέτες και με μεγαλύτερα follow up αποκάλυψαν ένα σημαντικό αριθμό ατόμων που δεν ανέκτησαν την νεφρική τους λειτουργία, σε ποσοστό μάλιστα από 30-70%.

Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L *et al.* Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983; **52**: 194-211.

Kida H, Abe T, Tomosugi N *et al.* Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1984; **22**: 55-60.

Laberke HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis: correlation between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 1980; **14**: 263-273.

Bhaumik SK, Kher V, Arora P *et al.* Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1996; **18**: 97-104.

# Θεραπεία

- Η ιδανική θεραπεία της ΟΔΝ δεν είναι ξεκαθαρισμένη
- Η αποτελεσματικότητα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας δεν έχει επιβεβαιωθεί από ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες μελέτες
- Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει, ότι η γρήγορη έναρξη κορτικοστεροειδών σχετίζεται με καλύτερη νεφρική πρόγνωση
- Μια αναφορά του Appel το 2008 για τη μελέτη του Gonzales το 2008 στο KI , υποστηρίζουν την χρήση γλυκοκορτικοειδών στην θεραπεία της διάμεσης νεφρίτιδας

González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008; 73:940.

Appel GB. The treatment of acute interstitial nephritis: More data at last. *Kidney Int* 2008; 73:905

Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:558-566

Predecki M, Tanna A, Salama AD, et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clin Kidney J* 2017;10:233-239.

see commentary on page 905

## Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis

E González<sup>1</sup>, E Gutiérrez<sup>1</sup>, C Galeano<sup>2</sup>, C Chevia<sup>3</sup>, P de Sequera<sup>4</sup>, C Bernis<sup>5</sup>, EG Parra<sup>6</sup>, R Delgado<sup>7</sup>, M Sanz<sup>8</sup>, M Ortiz<sup>9</sup>, M Goicoechea<sup>10</sup>, C Quereda<sup>2</sup>, T Olea<sup>3</sup>, H Bouarich<sup>4</sup>, Y Hernández<sup>5</sup>, B Segovia<sup>1</sup> and M Praga<sup>1</sup>, for Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales

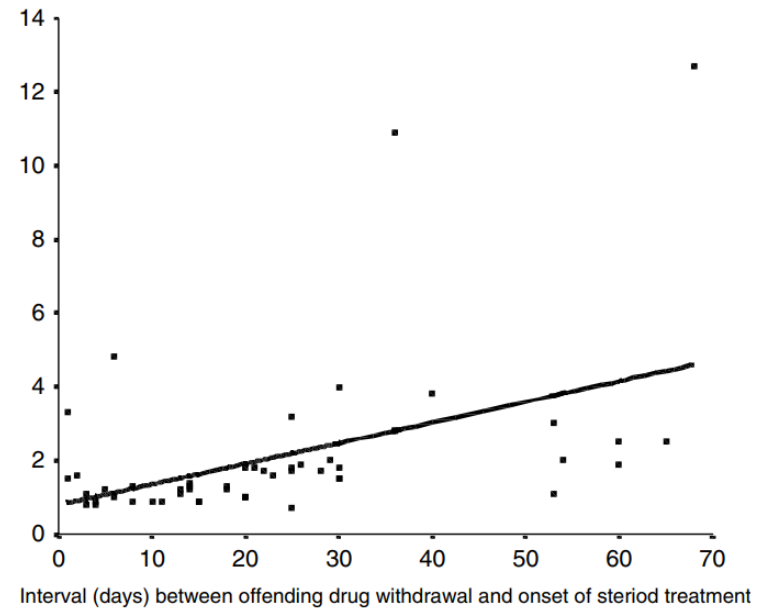
### Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη

61 patients with biopsy-proven DI-AIN, 52 of whom were treated with steroids.

The responsible drugs were antibiotics (56%), non-steroidal antiinflammatory drugs (37%) or other drugs.

The final serum creatinine was significantly lower in treated patients while almost half of untreated patients remained on chronic dialysis.

Among treated patients, over half showed a complete recovery of baseline renal function, whereas the rest remained in renal failure.



**Figure 1 | Correlation between the delay in steroid treatment and final Scr.**



## **Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy**

Michael R. Clarkson<sup>1</sup>, Louise Giblin<sup>2</sup>, Fionnuala P. O'Connell<sup>1</sup>, Patrick O'Kelly<sup>2</sup>, Joseph J. Walshe<sup>2</sup>, Peter Conlon<sup>2</sup>, Yvonne O'Meara<sup>3</sup>, Anthony Dormon<sup>2</sup>, Eileen Campbell<sup>2</sup> and John Donohoe<sup>2</sup>

60 ασθενείς με διάγνωση ΟΔΝ με βιοψία

92% ΜΣΑΦ

Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ή όχι κορτικοειδή

- Μεγάλη καθυστέρηση για τη βιοψία (ΜΟ 3 εβδομάδες)
- Μεγάλη καθυστέρηση για την έναρξη των κορτικοειδών

# Θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή ΟΔΝ

Αν σοβαρή ΟΝΒ με μεγάλη ιστολογική ενεργότητα ή/και αναγκαία / πιθανή την HD στο επόμενο 24/72ωρο



άμεσα βιοψία και έναρξη κορτικοειδών (μείωση της ινώσης)

ΔΟΣΗ

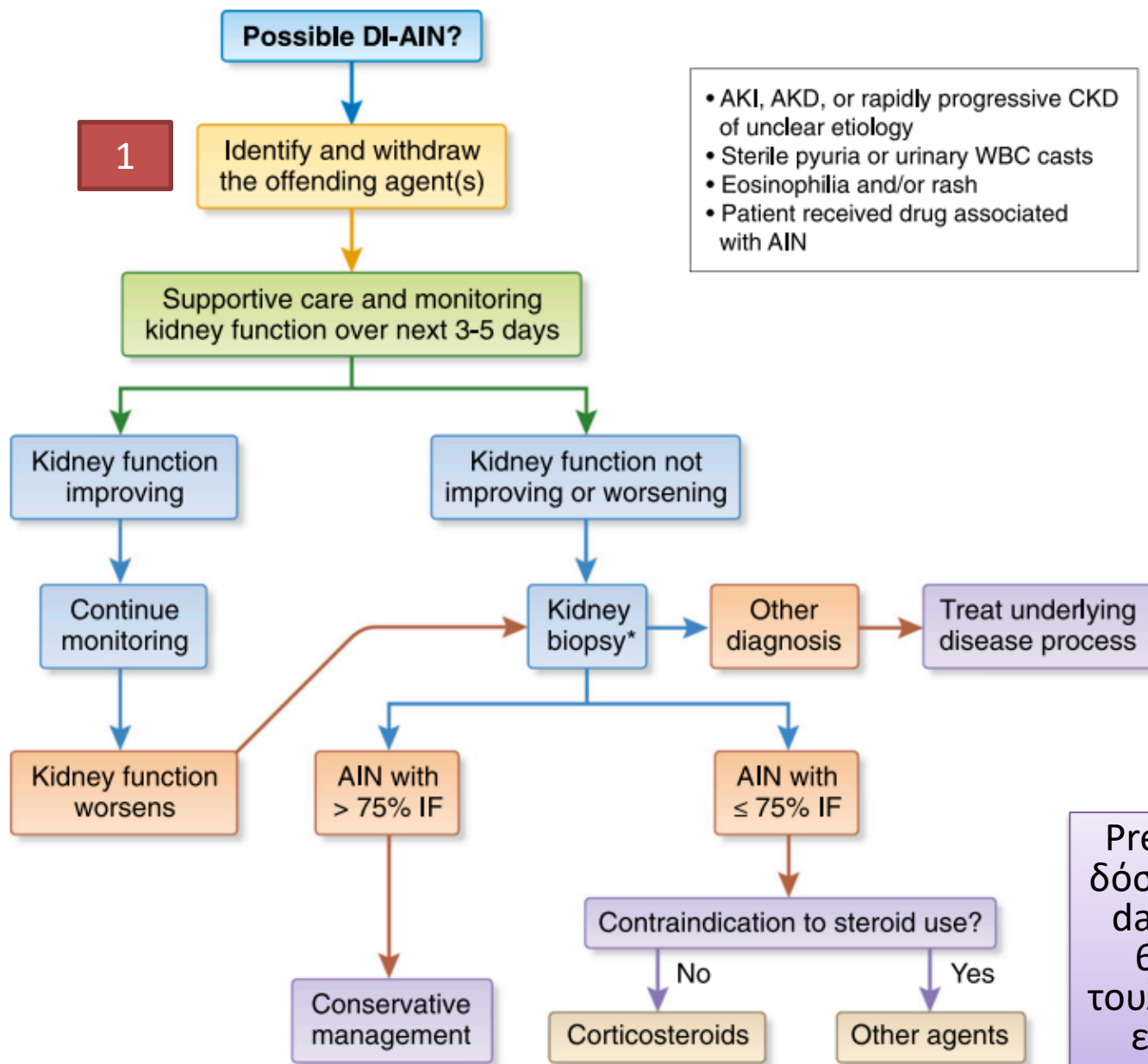
Iv Methylprednisolone 500-1000 mg X3 ημέρες

ακολουθούμενη από

Prednisone σε δόση 1 mg/kg / day (max 40 - 60 mg) για τουλάχιστον 1-2 εβδομάδες

??

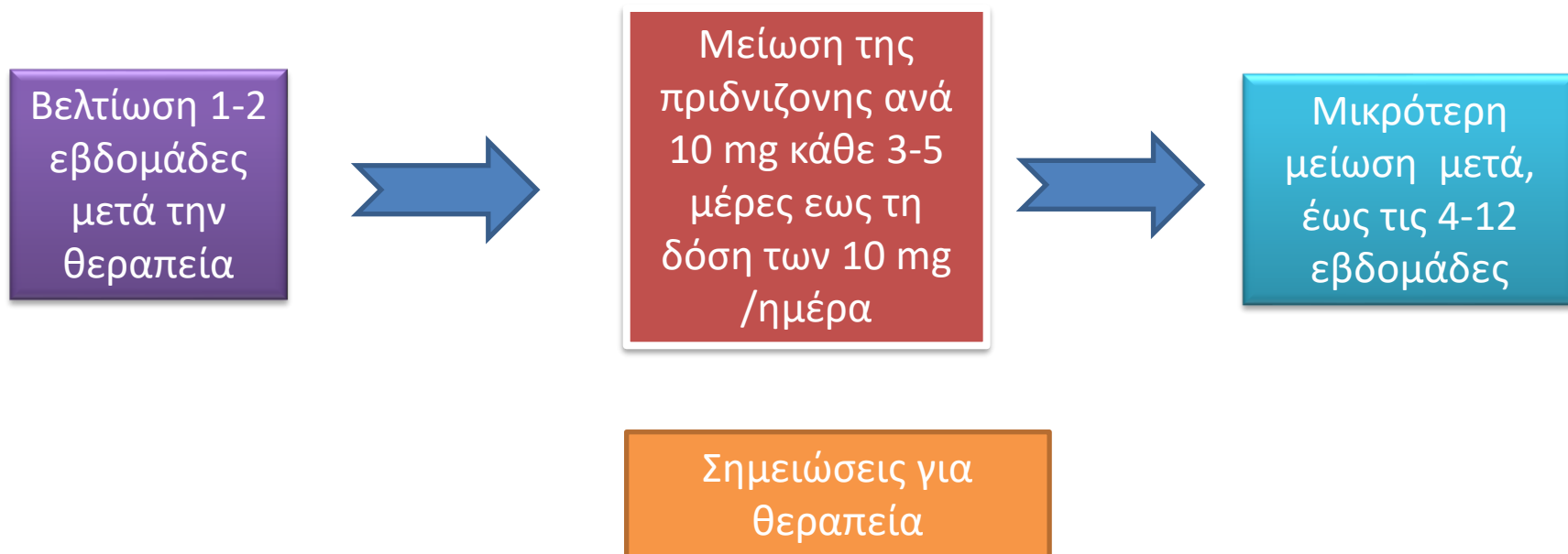
# Θεραπεία σε ασθενείς χωρίς άμεση ανάγκη για HD



- AKI, AKD, or rapidly progressive CKD of unclear etiology
- Sterile pyuria or urinary WBC casts
- Eosinophilia and/or rash
- Patient received drug associated with AIN

Prednisone σε δόση 1 mg/kg / day (max 40 - 60 mg) για τουλάχιστον 1-2 εβδομάδες

# Θεραπεία



- ΟΔΝ από ΜΣΑΦ: δεν απαντούν συνήθως στα κορτικοειδή
- Τα κορτικοειδή είχαν καλύτερα αποτελέσματα σε υποομάδα ασθενών με υψηλότερη IL-9 και ΡΣΔ (βιοδεικτες και θεραπεία)

Moledina DG, Wilson FP, Kukova L, Obeid W, Luciano R, Kuperman M, Moeckel GW, Kashgarian M, Perazella MA, Cantley LG, Parikh CR: Urine interleukin-9 and tumor necrosis factor- $\alpha$  for prognosis of human acute interstitial nephritis [published online ahead of print October 28, 2020]. *Nephrol Dial Transplant*

# Πρόγνωση

- Καθυστέρηση στην αποκατάσταση της κρεατινίνης **>3εβδ**
- ΟΔΝ από **ΜΣΑΦ**
- σοβαρές **ιστολογικές αλλοιώσεις** στην βιοψία νεφρού (κοκκιώματα, διάμεση ίνωση, σωληναριακή ατροφία) αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη
- Οξεία κάθαρση απαιτείται συχνά και μόνο **10%** θα παραμείνει σε **κάθαρση**
- Η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας δεν είναι πλήρης και το **40%** παραμένει με αυξημένη τιμή **κρεατίνης**

# Σημειώσεις για το σπίτι

- Η αντίδραση στο φάρμακο δεν είναι δοσοεξαρτημένη και υποτροπή της ΟΔΝ μπορεί να εμφανίσει με την εκ νέου έκθεση στο φάρμακο.
- Ο κλινικός γιατρός πρέπει να προσέχει μια ήπια αλλά συνεχή αύξηση της κρεατινίνης. Αν την αγνοήσουμε, θα οδηγήσει σε καθυστερημένη διάγνωση της ΟΔΝ και εγκατάσταση της ινωσης
- Η μικροσκοπική εξέταση ούρων ΔΕΝ δίνει παθογνωμονικά ευρήματα, αλλά βοηθά
- Νεότεροι βιοδεικτές
- Η διάγνωση της από τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα είναι δύσκολη και πρέπει να υπάρχει υψηλή κλινική ευαισθησία ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν αρκετά φάρμακα. Σε αυτούς η βιοψία νεφρού έχει σημαντικό ρόλο στη διερεύνηση της ΟΝΒ
- Σε κάθε ασθενή με ιστολογικά επιβεβαιωμένη οξεία διάμεση νεφρίτιδα, πρέπει να γίνεται πλήρης διαγνωστικός έλεγχος για όλα τα σχετιζόμενα αίτια, καθώς εκτός από τα φάρμακα, υποκείμενο συστηματικό νόσημα μπορεί να υποβόσκει και να είναι υπεύθυνο
- 40-60% ΧΝΝ σε ασθενείς μετά ένα επεισόδιο ΟΔΝ: σημαντική η έγκαιρη διάγνωση
- Δεν είναι βέβαιη η βελτίωση της ΟΝΒ με την διακοπή του φάρμακου που ευθύνεται
- Σε σοβαρή ΟΔΝ: κορτικοειδή
- Ο χρόνος έναρξης τους σχετίζεται με την νεφρική πρόγνωση

Ευχαριστώ για την προσοχή σας



# Αν αποτύχει η αρχική θεραπεία

- Patients who fail to respond to initial therapy
  - We use MMF, 1 to 2 g orally daily, in
- patients with biopsy-proven AIN and documented failure to respond to or withdraw from
- glucocorticoid therapy. Patients should be started at a dose of 1 g daily in divided doses and
- titrated up to a dose of 2 g daily, if tolerated