

97^η Επιστημονική Συνάντηση

Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας



Ο ρόλος της βιοψίας στις διάμεσες νεφροπάθειες

Μαρία Στάγκου

Νεφρολογική κλινική Α.Π.Θ.

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

09:00-10:15 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

Οξείες και χρόνιες Διαμεσοσωληνοπάθειες

Προεδρείο: Δ. Παπαδοπούλου, Κ. Στυλιανού

09:00 - 9:20 Οξεία λοιμώδης διάμεση νεφρίτιδα
N. Καπλάνης

09:20 - 9:40 Οξεία φαρμακευτική νεφρίτιδα
Δ. Ξυδάκης

09:40 - 10:00 Συστηματικές παθήσεις και διάμεση νεφρίτιδα
Χ. Σκαλιώτη

10:15-12:00 Οξείες και χρόνιες Διαμεσοσωληνοπάθειες

Προεδρείο: Αικ. Παπαγιάννη, Σ. Παπαγιάννης

10:15 - 10:35 Χρόνια πυελονεφρίτιδα
I. Τσουχνικός

10:35 - 10:55 Μεταβολικά αίτια διάμεσης νεφρίτιδας
M. Παπασωτηρίου

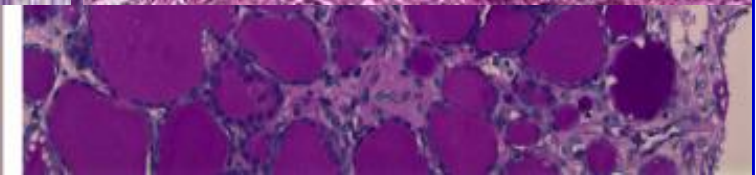
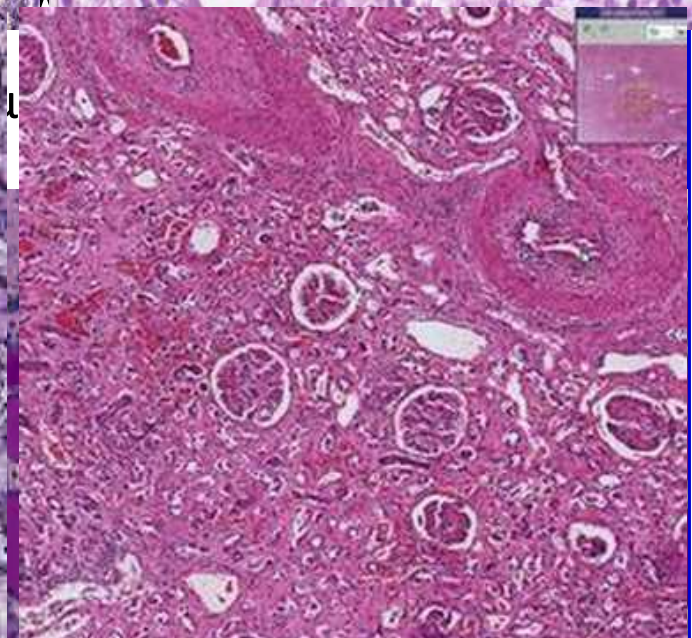
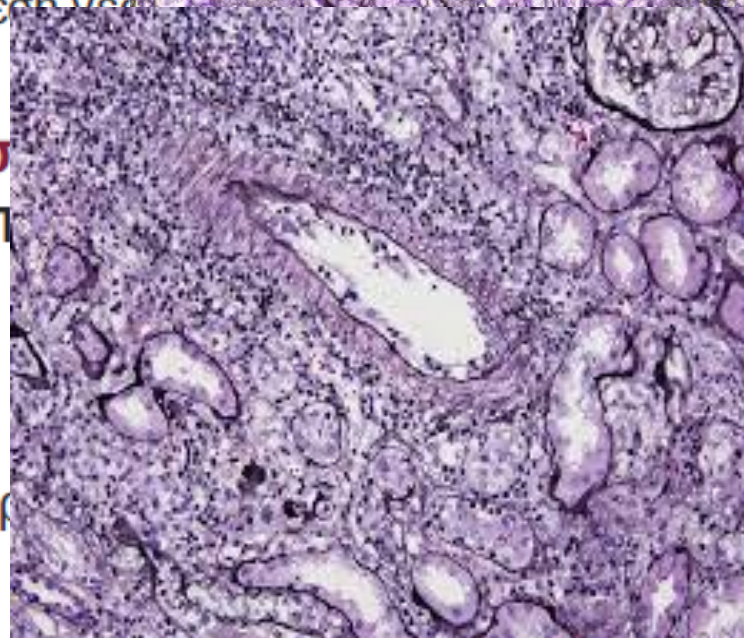
10:55 - 11:15 Διάμεση νεφρίτιδα νεφρικού μοσχεύματος
Σ. Λιονάκη

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Υπερουριχαιμία, Υποκαλιαιμία, Υπερασβεστιαμία

Οξεία νεφροπάθεια από οξαλικά,

Οξεία νεφροκαλσίνωση



Cellular and fluid exudation in the interstitial tissue was noted by Councilman in 1898, while he studied kidneys of patients who died of scarlet fever and diphtheria

Διάμεση Νεφρίτιδα ή Διαμεσο-σωληναριακή Νεφρίτιδα (TIN):

- Προσβολή Διάμεσου ιστού (ΔΙ) και ουροφόρων σωληναρίων
- Διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, συνοδό οίδημα, ίνωση και σωληριακή ατροφία

Σωληναρίτιδα (Tubulitis)

- Διήθηση των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων από λευκοκύτταρα, συνήθως μονοπύρηννα

- **Acute TIN**
- **Chronic TIN or chronic tubulointerstitial fibrosis**

Primary TIN refers to cases where the inflammation is essentially **limited to the tubules and interstitium**; glomeruli and vessels are uninvolved or show minor changes.

➤ **Ιδιοπαθής ΔΣΝ** άγνωστης αιτιολογίας

➤ **Δευτεροπαθής ΔΣΝ** σχετιζόμενη συνήθως με

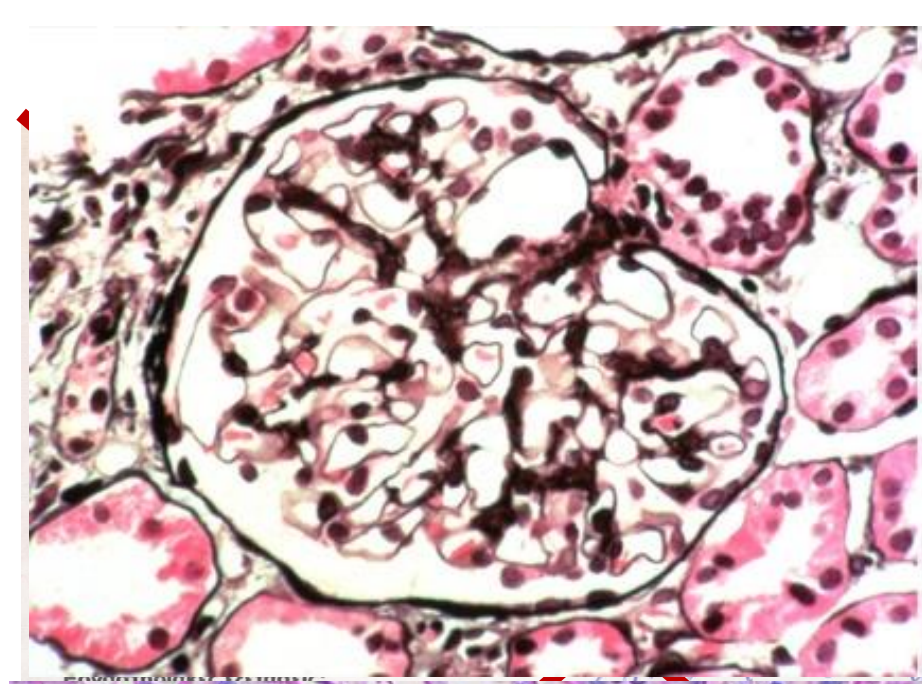
πρωτοπαθές σπειραματικό, αγγειακό ή συστηματικό νόσημα

➤ **Αντιδραστική ΔΣΝ** φλεγμονή στο διαμεσο-σωληναριακό χώρο που οφείλεται

σε συστηματικές λοιμώξεις ενώ οι νεφροί παραμένουν άσηπτοι

➤ **Φλεγμονώδης ΔΣΝ** φλεγμονή στο διαμεσο-σωληναριακό χώρο που οφείλεται σε

λοίμωξη του νεφρικού παρεγχύματος και διήθηση από μικροοργανισμούς



Copyright © 1999 by the National Kidney Foundation

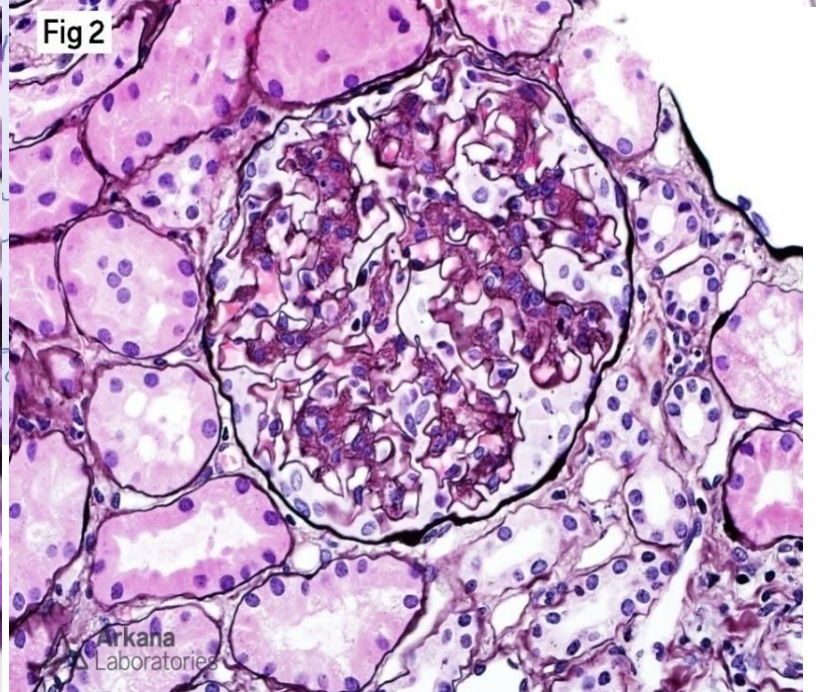
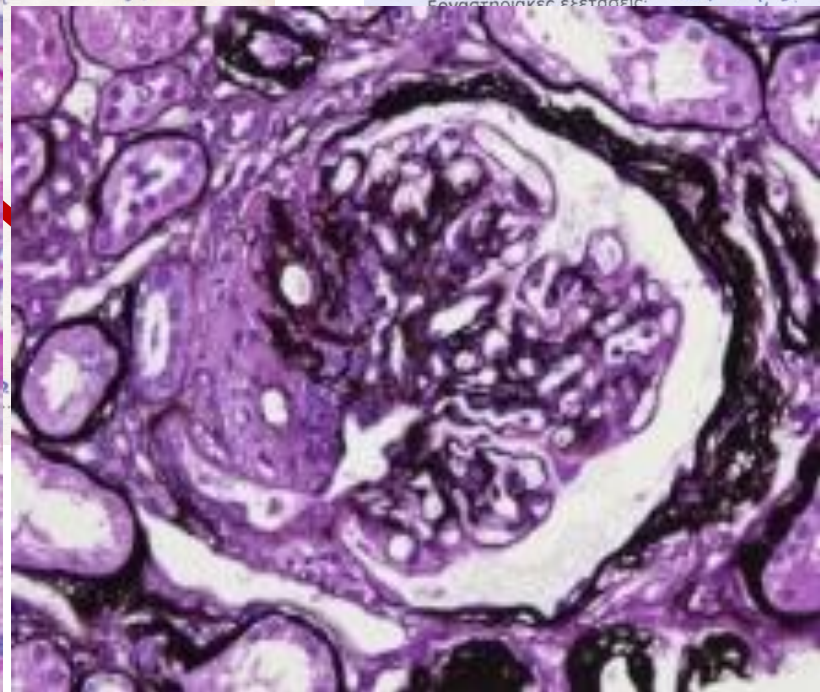
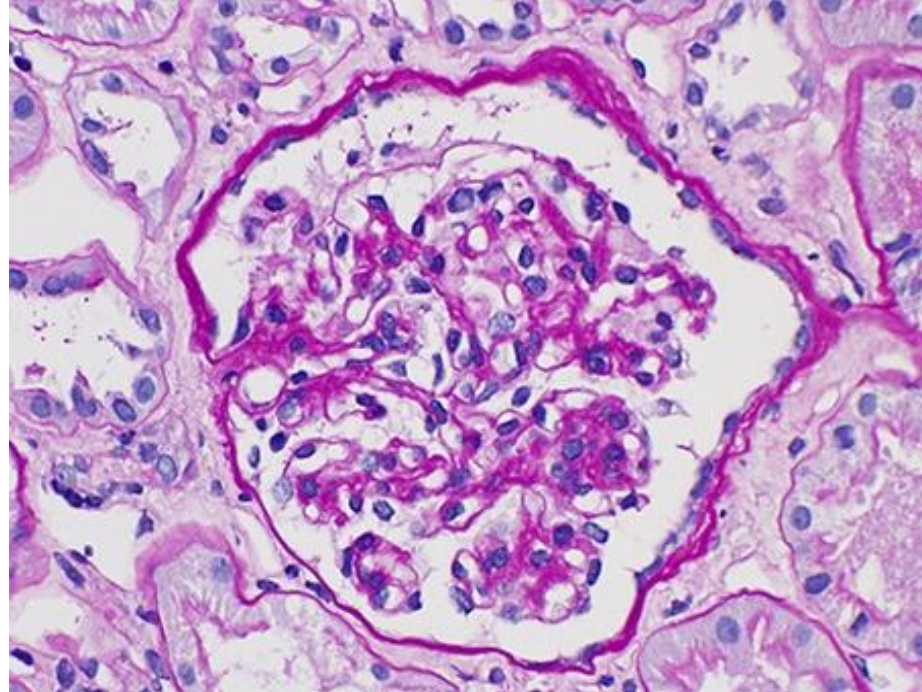
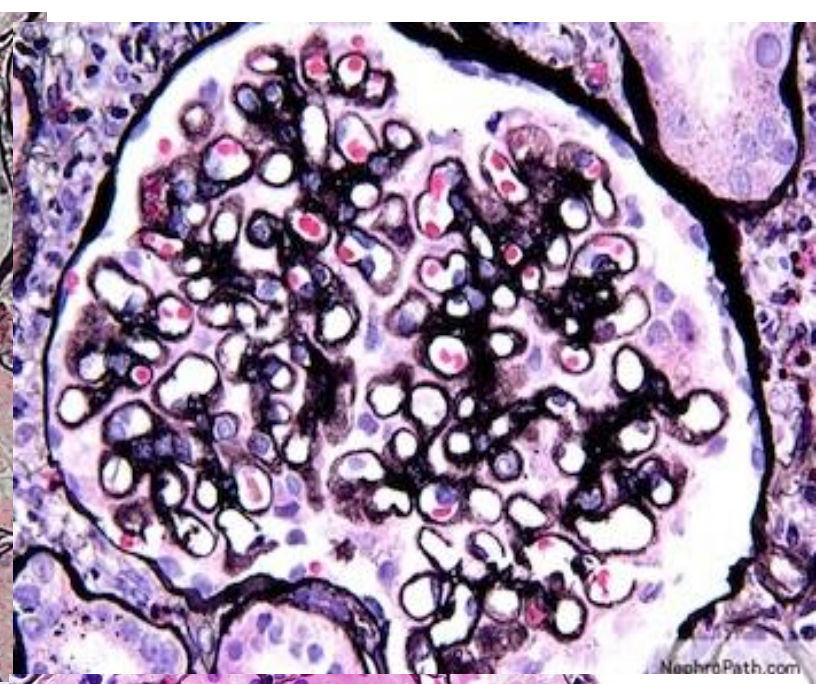
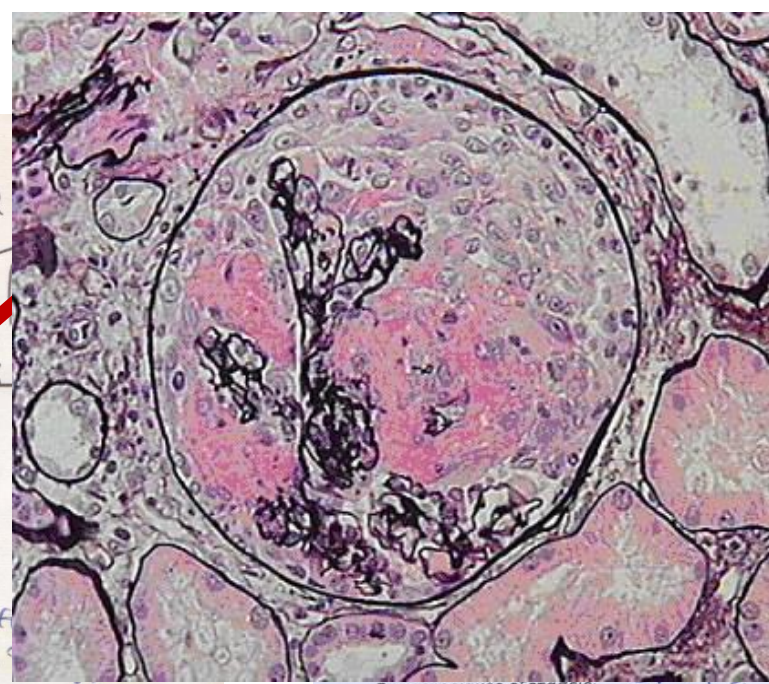
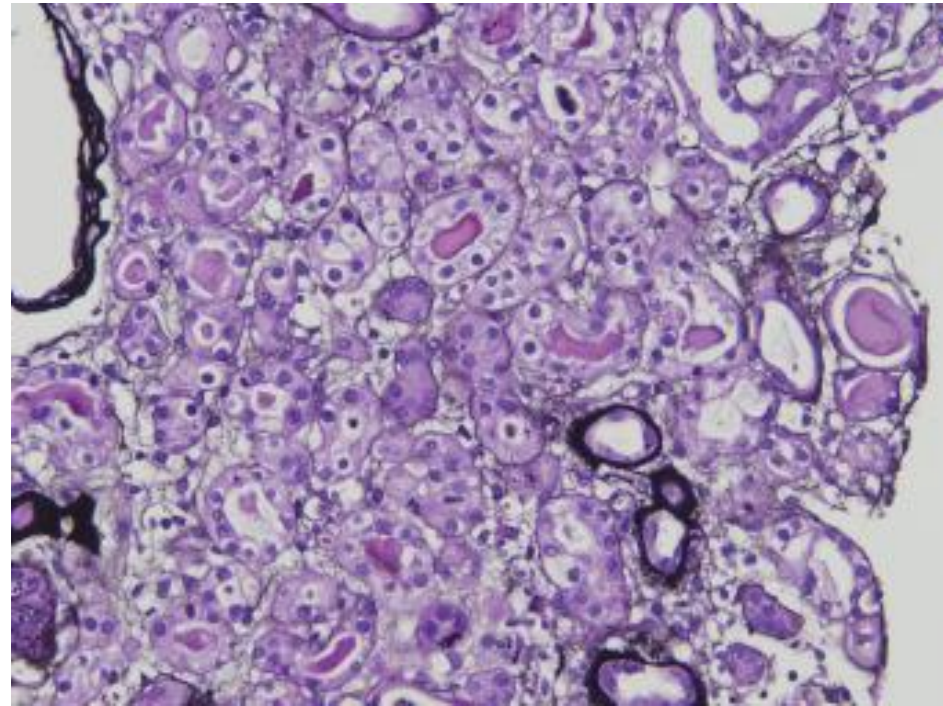
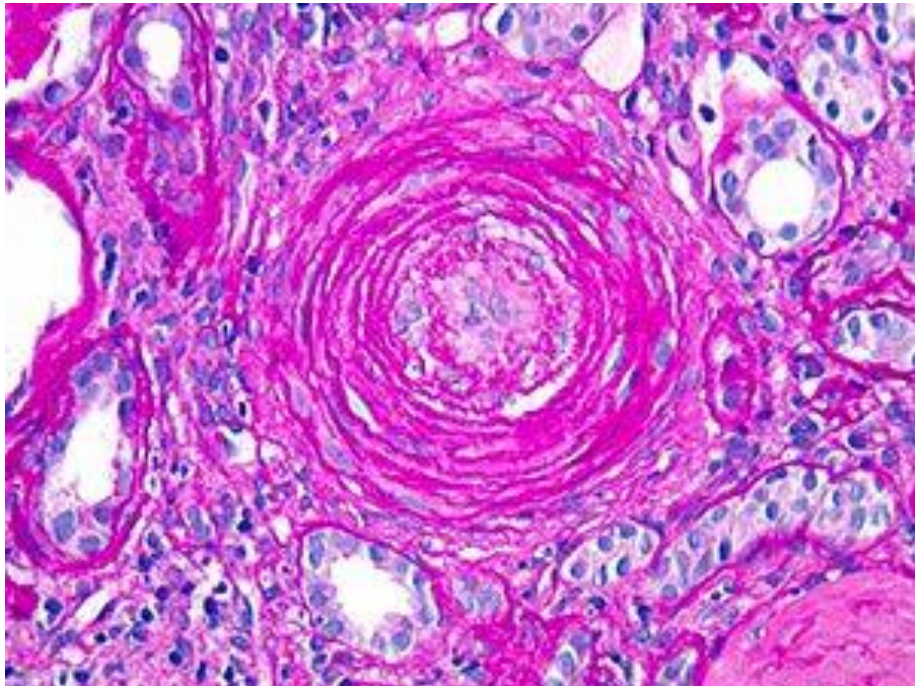
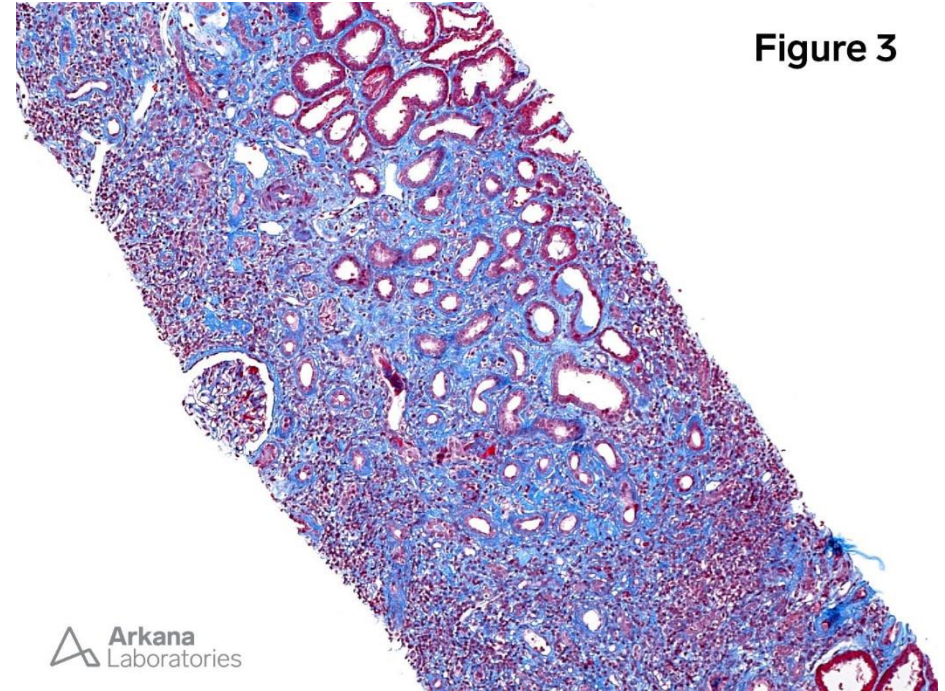
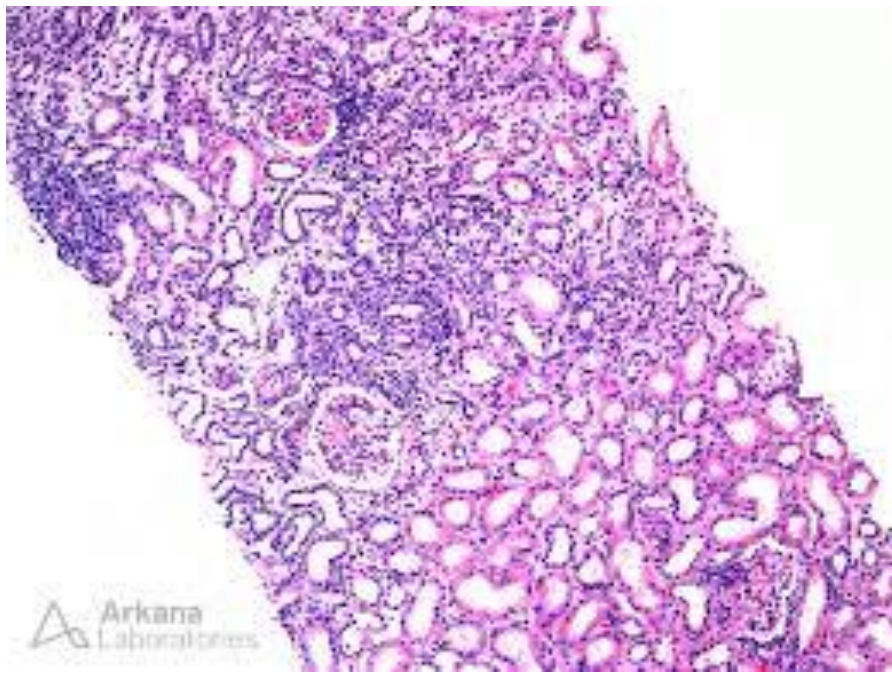


Fig 2

Arkana
Laboratories

Figure 3



Κλινικές ενδείξεις ΤΙΝ

- **Οξεία νεφρική ανεπάρκεια**, συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς
- **Συστηματικές εκδηλώσεις** υπερευαισθησίας, όπως ερύθημα, εξανθήματα, αρθραλγίες, εμπύρετο, ηωσινοφιλία, συνήθως σε φαρμακευτικής αιτιολογίας ΟΔΝ
- **Εξέταση ούρων:** Μικροσκοπική αιματουρία
 - Άσηπτη πυουρία
 - Πολύ σπάνια: μακροσκοπική αιματουρία ή ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι
 - Ηωσινόφιλα στα ούρα >1% των κυττάρων ευαισθησία 40%, ειδικότητα 72%
 - Ήπια λευκωματουρία <1gr/24hr

Σωληναριακές διαταραχές

Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο: γλυκοζουρία, αμινοξουρία, φωσφατουρία, ουρικοζουρία,

Άπω εσπειραμένο σωληνάριο: διαταραχές απέκκρισης Κ και Να,

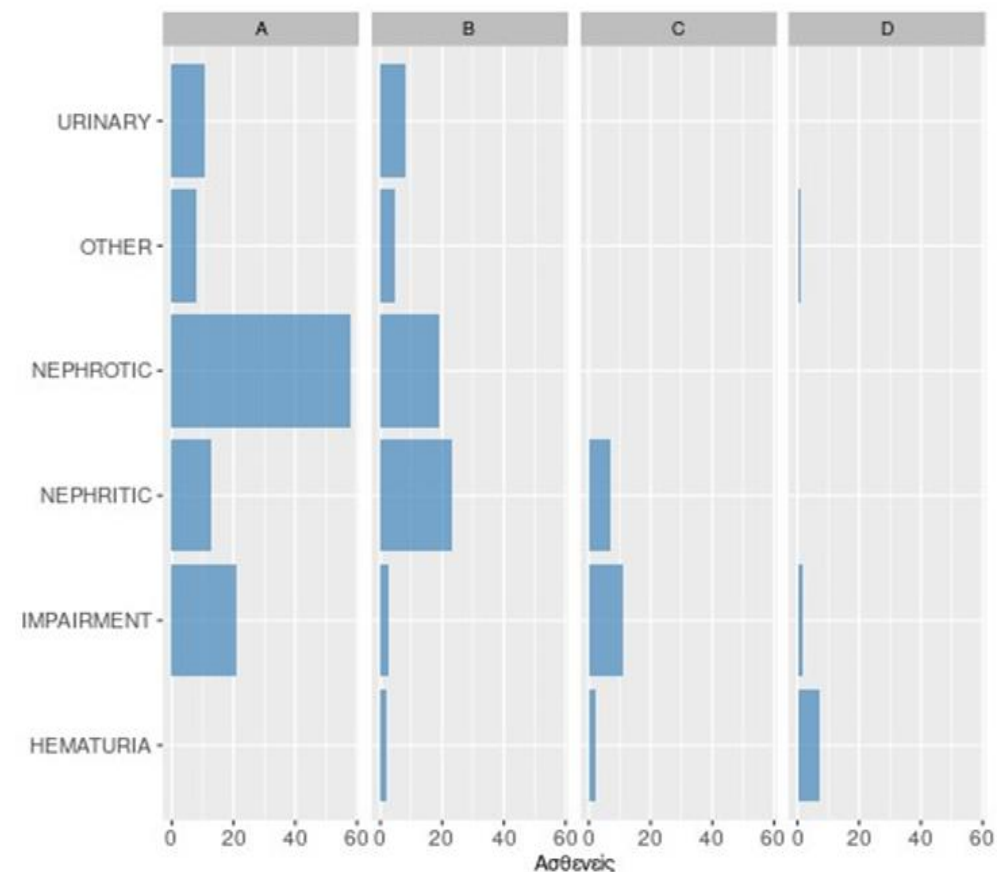
Νεφροσωληναριακή Οξέωση

Διαταραχές συμπύκνωσης /αραίωσης των ούρων

ΠΕΝΤΑΕΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΒΙΟΨΙΩΝ - Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΟΥΡΑΝΙΑ ΖΑΖΟΠΟΥΛΟΥ

ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ»

Διάγνωση	Ασθενείς	Ποσοστό
A: Μη φλεγμονώδη σπειραματικά νοσήματα	111	55,20%
B: Φλεγμονώδη σπειραματικά νοσήματα	60	29,90%
C: Διαμεσοσωληναριακά νοσήματα	20	10,00%
D: Χωρίς παθολογικά ευρήματα	11	5,47%



Finding groups	A	B	C	D	p
Hb	13.00 (8.5-18)	11.00 (8.0-17.2)	10.65 (8.5-13.4)	14.05 (11.0-16.0)	<0.0001
Surea	46 (13-226)	72.5 (17-236)	115 (39-202)	25 (20-50)	<0.0001
Screat	1.10 (0.55-5.5)	1.60 (0.5-8.28)	3.73 (1.40-7.26)	0.75 (0.5-1.47)	<0.0001
eGFR	80.90 (10.74-157)	43.00 (6.39-135.43)	16.94 (6.19-73.20)	116.70 (61.62-133.58)	<0.0001
Salb	3.10 (1.7-4.7)	3.30 (2.10-4.40)	3.85 (2.90-4.80)	4.40 (3.80-5.10)	<0.0001

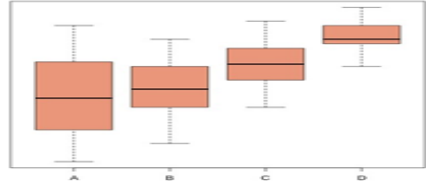
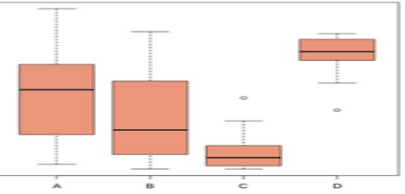
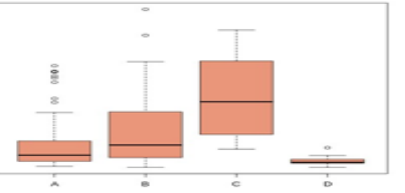
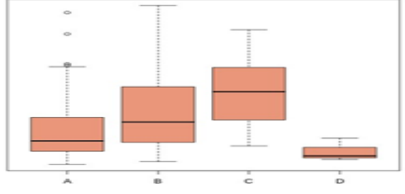
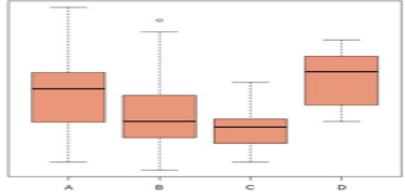


TABLE 1.4 Tubulointerstitial Findings

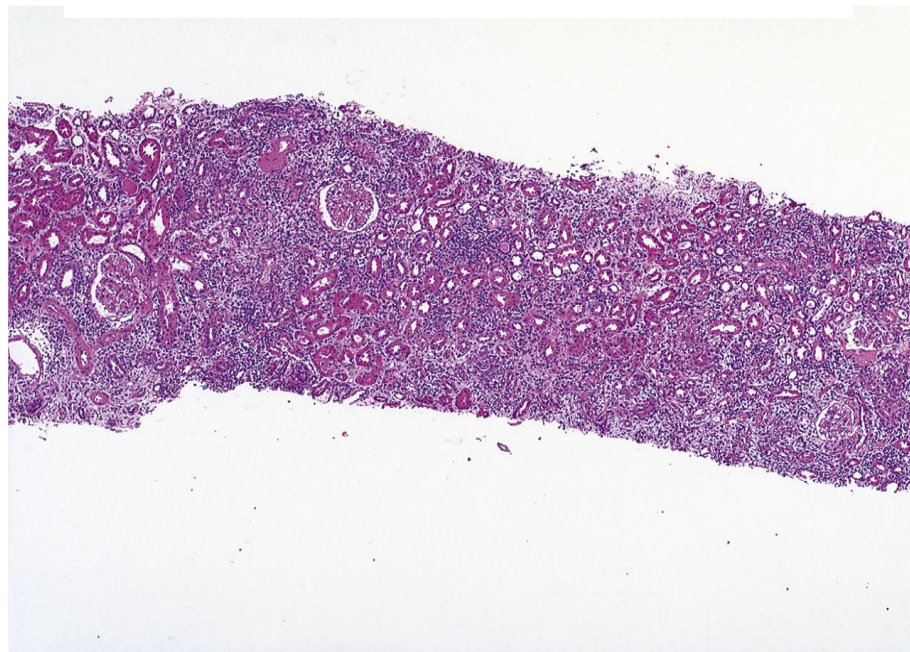
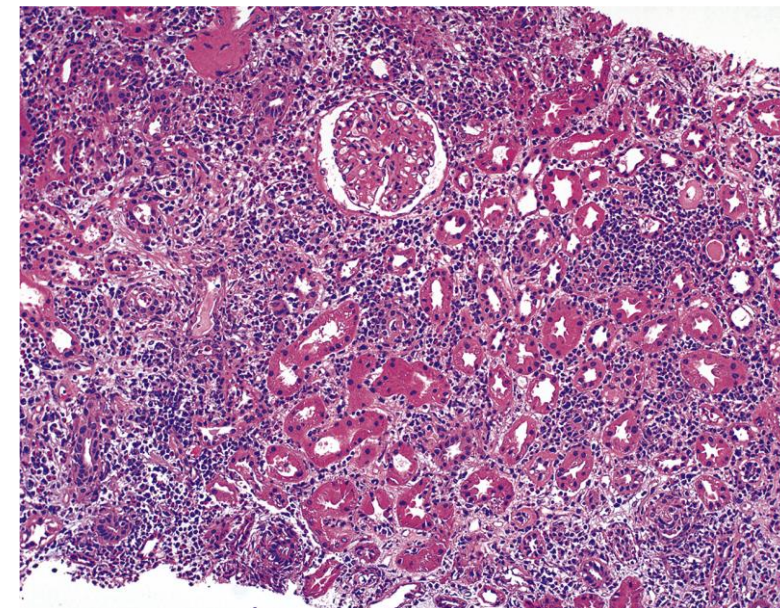
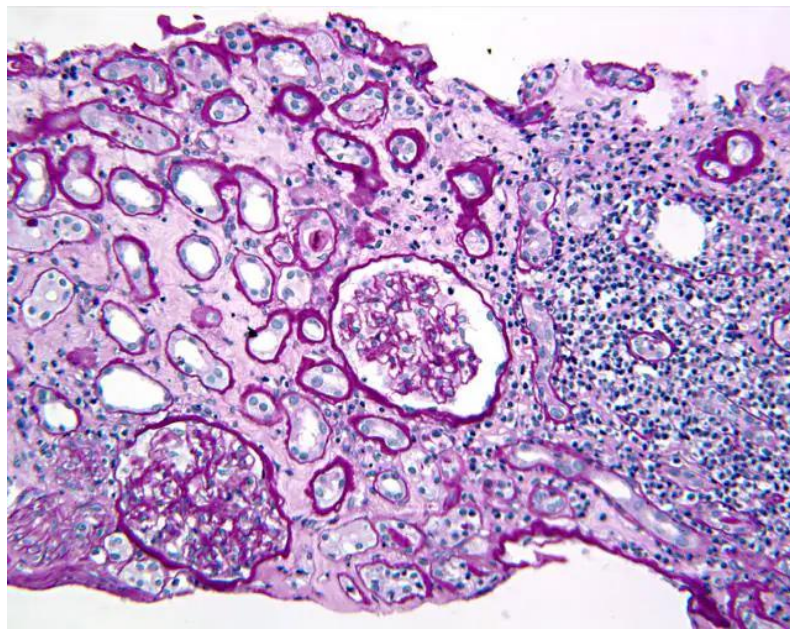
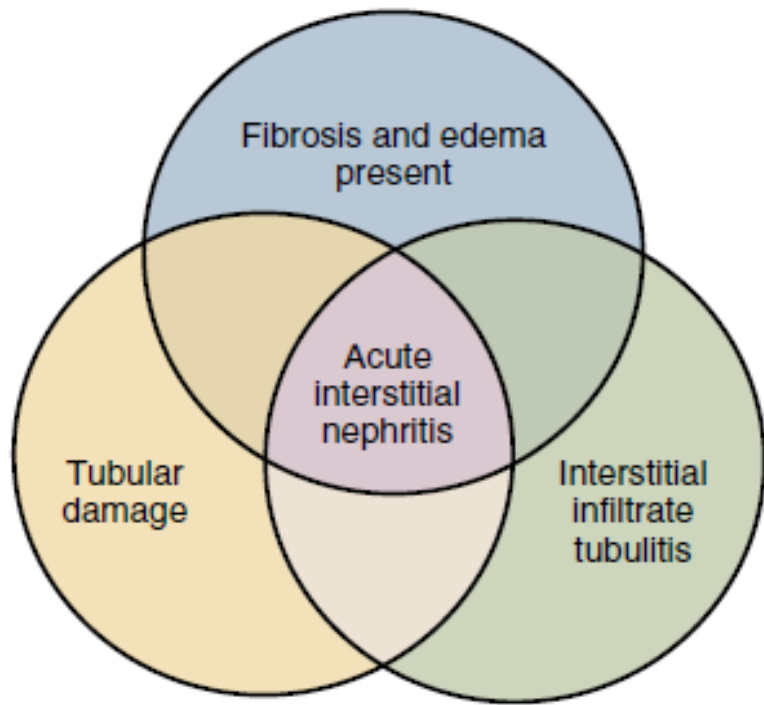
Fibrosis	Focal, diffuse, striped, percentage of sample involved
Edema	Focal, diffuse
Interstitial infiltrate	Neutrophils, eosinophils, lymphocytes, plasma cells, macrophages
Tubules	Dilated lumens, cell swelling, apical blebbing, vacuolization, flattening, cell detachment, mitosis, hyaline droplets, tubular debris atrophy, casts

Tubular injury

- i. tubulitis,
- ii. breaks of tubular basement membrane (TBM),
- iii. necrosis of tubular cells,
- iv. atrophy and loss of tubules

TABLE 1.5 Vascular Findings

Arteries	Medial thickening, medial necrosis, mucinous degeneration, intimal proliferation, neutrophil infiltration, atheroemboli, elastin duplication
Arterioles	Intimal and medial hyalinosis, medial hyperplasia, fibrinoid necrosis, thrombosis, endotheliitis



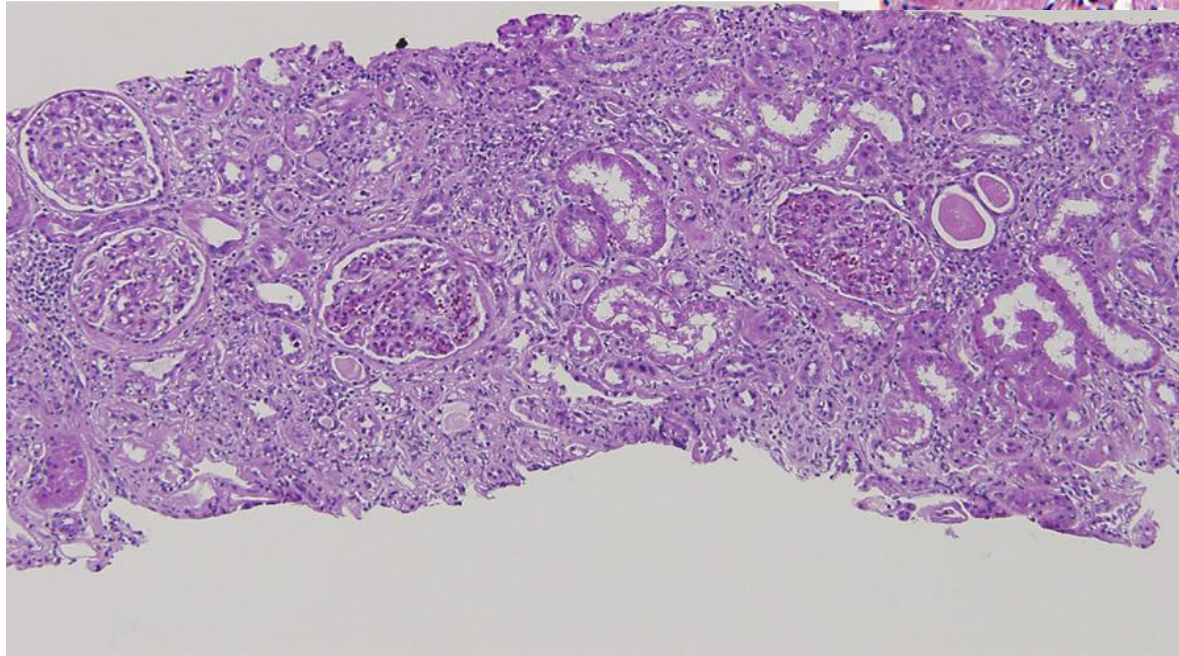
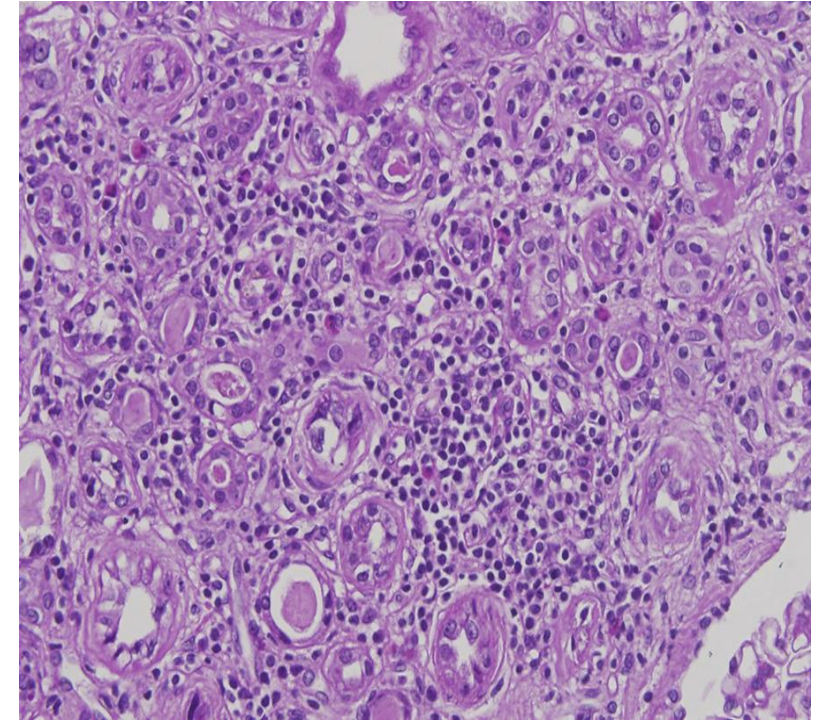
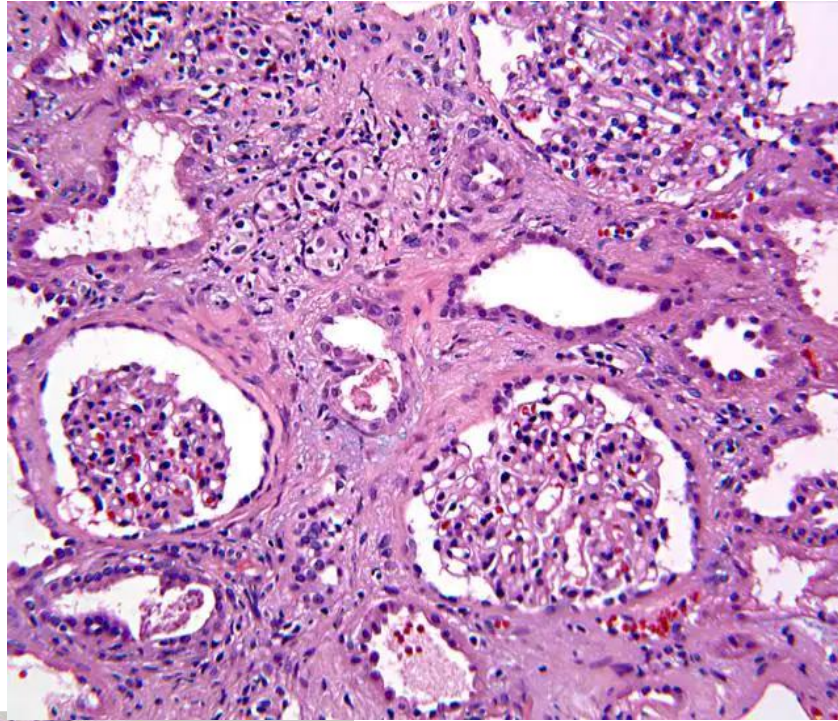
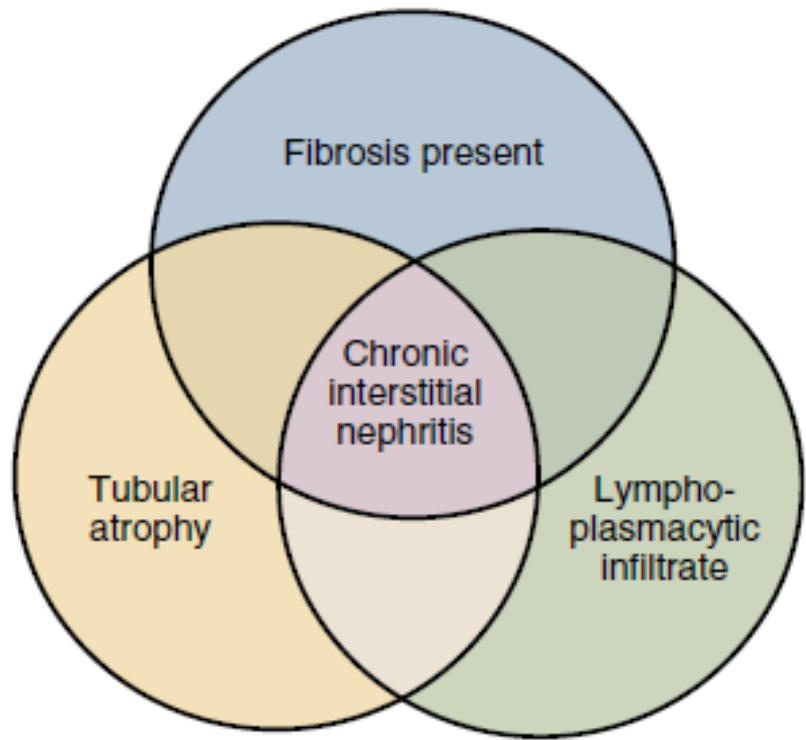
Οξεία Διάμεση Νεφρίτιδα

Φλεγμονώδης διήθηση του διάμεσου ιστού

Σωληναρίτιδα

Διάμεσο οίδημα

Ήπια διάμεση ίνωση



Χρόνια Διάμεση Νεφρίτιδα

Ίνωση στο Διάμεσο Ιστό

Διήθηση ΔΣΧ από λεμφοκύτταρα

Αλλοίωση, καταστροφή των σωληναρίων

Περιπειραματική ίνωση

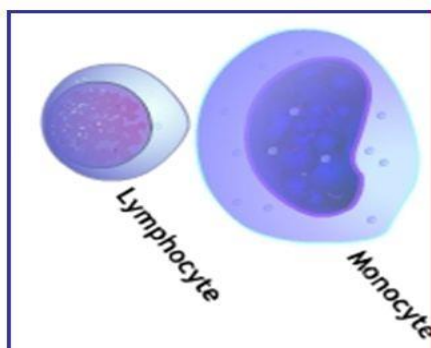
Σπειράματα χωρίς σημαντικά ευρήματα

TABLE 1.4 Tubulointerstitial Findings

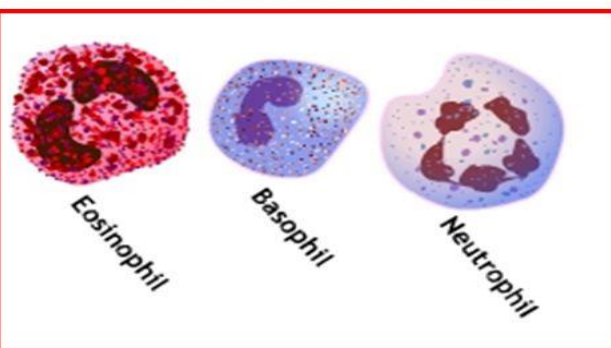
Fibrosis	Focal, diffuse, striped, percentage of sample involved
Edema	Focal, diffuse
Interstitial infiltrate	Neutrophils, eosinophils, lymphocytes, plasma cells, macrophages
Tubules	Dilated lumens, cell swelling, apical blebbing, vacuolization, flattening, cell detachment, mitosis, hyaline droplets, tubular debris atrophy, casts

Τύποι λευκών αιμοσφαιρίων

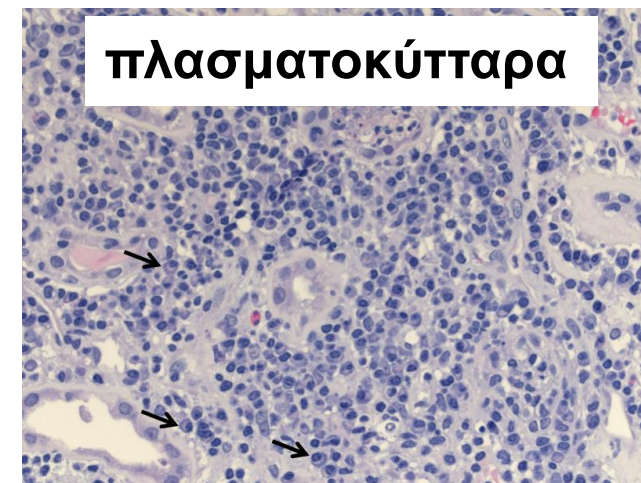
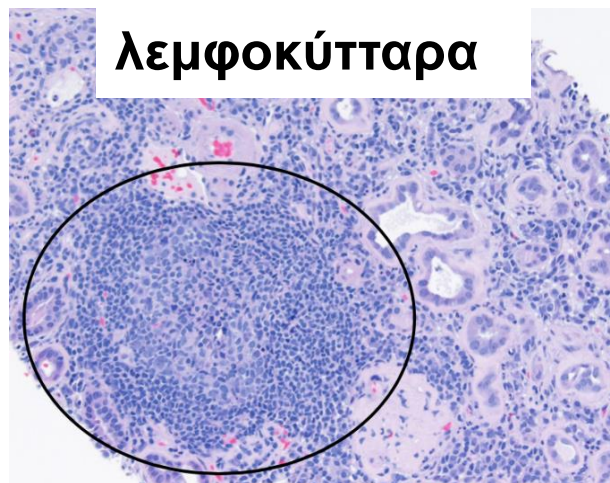
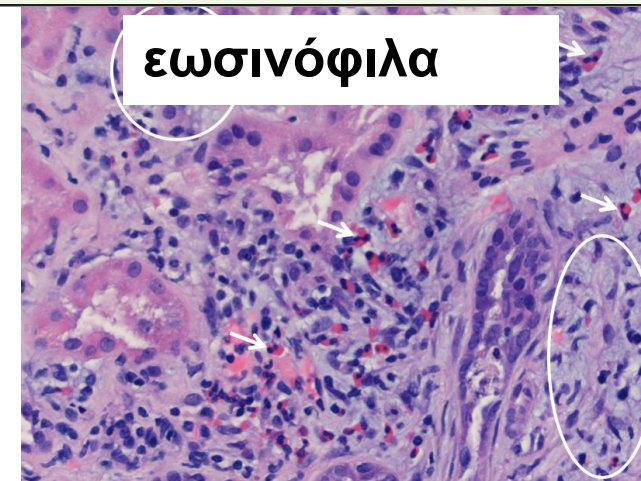
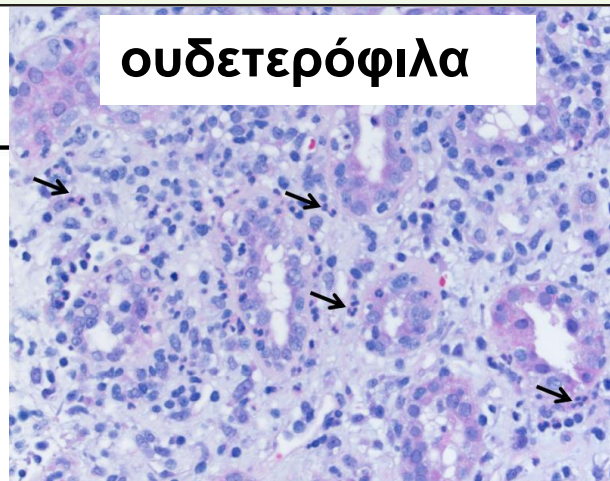
Ακοκκιοκύτταρα



Κοκκιοκύτταρα



Κάθε λευκό αιμοσφαίριο έχει ειδική λειτουργία

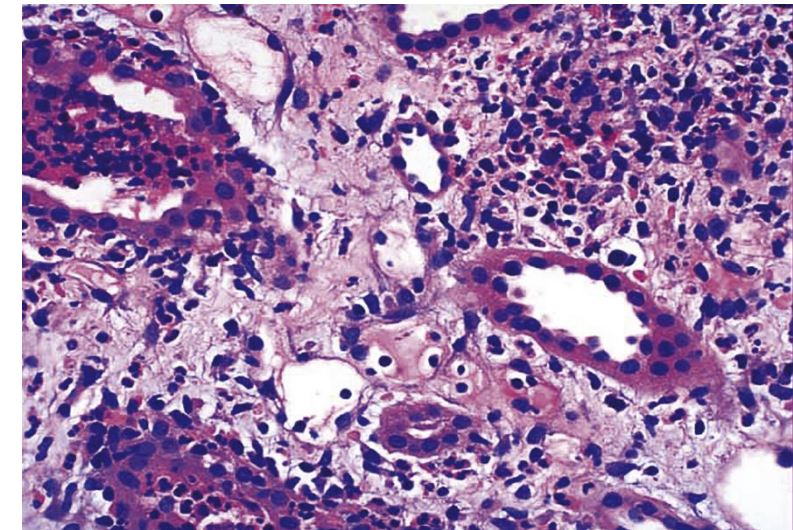
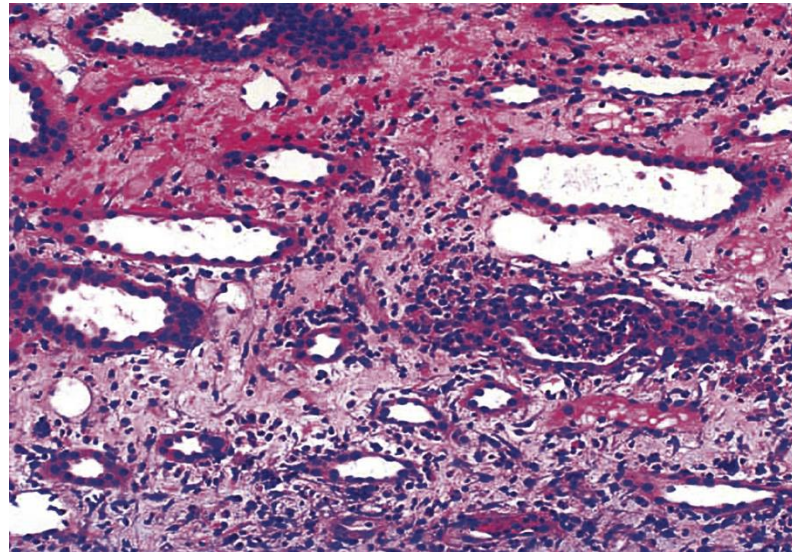
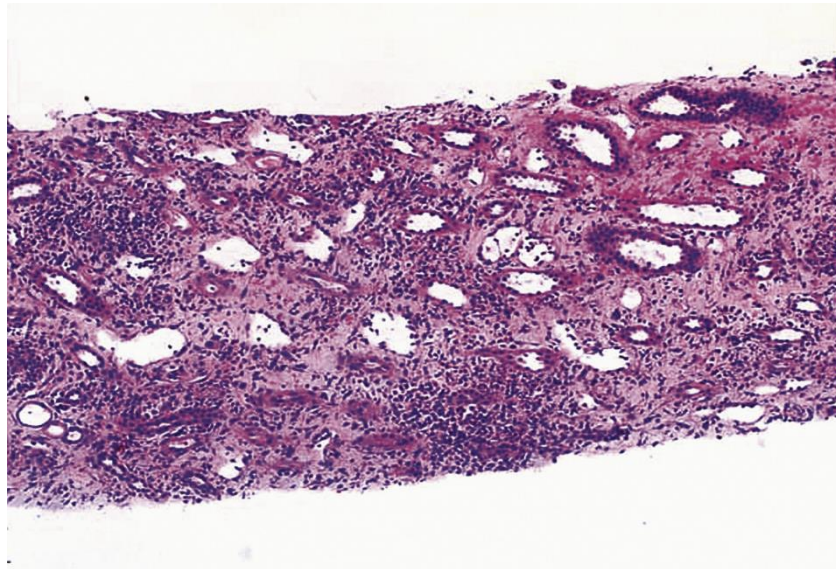




Διήθηση του ΔΣΧ από φλεγμονώδη κύτταρα:

Ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, εωσινόφιλα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα

Acute Tubulointerstitial Nephritis



Οίδημα ΔΣΧ

Διήθηση του διάμεσου ιστού

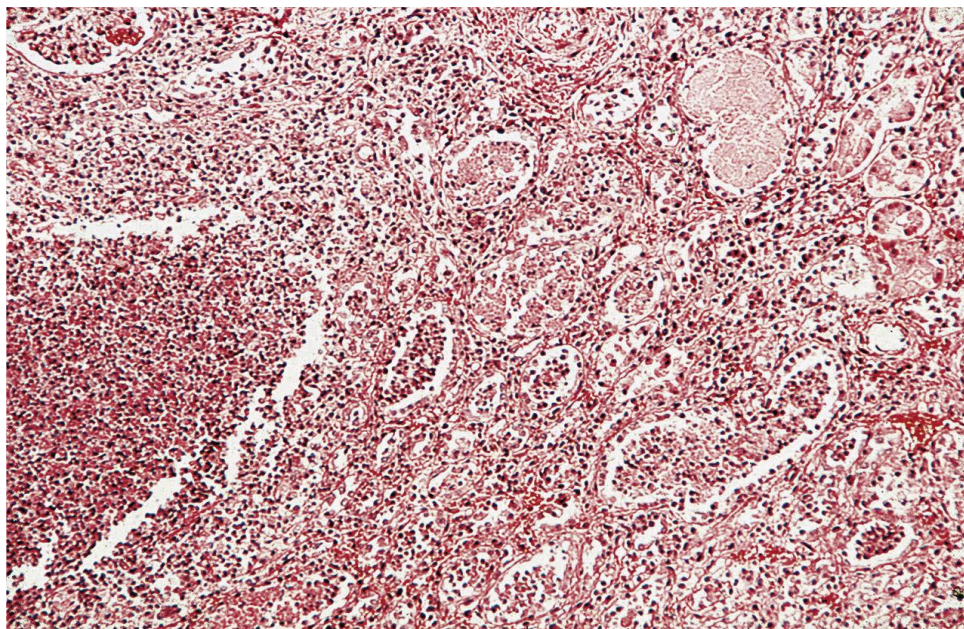
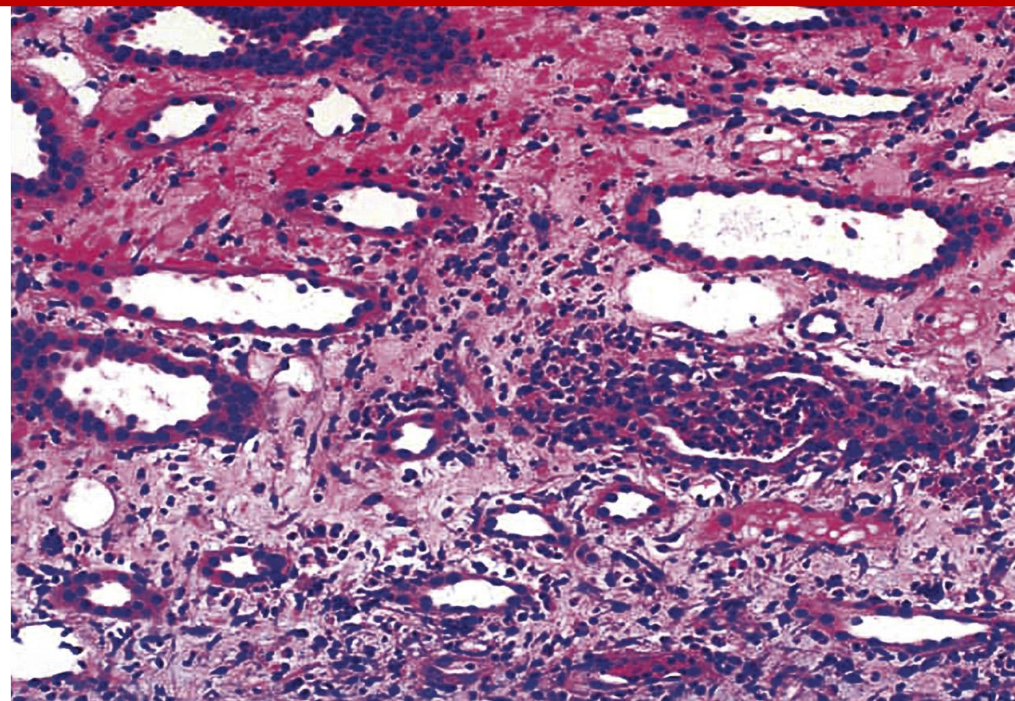
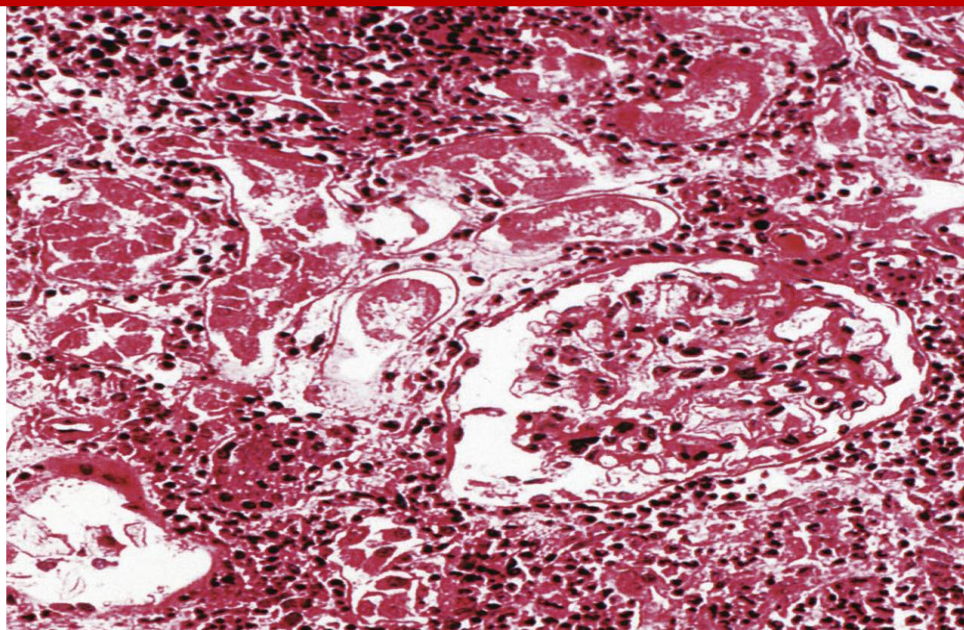
Σωληναρίτιδα με διήθηση από πολυμορφοπύρηνα

- Συσσώρευση ουδετερόφιλων και cellular debris στους αυλούς των σωληναρίων (“pus casts”)

Βακτηριακή φλεγμονή, οξεία πυελονεφρίτιδα

Αντιδραστική ΟΔΝ

Acute pyelonephritis



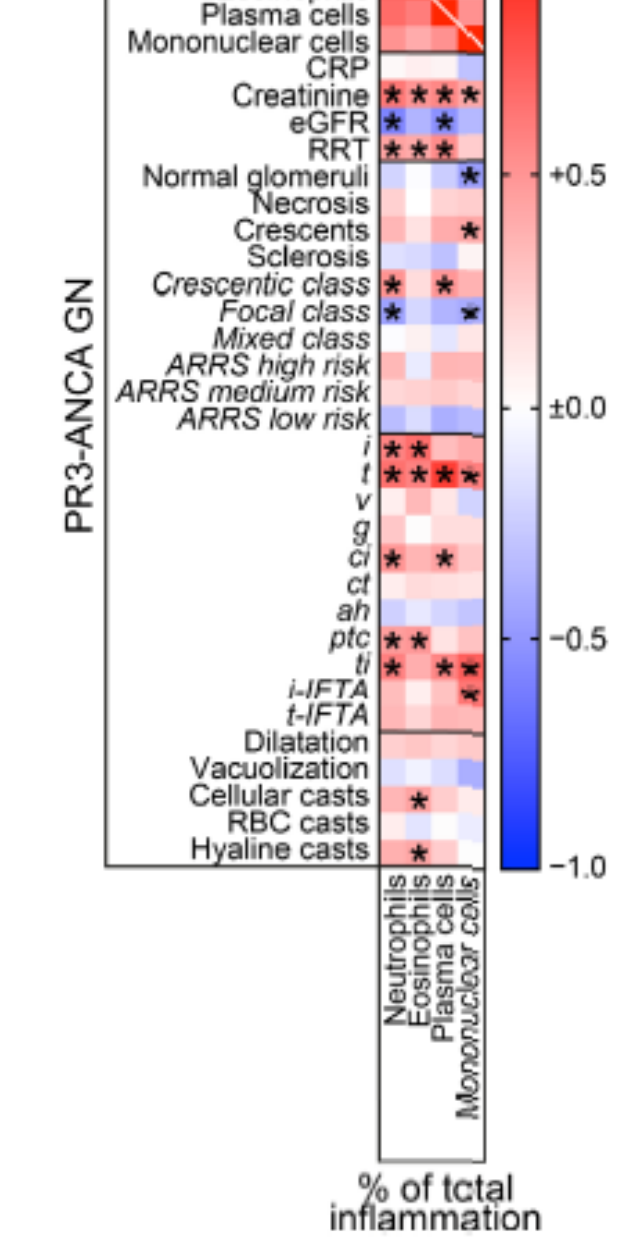
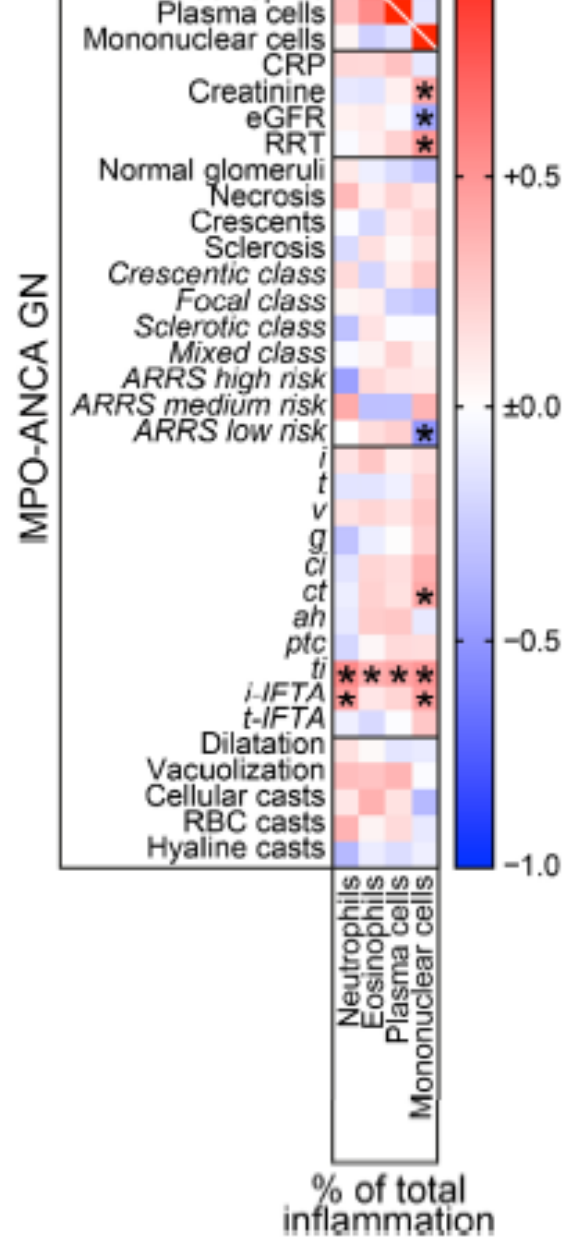
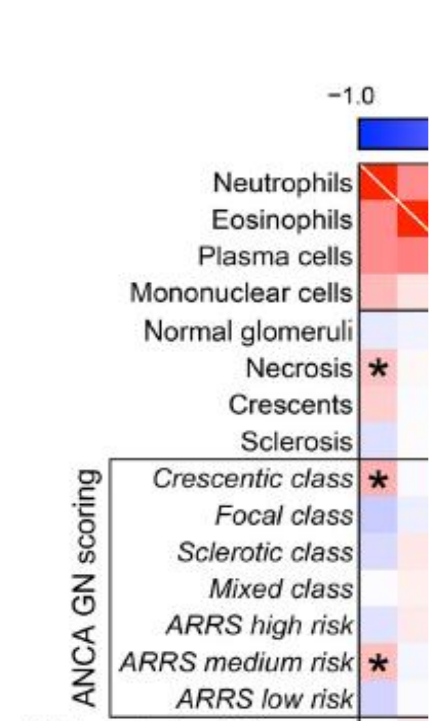
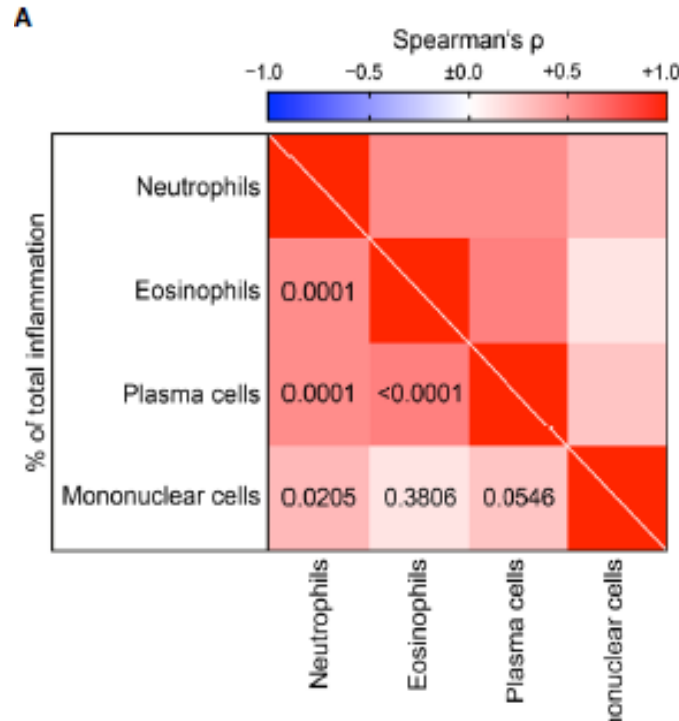
Διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα

Πυώδης συλλογή

Ουδετερόφιλα στον αυλό των σωληναρίων

Σωληναρίτιδα

Comparative Histological Sub in MPO-ANCA and PR3.



Συσχέτιση των κυτταρικών διηθήσεων στο ΔΣΧ

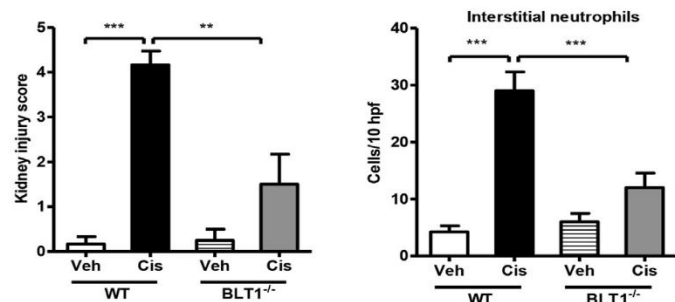
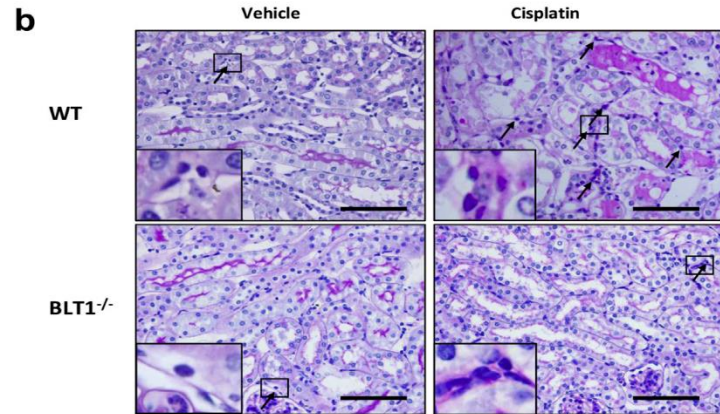
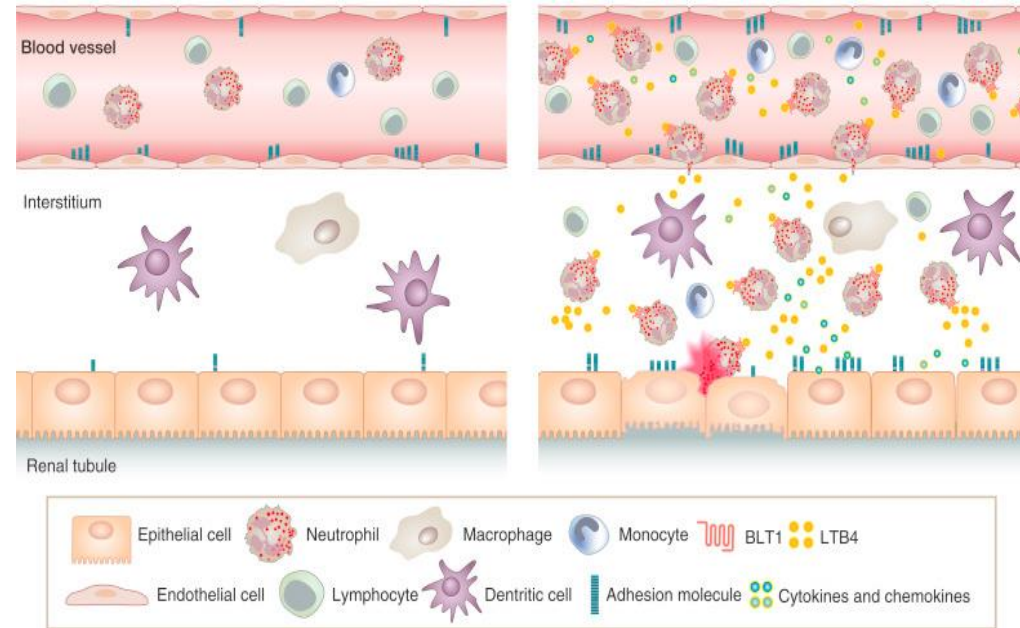
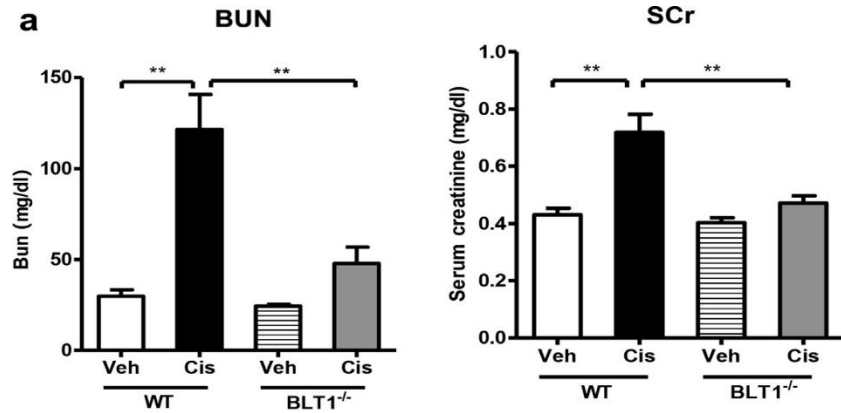
Ουδετερόφιλα: σημαντική σε PR3 ANCA GN

Συσχέτιση με ιστολογικά και κλινικά ευρήματα, εν

Ιστολογικά: crescents, φλεγμονώδη διήθηση ΔΣΧ,

Κλινικά: βαρύτητα νεφρικής προσβολής κυρίως σ

Neutrophils in cisplatin AKI—mediator or marker?



Διήθηση από ουδετερόφιλα σε Cisplatin induced AKI
 ενεργοποίηση επιθηλιακών κυττάρων
 παραγωγή BLT1
 ενεργοποίηση και συσσώρευση ουδετερόφιλων
 φλεγμονή ΔΣΧ

Drug-induced acute interstitial nephritis: A clinicopathological study and comparative trial of steroid regimens

Parameter	Complete remission (n=16) (%)	Partial remission (n=13) (%)	P
Age (years)	36.8±13.8 (18-72)	47.3±15.3 (18-70)	0.64
Duration of drug intake (days)	21.3±21.9 (4-80)	26±16.1 (7-60)	0.53
Baseline serum creatinine (mg/dl)	8.1±5.2 (1.8-19.6)	9.3±3.9 (3-16.3)	0.49
Baseline eGFR (ml/min/1.73 m ²)	12.6±10.3 (3-32.3)	8.1±6.3 (3.3-26.6)	0.18
Peak serum creatinine (mg/dl)	9.2±5.7 (2.2-19.6)	9.4±3.8 (3-16.3)	0.90
Nadir eGFR (ml/min/1.73 m ²)	10.3±8.3 (2.8-27)	7.7±6.1 (3.3-26.6)	0.36
1-week serum creatinine (mg/dl)	3.3±2.3 (1.1-10.5)	5.1±2.6 (2.5-11)	0.07
1-week eGFR (ml/min/1.73 m ²)	28.8±17.6 (4.2-78.8)	15.2±7.0 (5.4-29.5)	0.01
Percentage fall in serum creatinine at 1 week*	56.1±23.9 (13.6-85.3)	42.6±24.1 (8.4-75.4)	0.14
2-week serum creatinine (mg/dl)	2.15±1.6 (1-7.7)	3.1±2.0 (1.3-9)	0.15
2-week eGFR (ml/min/1.73 m ²)	45.5±20.1 (6.2-78)	28±13.4 (8.2-55.1)	0.01
3-month serum creatinine (mg/dl)	1.0±0.16 (0.8-1.4)	1.7±0.5 (1.1-3.2)	<0.0001
3-month eGFR (ml/min/1.73 m ²)	76.3±14.6 (63.3-118.3)	43.1±10.0 (21.5-56.3)	<0.0001
Neutrophil infiltration	14 (87.5)	06 (46.1)	0.01
Eosinophil infiltration	14 (87.5)	09 (69.2)	0.24
Plasma cell infiltration	10 (62.5)	07 (53.8)	0.65
Interstitial edema	2.6±0.4 (2-3)	2.8±0.3 (2-3)	0.33
Histological score	5.8±0.7 (4-7)	5.2±1.6 (3-8)	0.16

*Peak creatinine-1-week creatinine)/peak creatinine×100. eGFR: Estimated glomerular filtration rate

Steroid Therapy in Drug Induced Acute Interstitial Nephritis- Retrospective Analysis of 83 Cases

Parameter	Complete responders (n=39)	Partial responders (n=44)	P
Age in years	42.6±13.4 (19–68)	45.8±13.5 (18–75)	0.28
Baseline se creatinine (mg %)	5±3.7 (1.5–15)	5.8±3.4 (1.7–14.8)	0.33
Baseline se creatinine prior to AKI (mg%)	0.94±0.17 (0.6–1.2)	0.9±0.19 (0.5–1.2)	0.32
Diabetes (n)	7	20	0.01
HbA1C	7.5±1.2	7.7±1.3	0.47
Proteinuria (g/day)	0.41±0.55 (0.02–3.2)	0.46±0.63 (0.05–3)	0.7
Antibiotics (n)	11 (28%)	17 (39%)	0.31
NSAID (n)	13 (33%)	8 (18%)	0.11
PPI (n)	3(8%)	5(11%)	0.57
Herbal (n)	6 (16%)	5 (11%)	0.58
Others (n)	6 (15%)	9 (21%)	0.54
Final serum creatinine	1.1±0.2 (0.8–1.4)	4.7±2.9 (1.5–12)	<0.0001
ESRD (n)	0	5(11.3%)	0.02
Fibrosis in biopsy (n)	4	35	<0.0001
Neutrophils predominance in biopsy (n)	30	21	0.01
Eosinophils in biopsy (n)	25	22	P=0.28
Initial requirement of dialysis (n)	10	12	P=0.82

Αυξημένη διήθηση από ουδετερόφιλα υποδηλώνει πρόσφατη έναρξη και ενεργό φλεγμονή και σχετίζεται με καλή πρόγνωση και απάντηση στη θεραπεία

Unexpected Participation of Intercalated Cells in Renal Inflammation and Acute Kidney Injury

Type A intercalated cells (A-ICs) κατά μήκος των αθροιστικών σωληναρίων

Ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
Κυτταρική άμυνα σε βακτηριακές λοιμώξεις
Μεσολαβητές φλεγμονής μη-λοιμώδους αιτιολογίας

AQP1

LY6G

B1

ΕΕΣ

Ουδετερόφιλα

Αθροιστικό σωληνάριο

UDP-Glucose/P2Y14 Pathway

Πειραματικό μοντέλο Ishaemia-Reperfusion Injury

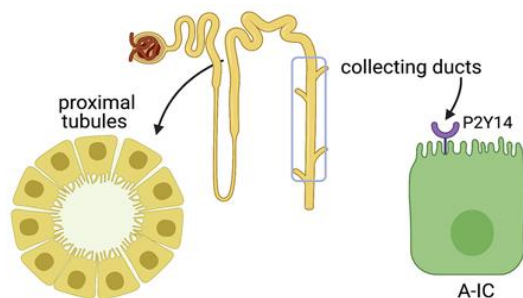
↓
Απελευθέρωση uridine diphosphate
Glucose (UDP-Glc) από PT cells

↓
UDP-Glc + P2Y14 receptor A-Ics

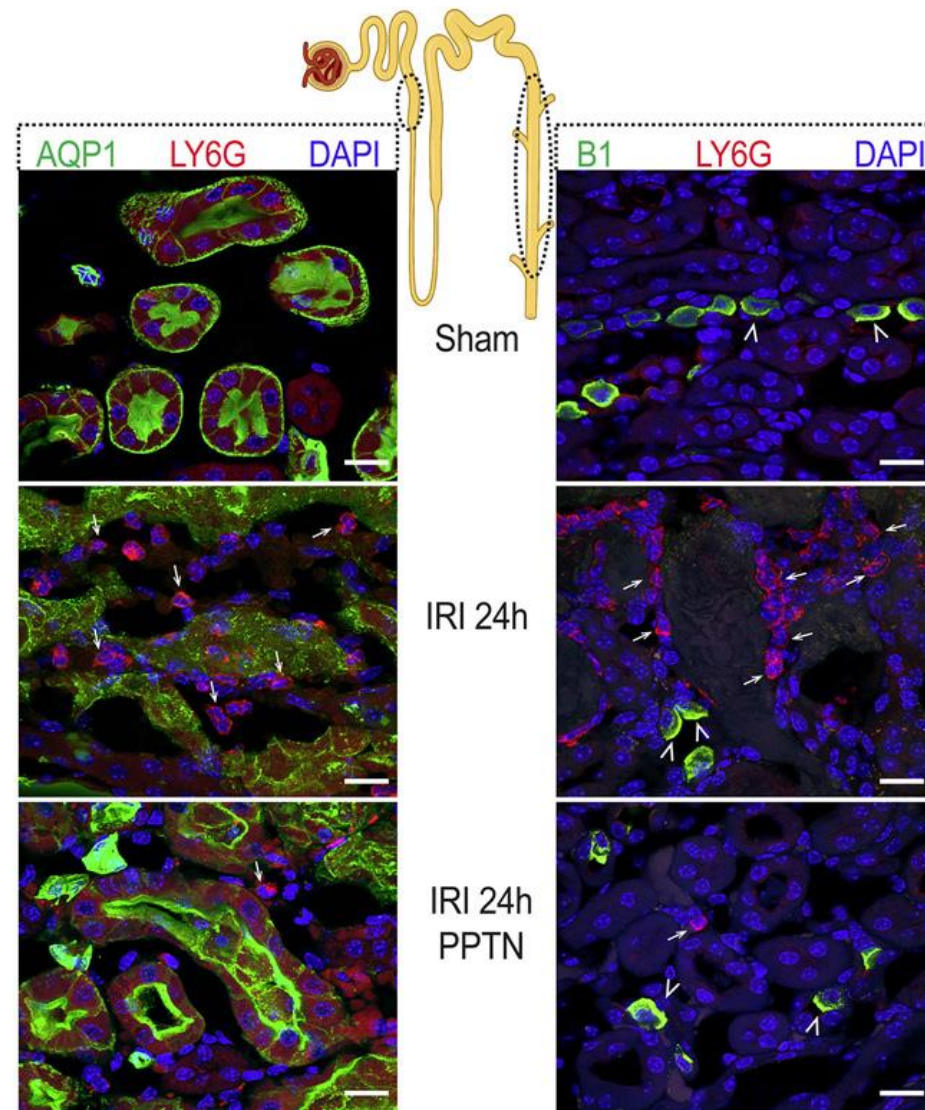
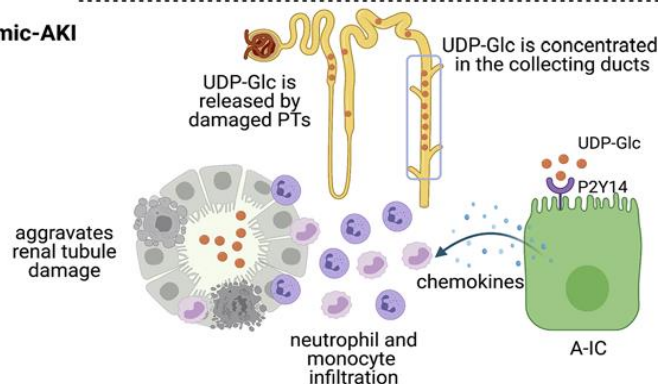
↓
Ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα

↓
Επιδείνωση της σωληναριακής βλάβης

Healthy



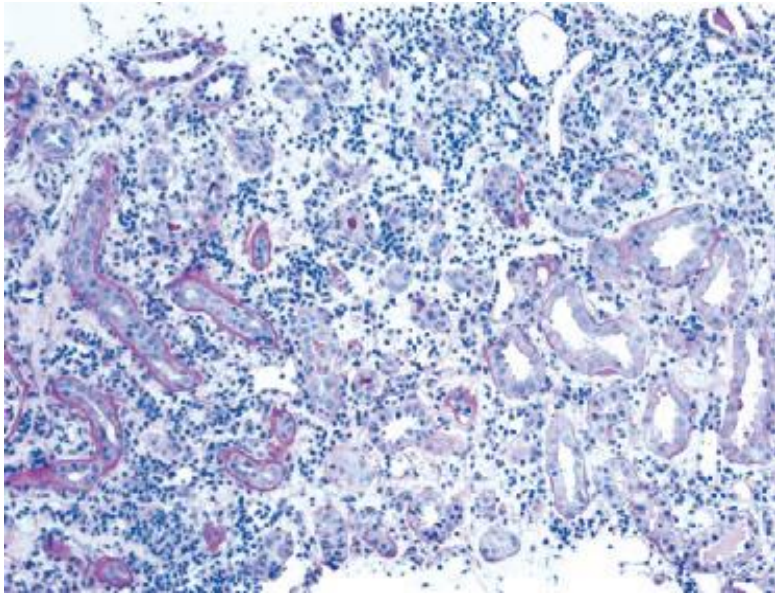
ischemic-AKI



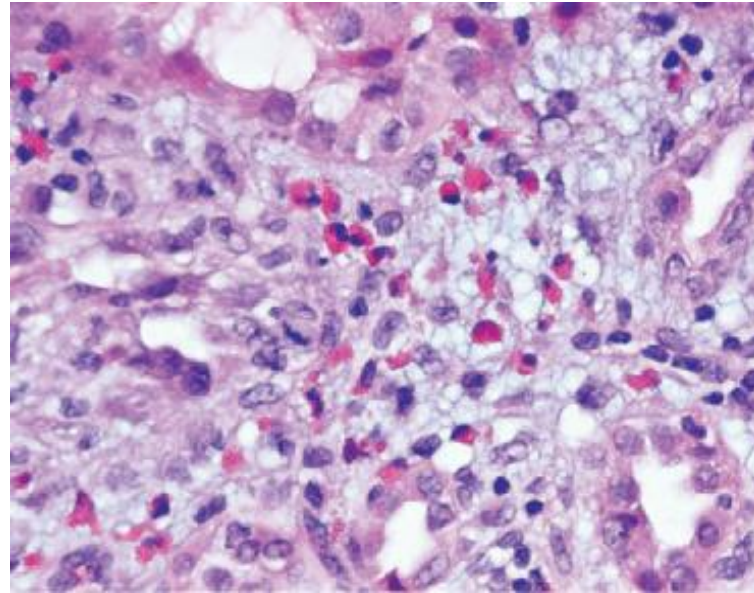
Διήθηση του ΔΣΧ από φλεγμονώδη κύτταρα:

Ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, εωσινόφιλα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα

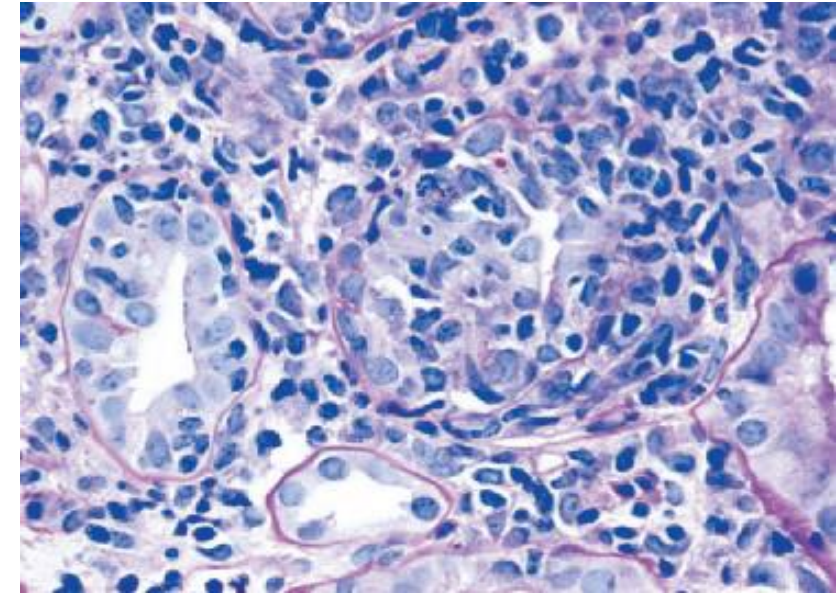
Acute Tubulointerstitial Nephritis



Interstitial mononuclear cell
infiltrate with edema



Focally large numbers of
eosinophils in interstitium



Inflammatory cells infiltrate
tubular epithelium (**tubulitis**)

Acute Tubulointerstitial Nephritis

Διήθηση του ΔΣΧ από λεμφοκύτταρα:

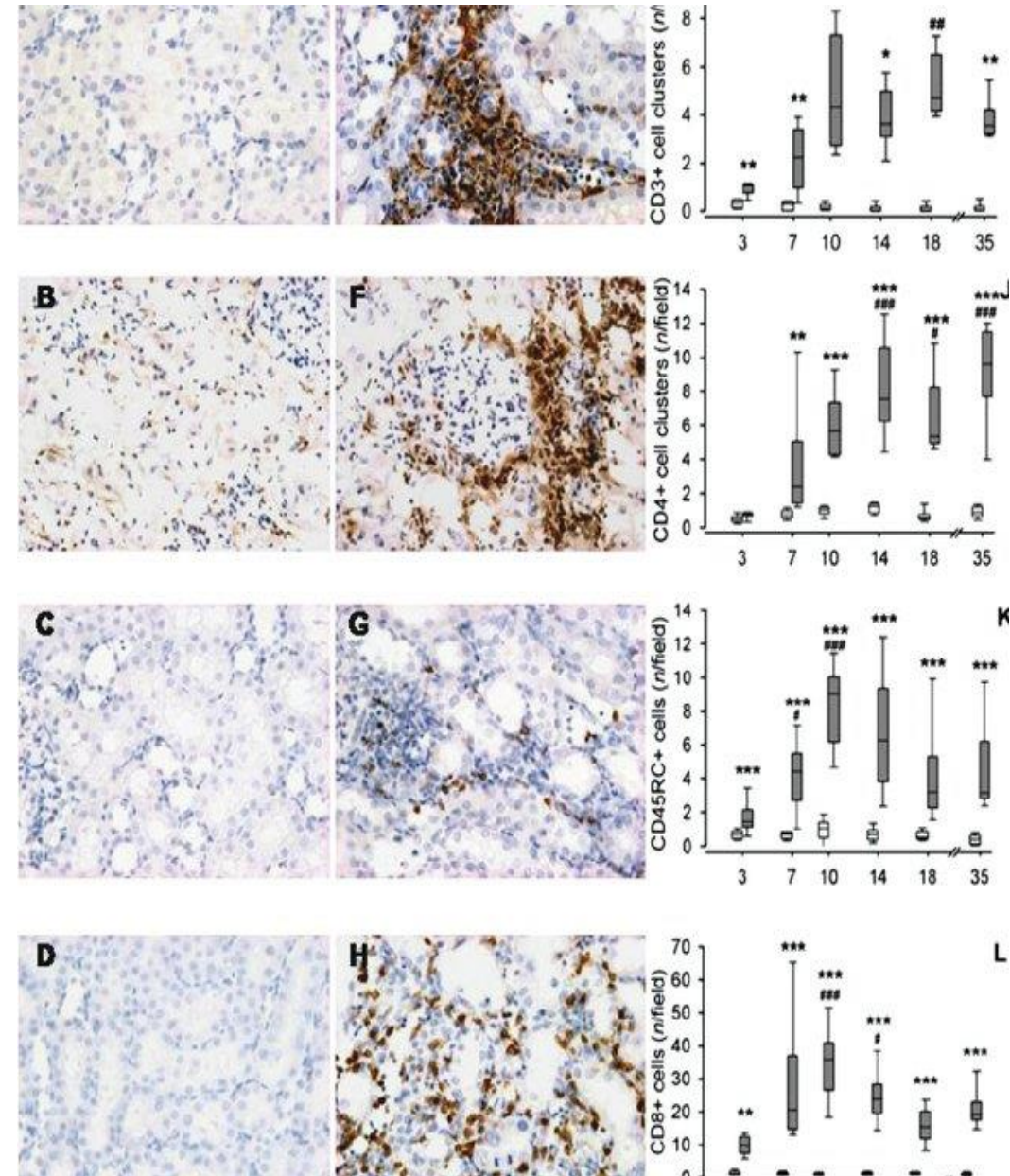
Τα Τ λεμφοκύτταρα (CD3+) εμφανίζονται στα πρώιμα στάδια, συστηματικές παθήσεις, ΣΕΛ, φάρμακα CD4/CD8

Διήθηση του ΔΙ, θα σχετίζεται με οίδημα

των ουροφόρων σωληναρίων: σωληναρίτιδα

Διαμεσο-σωληναριακές Νεφρίτιδες - Τ λεμφοκύτταρα

1. Φαρμακευτική αγωγή
2. Μεταμόσχευση
3. Συστηματικές παθήσεις
4. Αντίδραση σε μικροοργανισμούς, κρυστάλους
5. Σαρκοείδωση
6. Προχωρημένα στάδια νεφρικής νόσου



Οξεία Διάμεση Νεφρίτιδα Φαρμακευτικής αιτιολογίας

Ιστολογικά ευρήματα: Οιδηματώδης διάμεσος ιστός, εωσινόφιλα και μονοπύρηννα κύτταρα

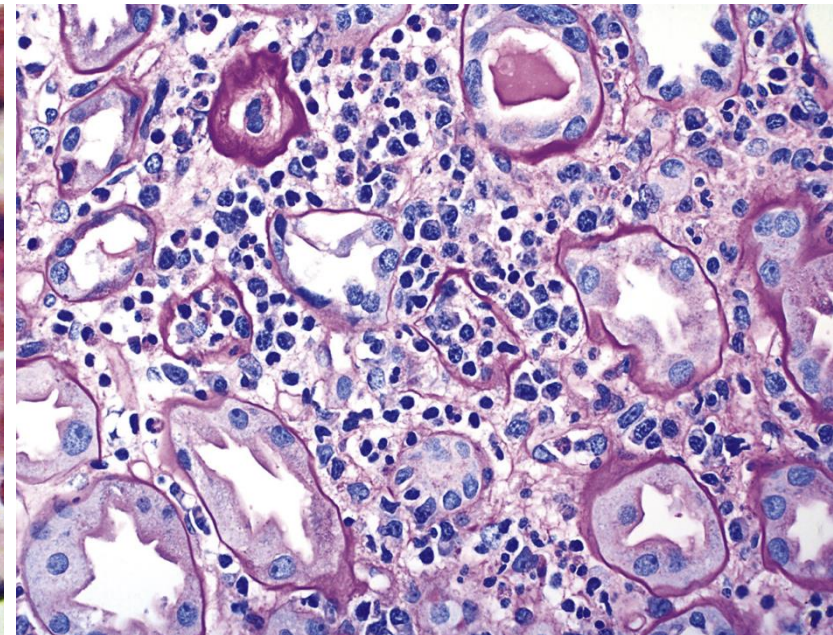
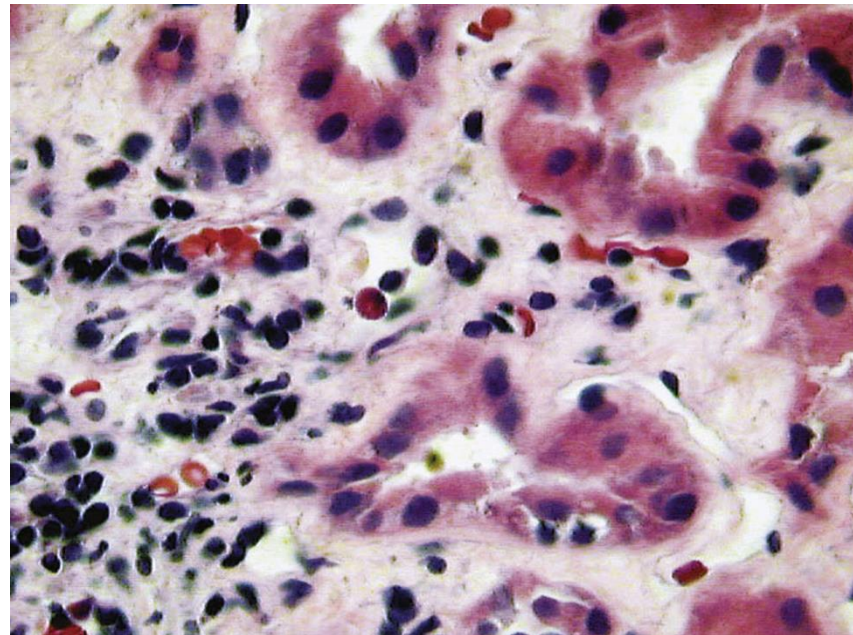
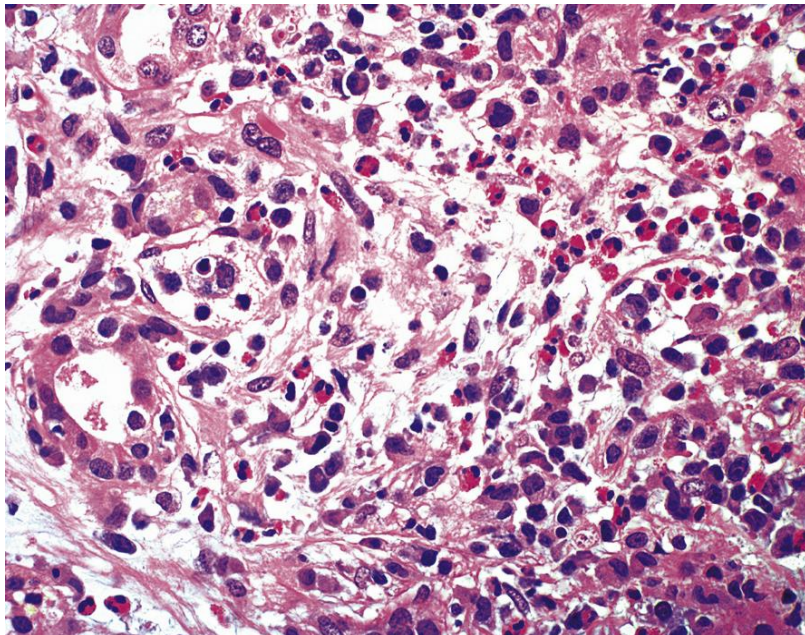
CD8 προδιαθέτει σε επιθετική βλάβη, CD4 υποδηλώνει τάση για βελτίωση

Πλασματοκύτταρα και Μακροφάγα μπορεί να δημιουργούν κοκκιώματα σε βαριές καταστάσεις

Σπάνια βρίσκονται ουδετερόφιλα

Συχνή η σωληναρίτιδα, με λεμφοκύτταρα κάτω από ΣΒΜ

Καταστροφή σωληναριακού επιθηλίου και στοιχεία αναγέννησης



Άντρας 62χρ

Ελκώδης κολίτιδα, ξεκίνησε mesalazine πριν 3μήνες

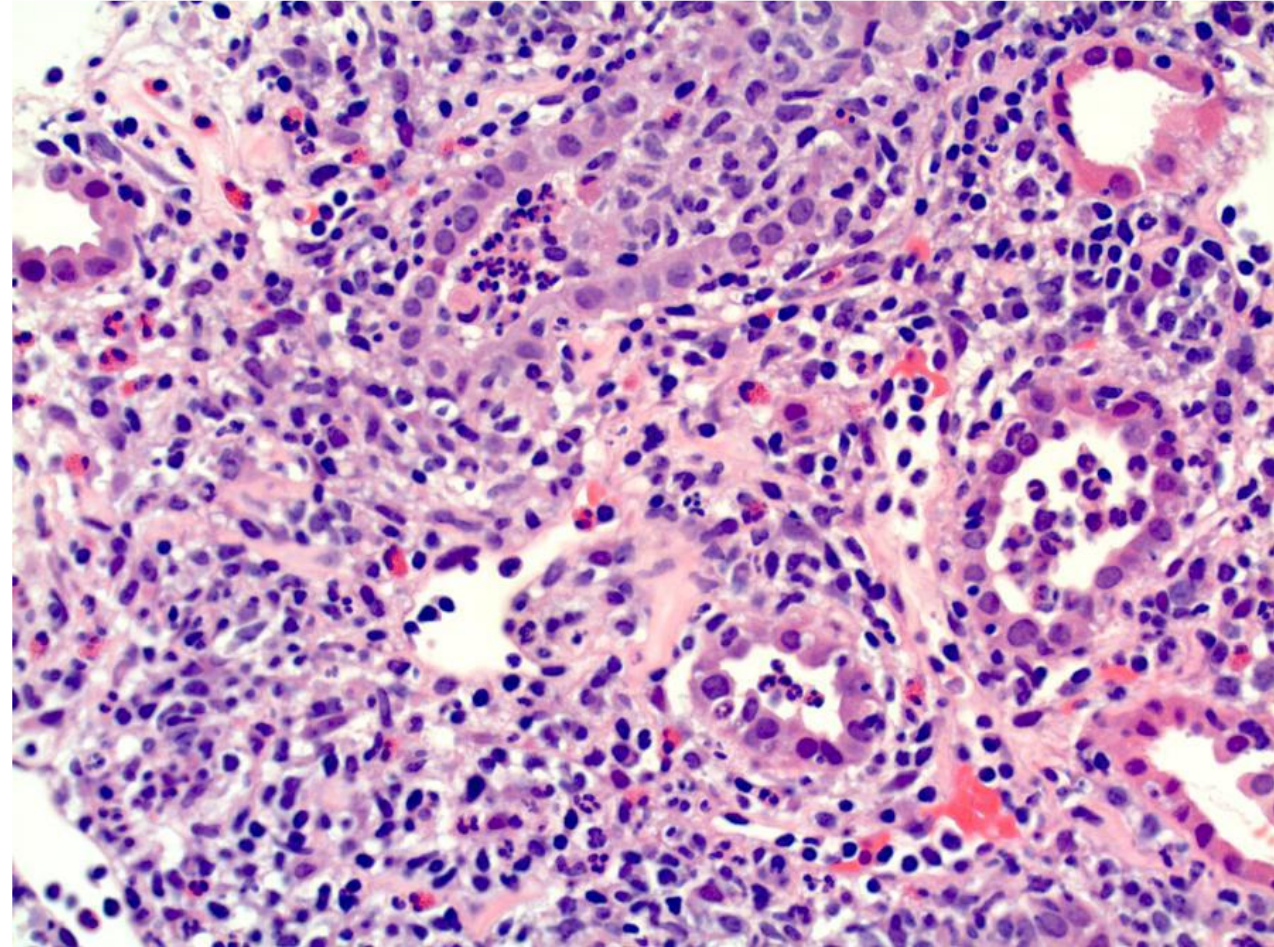
Νεφρική λειτουργία κφ

Εμπύρετο, Screat 3,7mg/dl, Uprot 750mg/24hr,

Ερυθρά 2-4κοπ, πυοσφαίρια 10-12κοπ, enterobacter

Δ/Δ Φαρμακευτικής αιτιολογίας ΟΔΝ?
Οξεία πυελονεφρίτιδα?
Αυτοάνοση ΔΙ?

→ πολυμορφοπύρρηνα στο ΔΙ και στα σωληνάρια
→ φλεγμονώδης διήθηση ΔΙ από πλασματοκύτταρα



Παρουσία ουδετερόφιλων στο ΔΙ δεν είναι διαφορο-διαγνωστικά
οξείας πυελονεφρίτιδας, συχνά σε φαρμακευτικής αιτιολογίας ΟΔΝ

Lymphocytes: Versatile Participants in Acute Kidney Injury and Progression to Chronic Kidney Disease

Cell subsets	Renal function	Renal inflammation	TECs	Fibrosis	VECs
IFN- γ Th1	↓	↑			
IL-17 Th17	↓	↑	apoptosis ↑	↑	
IFN- γ type I NKT	↓	↑	injury ↑		↑
IL-17 $\gamma\delta$ T	↓	↑	necrosis ↑	↑	
cytotoxicity MAIT	↓		necrosis ↑	↑	
IL-10 Treg	↑	↓	regeneration ↑	↓	
IL-10 DNT	↑	↓	apoptosis ↓		
IL-4 ILC2	↑	↓		↓	
IL-10 type II NKT	↑		proliferation ↑ necrosis ↓ apoptosis ↓	↓	
IL-4 Th2	↑	↓	regeneration ↑	↑	
cytotoxicity CD8 ⁺ T	↓	↓		↓	

Διαφορετική επίδραση των T λεμφοκυττάρων στη φλεγμονώδη αντίδραση και την εξέλιξη της βλάβης

Regulatory T cells

Ανοσορρύθμιση, ανοσοανοχή, προστατευτικό ρόλο στη φλεγμονή

IL10,

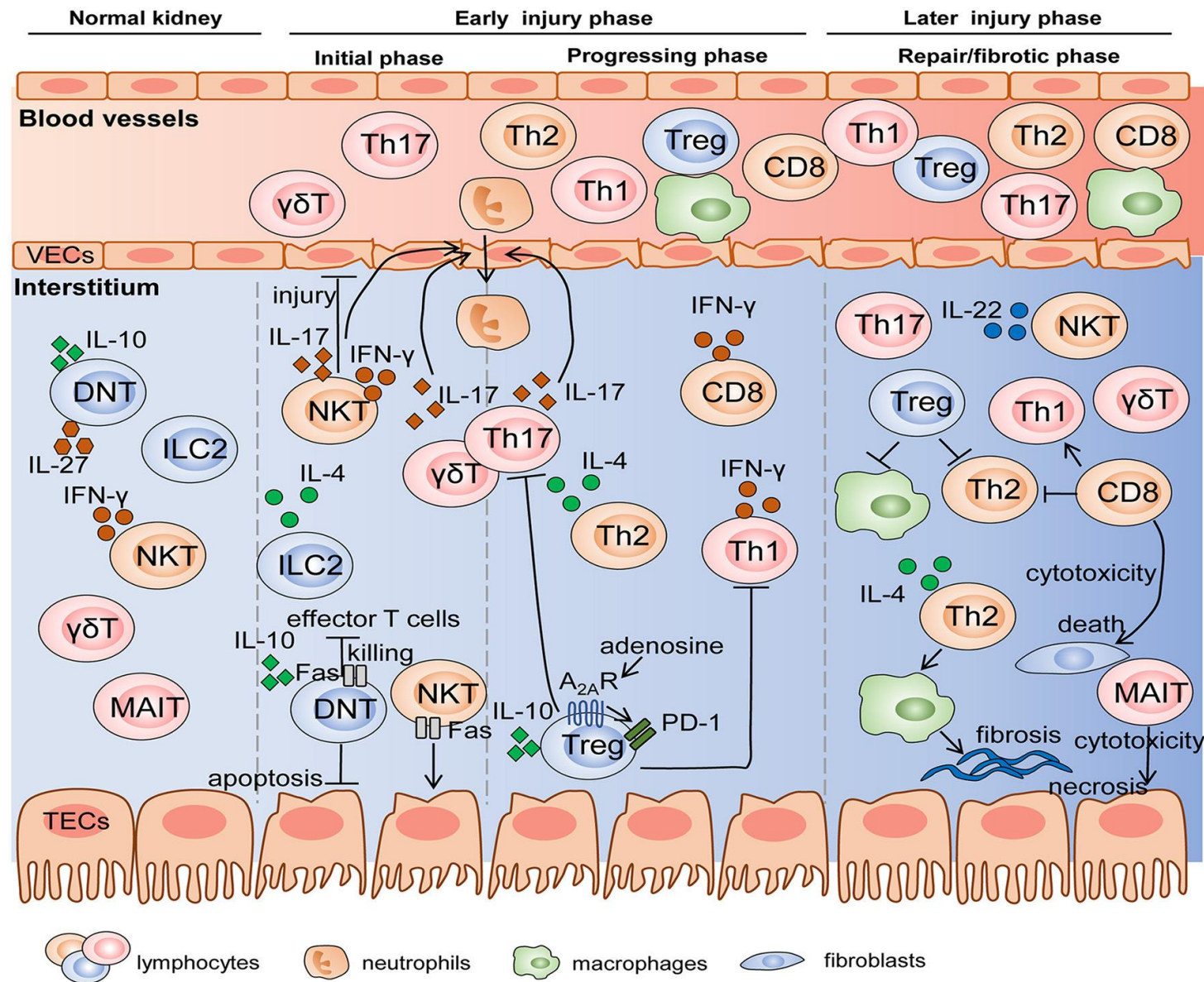
Treg-derived adenosine

Toll-like receptor 9 (TLR9)

Natural killer cells

Προστατευτικό ρόλο σε ορισμένες μορφές ΟΔΝ

Lymphocytes: Versatile Participants in Acute Kidney Injury and Progression to Chronic Kidney Disease



Εξωτερικό ερέθισμα

- Ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων που βρίσκονται στο νεφρό – πρώιμοι απαντητές
- Μεταναστευτικά διαφοροποιημένα T λεμφοκύτταρα

λεμφοκύτταρα

(Treg και MAIT αποκατάσταση νεφρικής βλάβης)

Χαρακτηριστικά της νεφρικής προσβολής

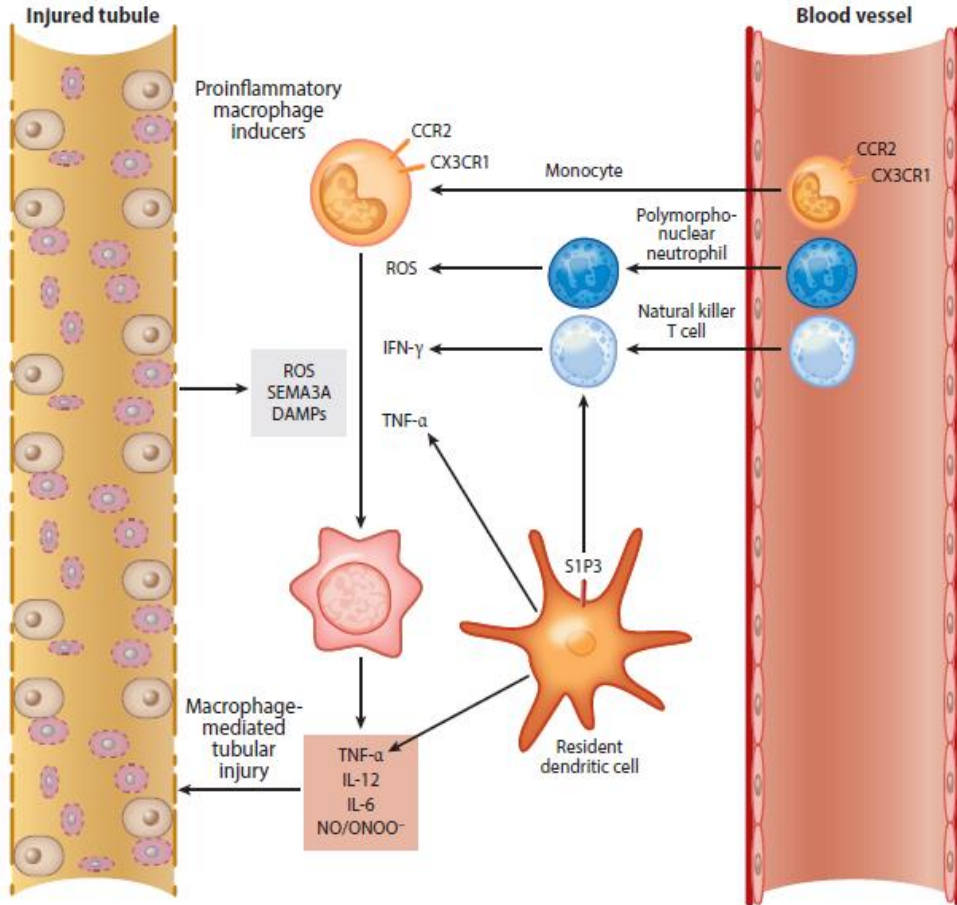
Συνεργασία λεμφοκυττάρων

Διήθηση από διαφορετικό τύπο κυττάρων σε διαφορετικό χρόνο μετά τη νεφρική βλάβη

Στόχος θεραπευτικής παρέμβασης που στοχεύει στα T λεμφοκύτταρα

Αμυντικοί μηχανισμοί της νεφρικής βλάβης

Ο ρόλος των Μακροφάγων



Συσσώρευση PMNs, NKT cells, και μονοκυττάρων



Απελευθέρωση ROS, INF από PMNs

Απελευθέρωση ROS, DAMPs από σωληναριακά κύτταρα

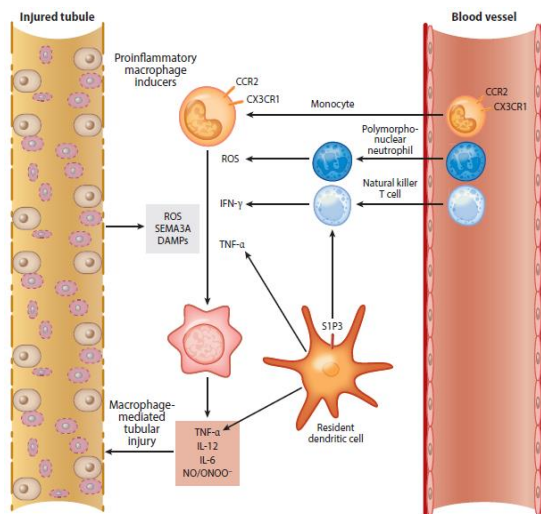


Ενεργοποίηση μακροφάγων

Παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-12, IL-6) και NO

Αμυντικοί μηχανισμοί της νεφρικής βλάβης

Ο ρόλος των Μακροφάγων



Συσσώρευση PMNs, NKT cells, και μονοκυττάρων



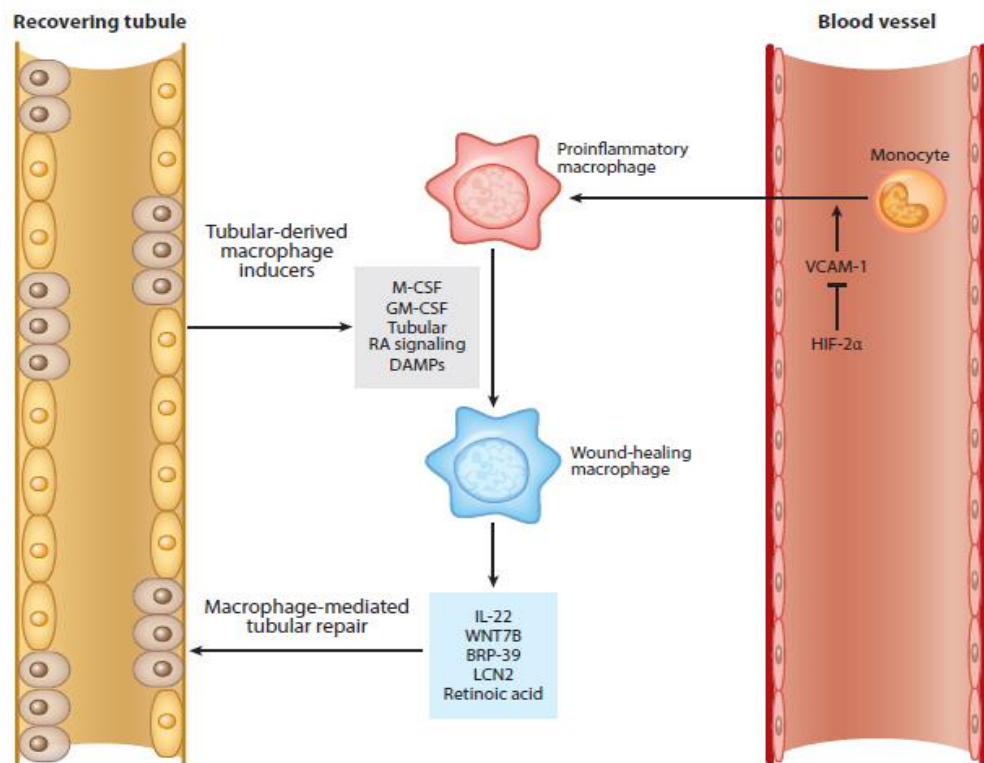
Απελευθέρωση ROS, INF από PMNs

Απελευθέρωση ROS, DAMPs από σωληναριακά κύτταρα



Ενεργοποίηση μακροφάγων

Παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-12, IL-6) και NO



Παραγωγή του ενδοθηλιακού HIF-2α



Καταστολή της έκφρασης VCAM-1



Καταστολή φλεγμονώδους διήθησης

} αγγεία

Παραγωγή M-CSF, GM-CSF, DAMPs



Μετατροπή των προ-φλεγμονωδών σε αντι-φλεγμονώδη μακροφάγα

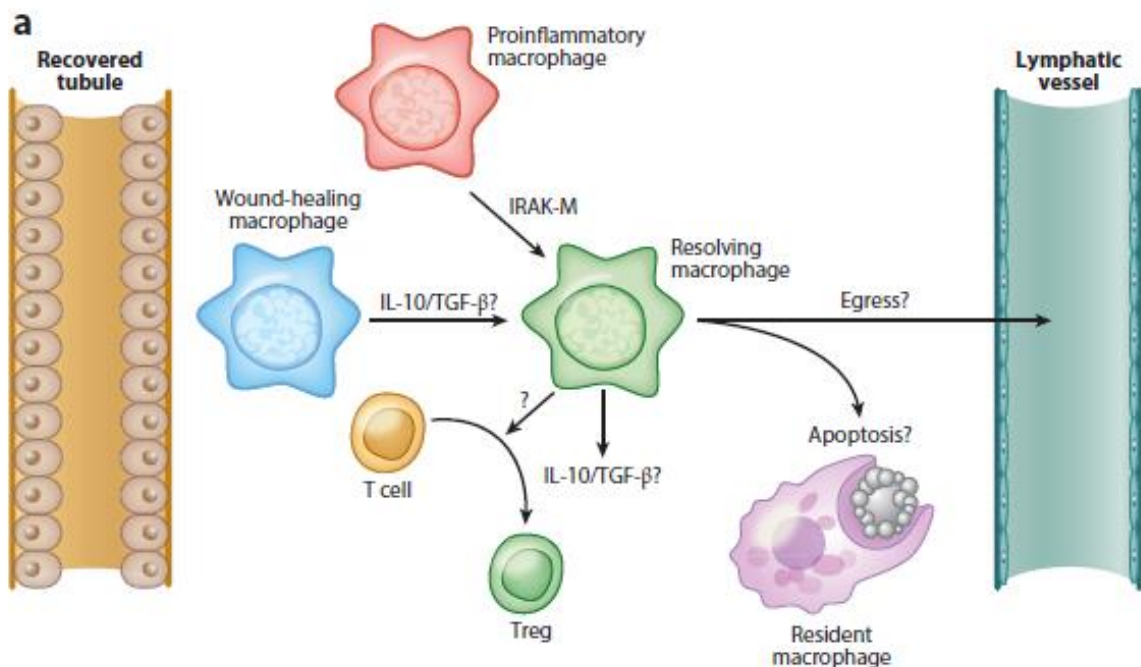


Παραγωγή IL-22, WNT7B, BRP-39, LCN2

} σωληνάρια

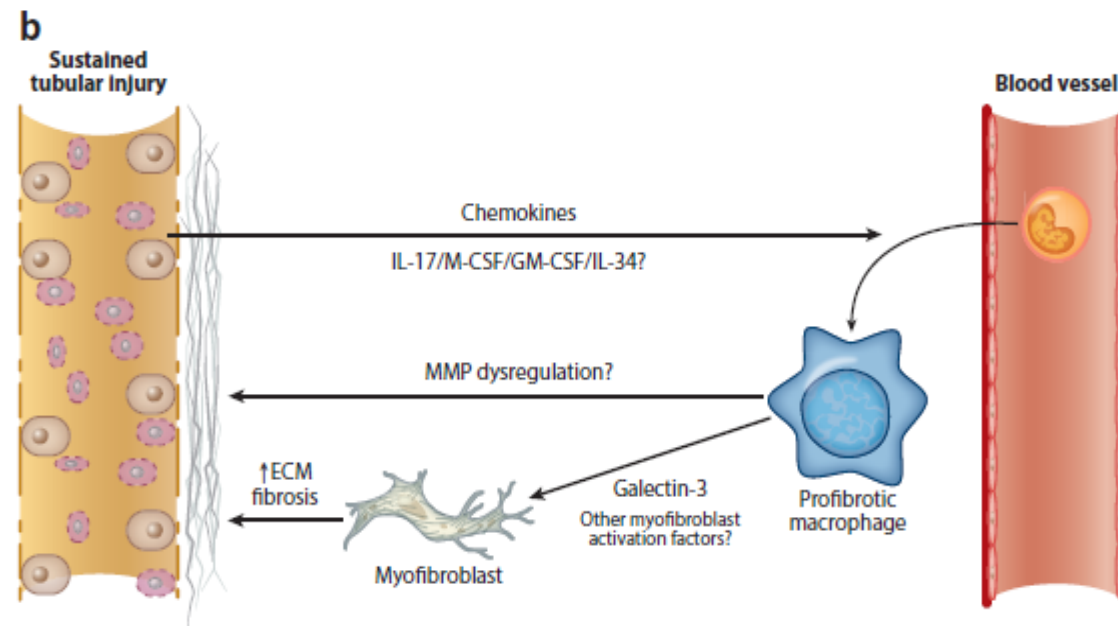
ROLE OF MACROPHAGES IN THE RESOLUTION OF INFLAMMATION

Ύφεση - Αποκατάσταση



1. Παραγωγή του IRAK-M
→καταστολή της σηματοδοτικής οδού TLR/IL-1R
2. Παραγωγή αντιφλεγμονωδών IL-10/TGF-β1
3. Ενεργοποίηση των regulatory T cells
4. Απόπτωση
5. Απομάκρυνση μακροφάγων

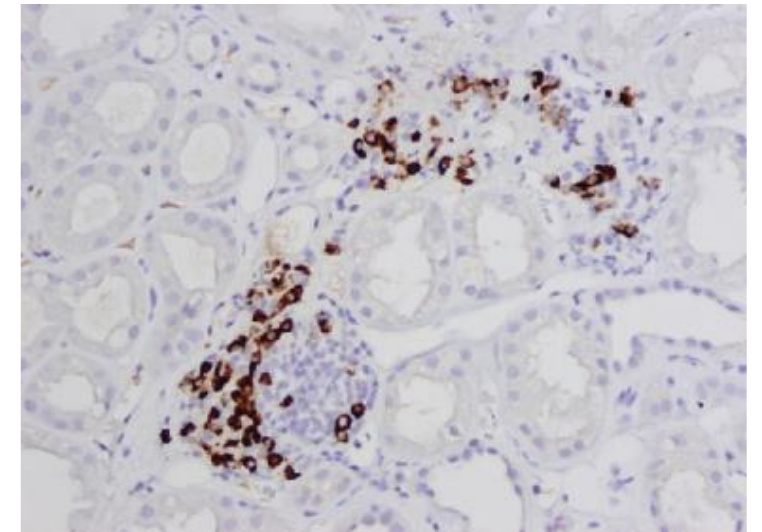
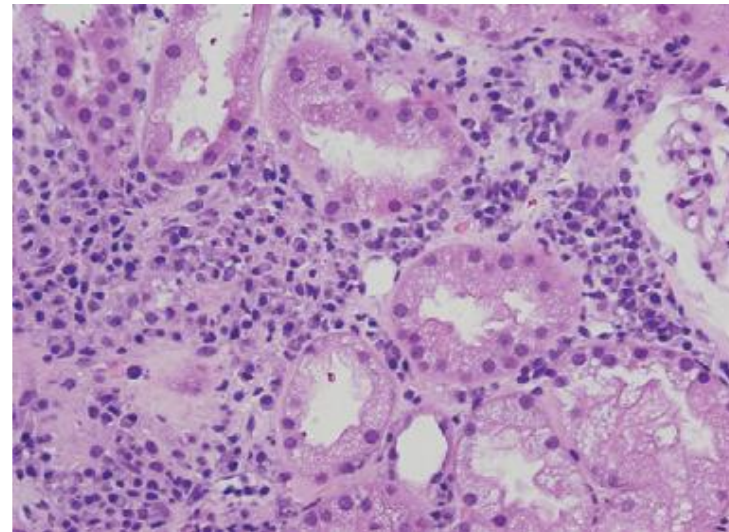
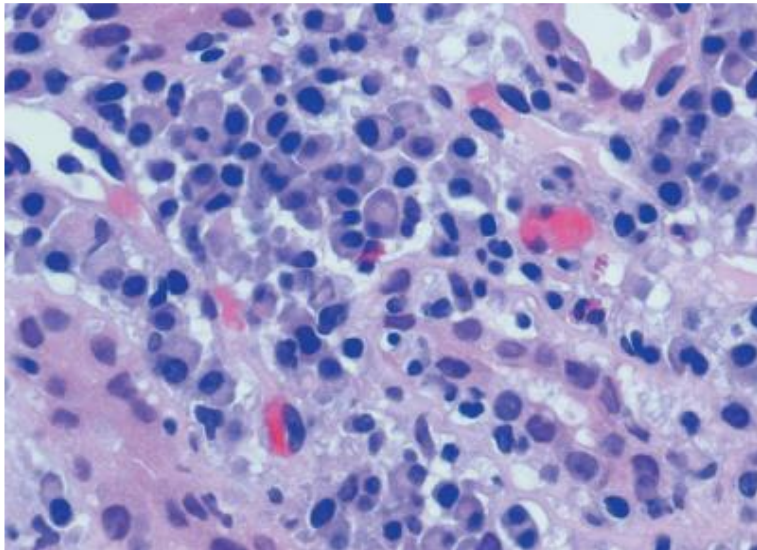
Επιδείνωση - Ίνωση



1. Παραγωγή M-CSF, GM-CSF, and IL-34
2. Συσσώρευση μακροφάγων
3. Galectin-C → ενεργοποίηση Μυοϊνοβλαστών
4. IL-17 → Αύξηση εξωκυττάριας ουσίας
5. Ίνωση

Acute Tubulointerstitial Nephritis

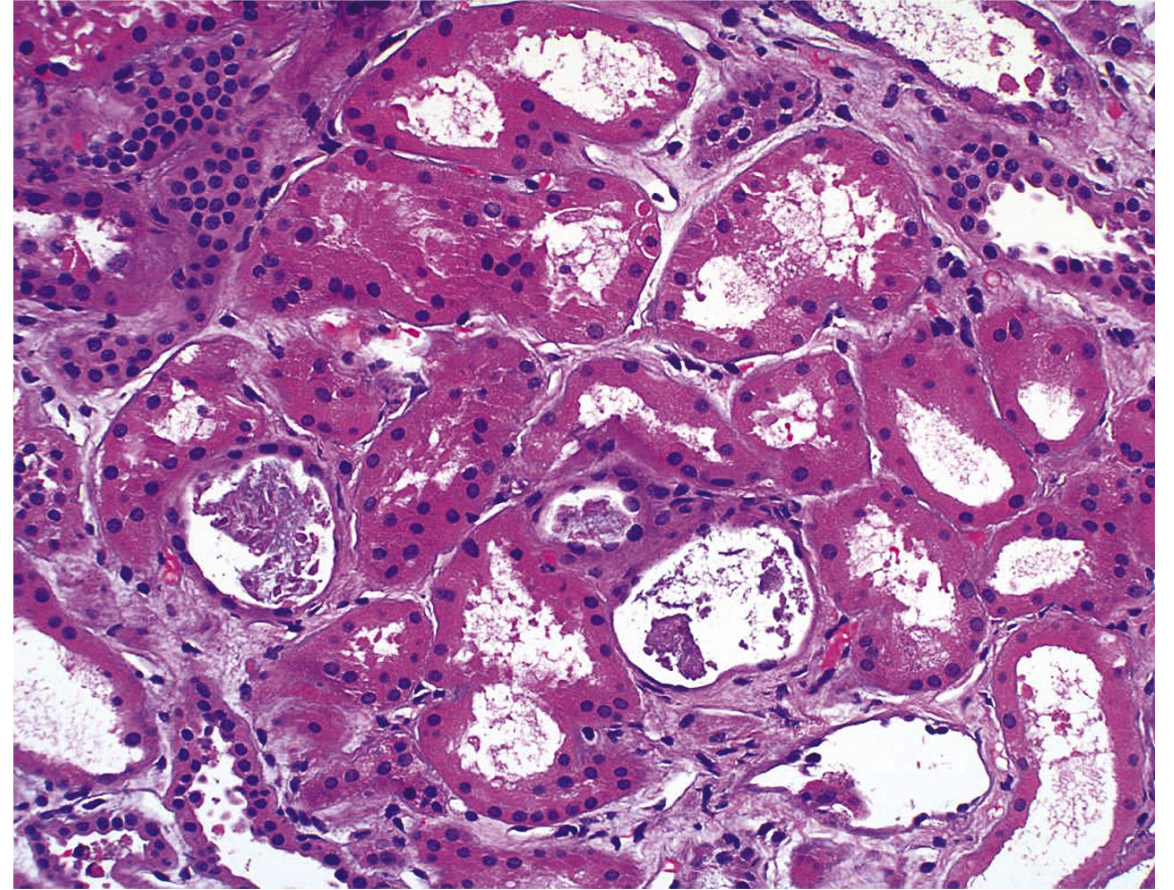
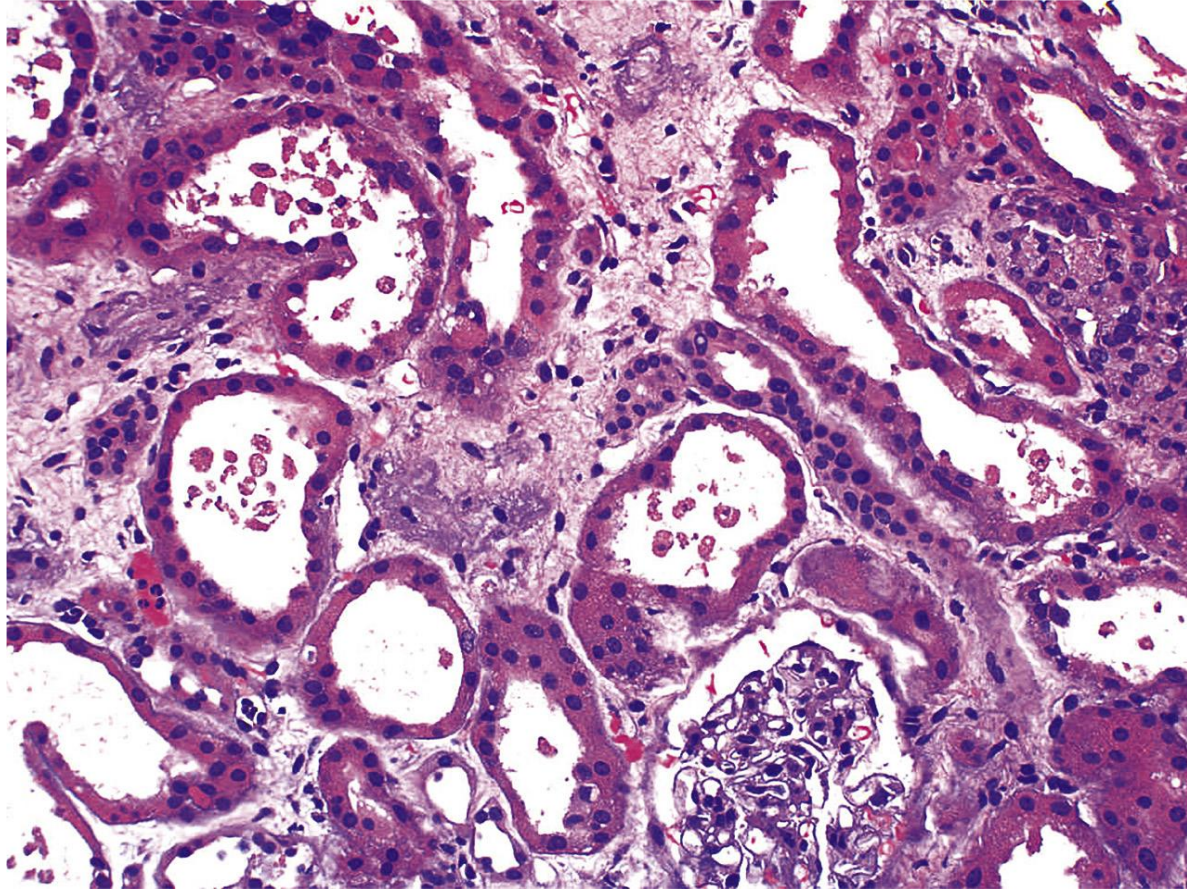
Διήθηση του ΔΣΧ από πλασματοκύτταρα



IgG4-related interstitial nephritis. A: Numerous plasma cells are seen in interstitial inflammatory cell infiltrates. **B:** Immunohistochemistry shows multiple IgG4-positive plasma cells

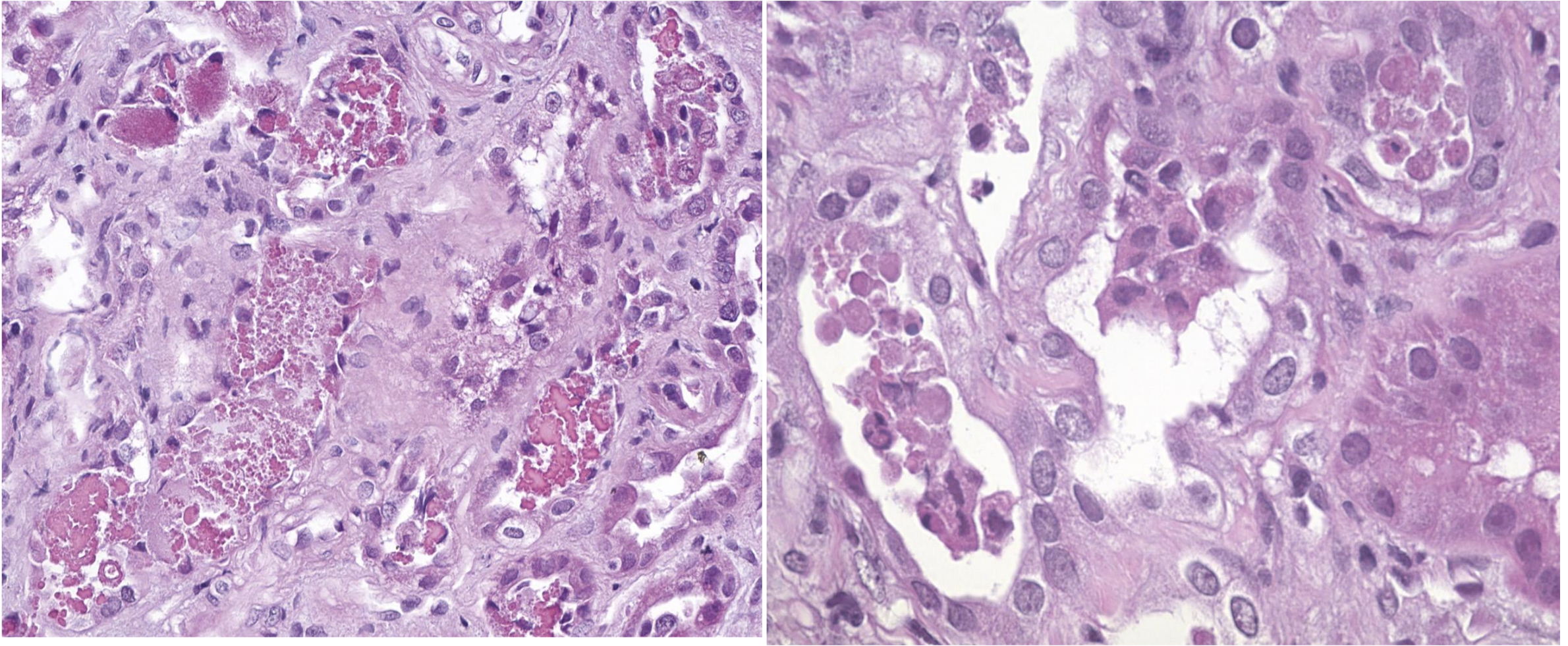
Plasma cells in an acute and chronic interstitial nephritis, in a patient with Sjögren syndrome

Acute tubular injury

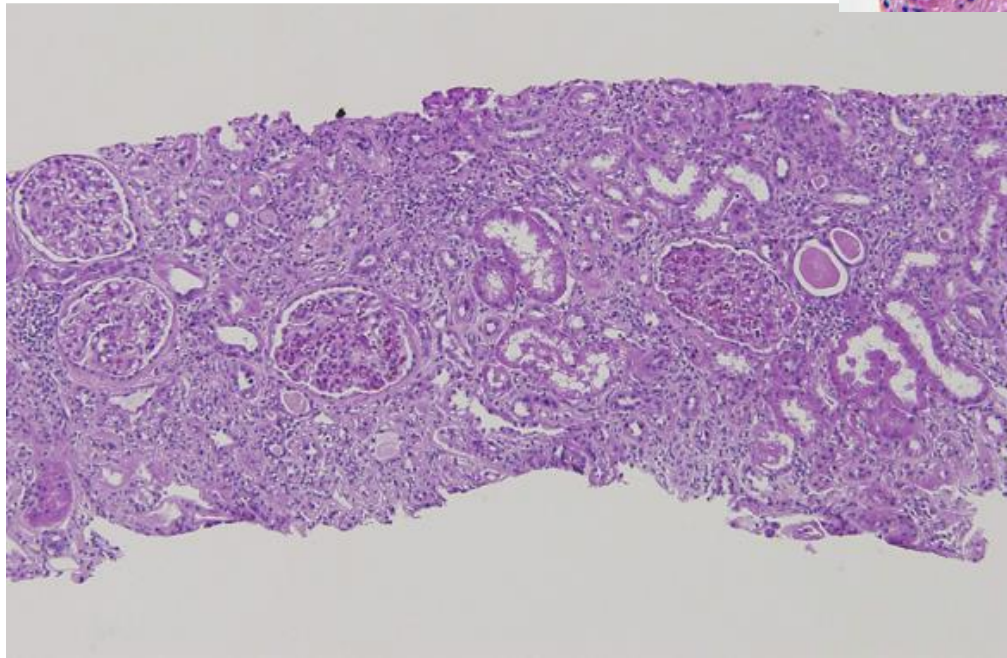
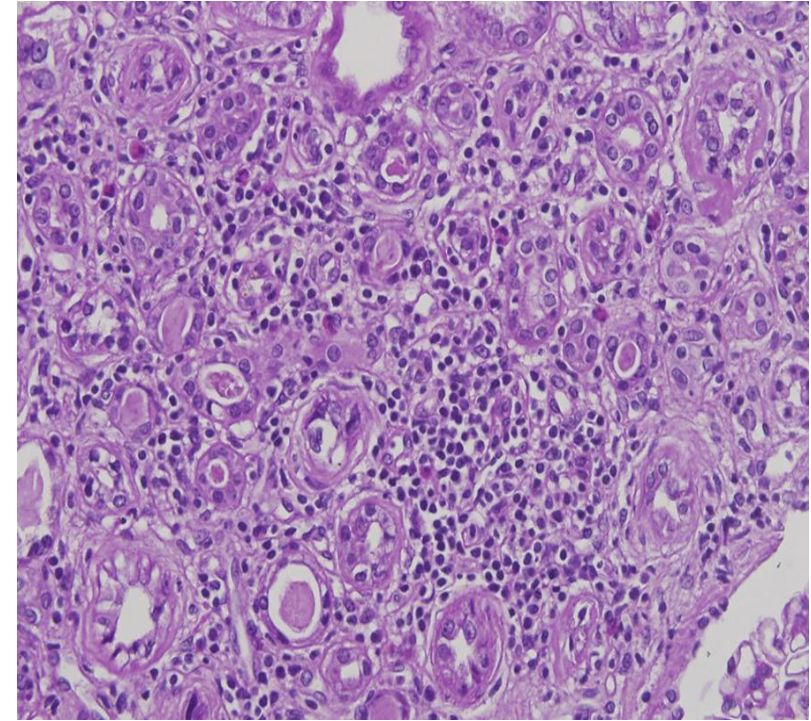
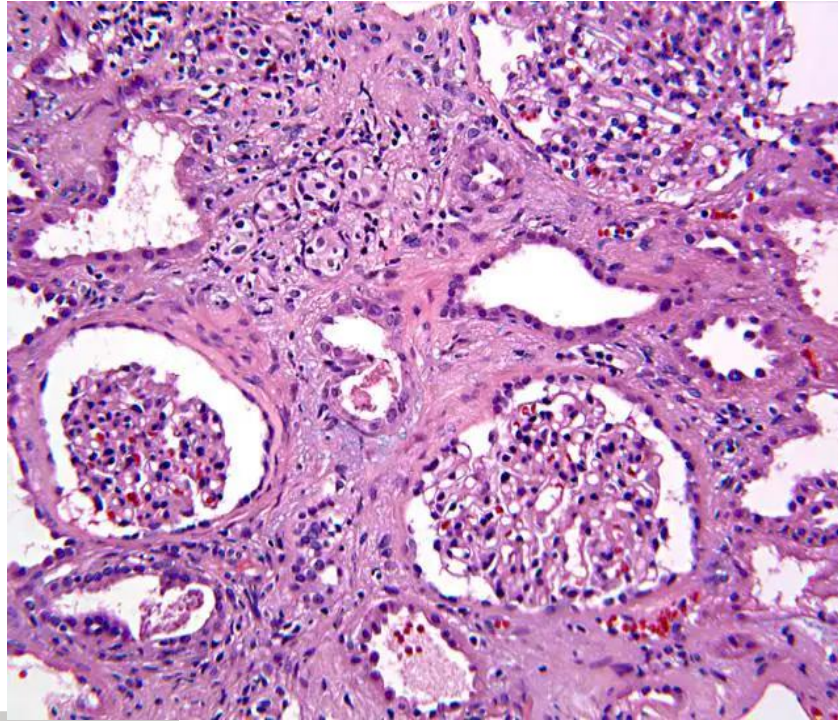
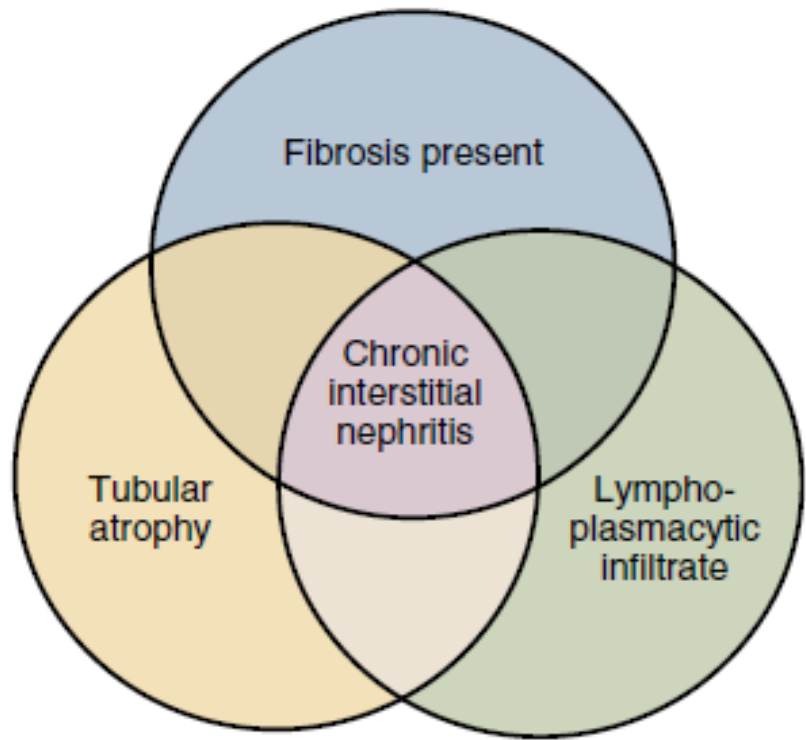


ATI damage to the renal tubular mechanism, specifically the **epithelial cells**, from **nephrotoxic or ischemic insults**. A multitude of different pathologies and mechanisms can result in ATI, ranging from **volume depletion** states leading to impaired renal perfusion to **atherosclerotic or embolic phenomena** injuring the renal tubules to iatrogenic damage secondary to vascular interventions.

Acute tubular necrosis



Acute tubular necrosis (ATN) is an intrinsic AKI that follows a condition of **severe and persistent hypoperfusion** or **toxic injury of epithelial cells** causing detachment of the basement membrane and tubular dysfunction



Χρόνια Διάμεση Νεφρίτιδα

Ίνωση στο Διάμεσο Ιστό

Διήθηση ΔΣΧ από λεμφοκύτταρα

Αλλοίωση, καταστροφή των σωληναρίων

Περισπειραματική ίνωση

Σπειράματα χωρίς σημαντικά ευρήματα

ΧΡΟΝΙΑ ΔΙΑΜΕΣΗ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

ΑΙΤΙΑ

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΤΟΞΙΝΕΣ

Νεφροπάθεια από αναλγητικά,
Κυκλοσπορίνη, λίθιο, αριστολοχικό
οξύ, Νουκλεοσιδικοί αναστολείς,
Χημειοθεραπευτικά

ΒΑΡΕΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑ

Μόλυβδος, κάδμιο

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Υπερουριχαιμία, υποκαλιαιμία,
υπερασβεστιαίμια

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Χρόνια πυελονεφρίτιδα,
ξανθοκοκκιωματώδης
πυελονεφρίτιδα, μυκοβακτηρίδιο
φυματίωσης
Χρόνια νεφρική απόφραξη

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

ADPKD, ARPKD, νεφρονόφθιση, autosomal dominant
tubulointerstitial kidney disease (ADTKD)

ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Σύνδρομο Sjogren, σαρκοείδωση, ΣΕΛ, αγγειίτιδες
hypocomplementemic TIN

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα,
παραπρωτεΐναιμίες, δρεπανοκυτταρική νόσος

Αθηροσκληρωτική νεφρική νόσος

IgG4 related disease

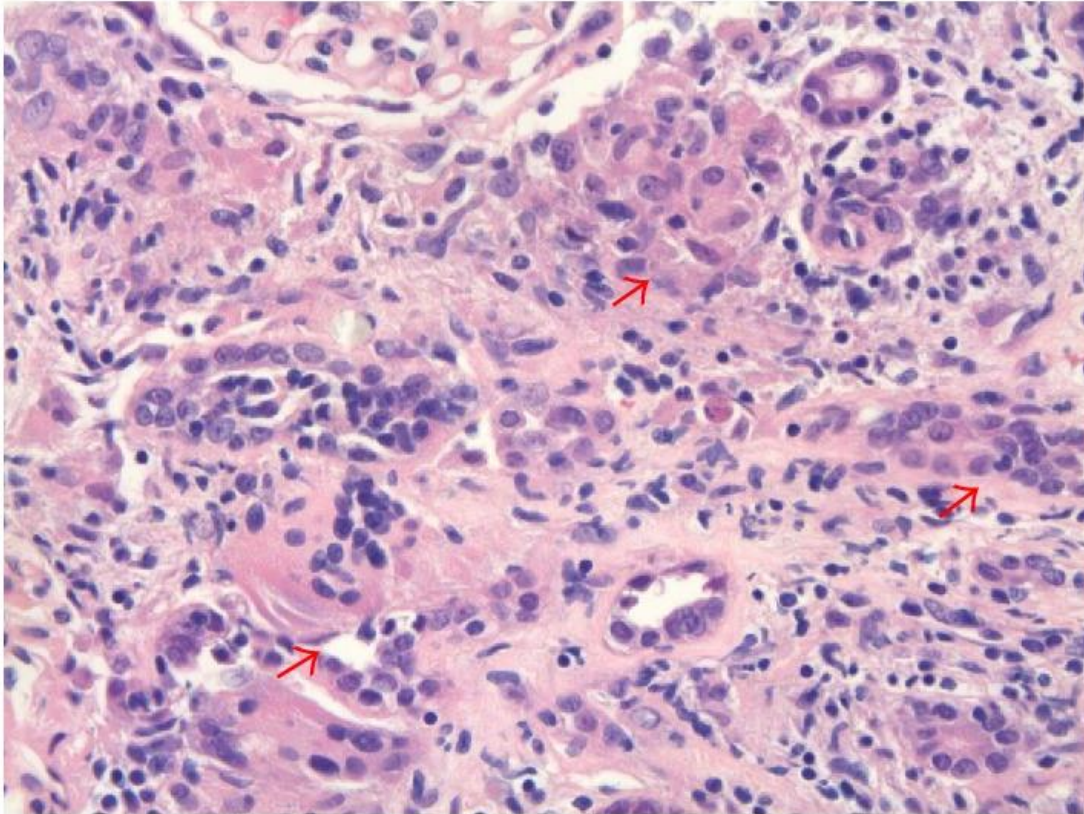
Balkan Nephropathy

Ακτινοβολία

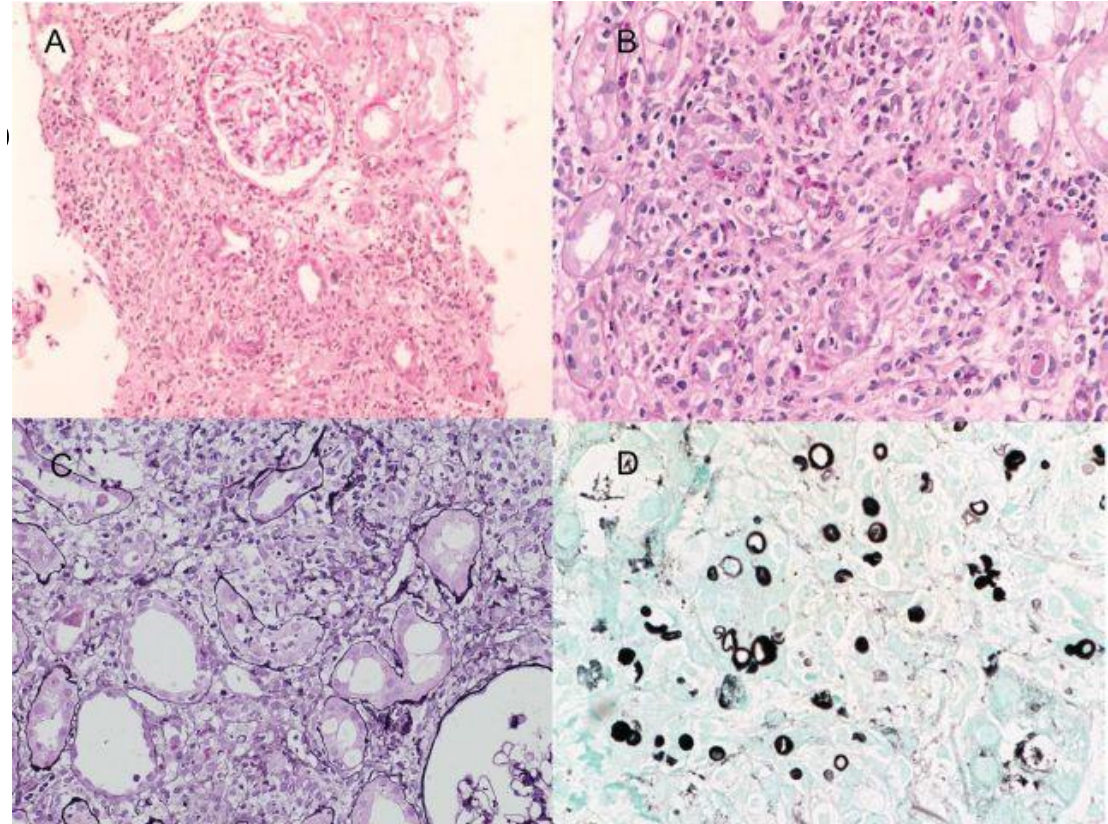
Differential Diagnosis of Granulomatous Kidney Disease

1. Φυματίωση

2. Μυκητιασικές λοιμώξεις: Histoplasmosis and Cryptococcus are some of the more common



TB: Epithelioid histiocytes lymphocytes

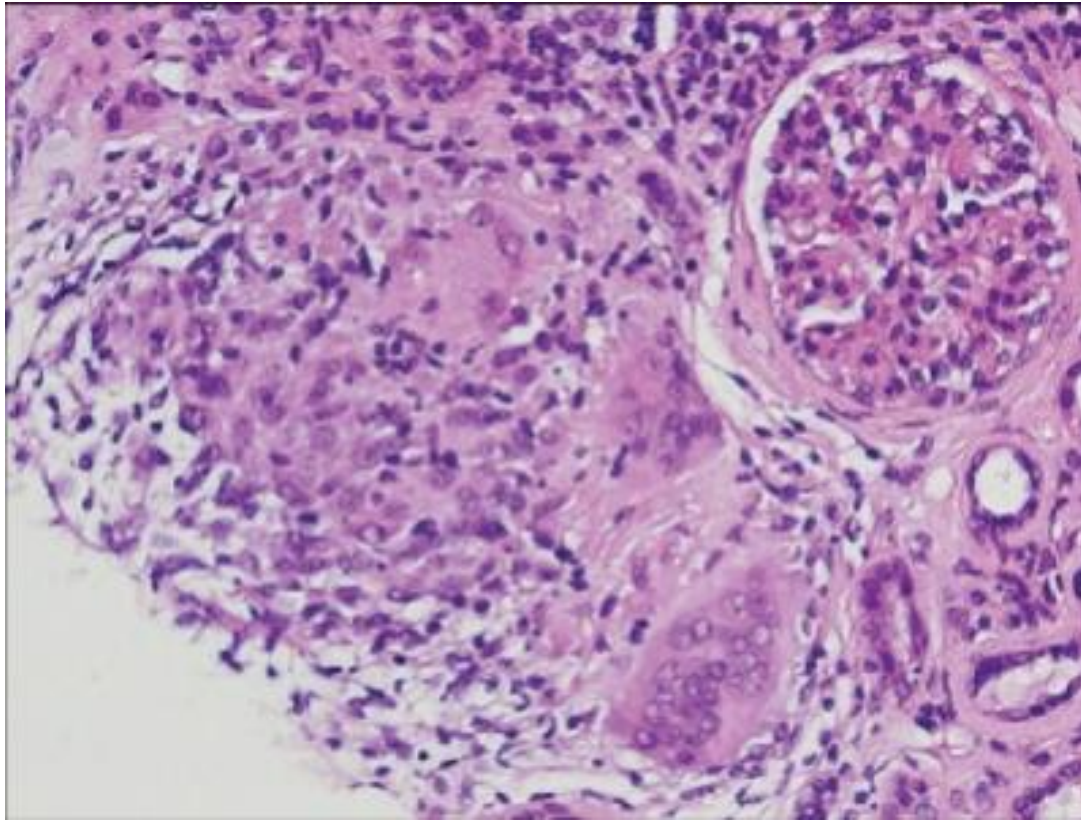


Μυκητιασική λοίμωξη:

Mononuclear and epithelioid cells.

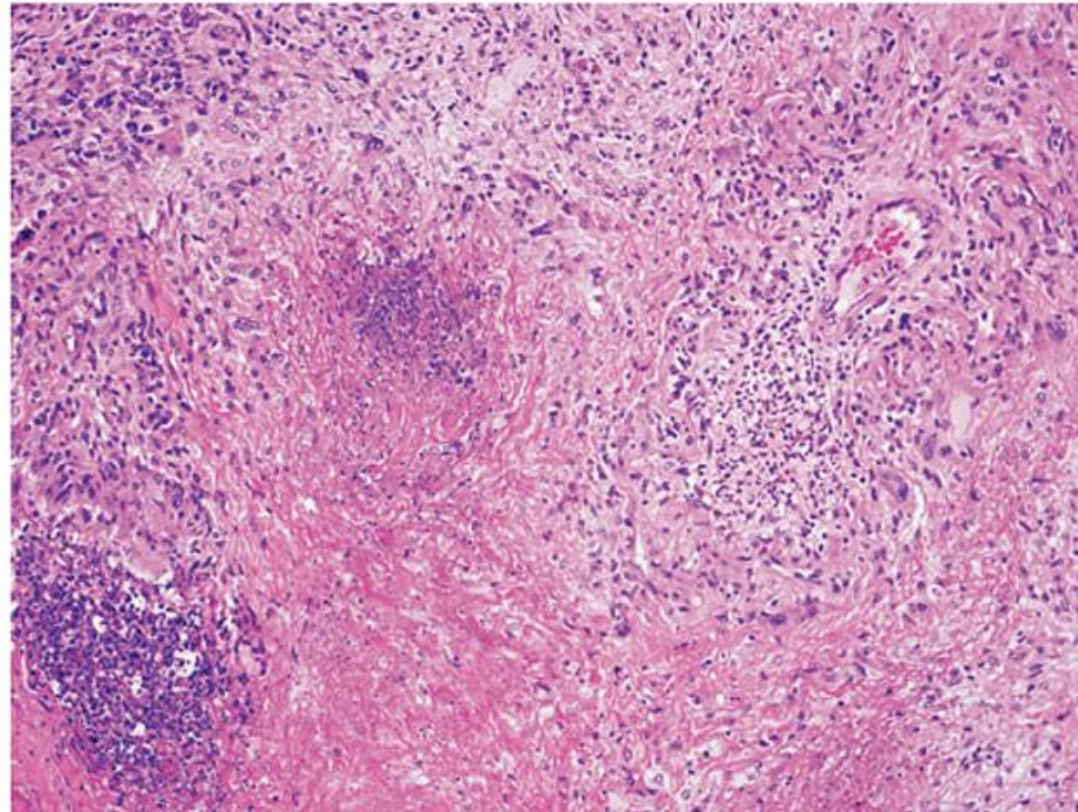
Yeast-like features - *Candida albicans*

Differential Diagnosis of Granulomatous Kidney Disease



Σαρκοείδωση: Μακροφάγα, CD4
λεμφοκύτταρα, γιγαντοκύτταρα
στα κοκκιώματα τα οποία βρίσκονται
κυρίως στο φλοιό

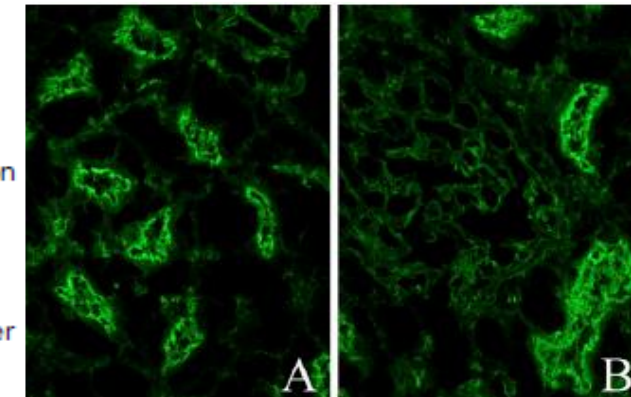
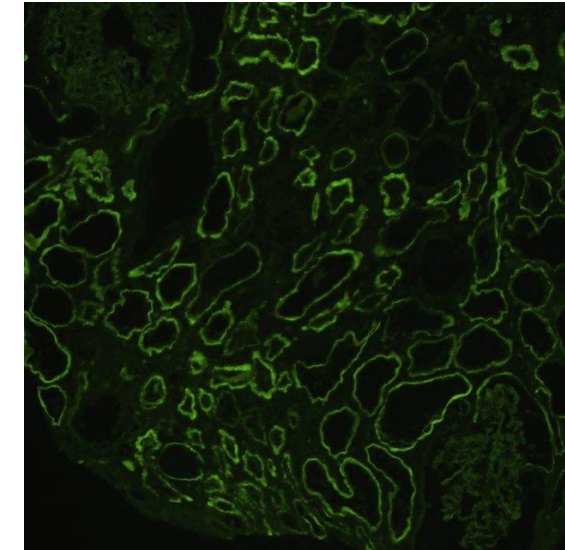
and
d by



GPA: διήθηση από λεμφοκύτταρα

Immune Complex Tubulointerstitial Nephritis Due to Autoantibodies to the Proximal Tubule Brush Border

Disease	Light Microscopy	IF	Electron Microscopy	Glomerular Involvement	ABBA	Outcome
Lupus nephritis	Tubulitis and interstitial inflammation	Granular TBM for IgGs and complement	Electron-dense TBM deposits	Rarely with minimal glomerular involvement	–	Partial to complete response to high-dose corticosteroids ^{1,2}
IgG4-related systemic disease	Storiform fibrosis with IgG4+plasma cell-rich infiltrate	Granular TBM for IgG and C3, commonly IgG4 subset	Electron-dense TBM deposits	With or without membranous glomerulopathy	–	General response to steroids; refractory cases may respond to rituximab ³
Idiopathic hypocomplementemic TIN	Tubulitis and interstitial inflammation	Granular TBM for IgG and C3	Electron-dense TBM deposits	–	–	Partial to complete response to immunosuppression ⁴
Drug-induced TIN with TBM immune complex deposits	Tubulitis and interstitial inflammation with eosinophils with or without neutrophils	Granular TBM for IgG and C3	Electron-dense TBM deposits	–	–	Responsive to steroids ⁵
Polyomavirus nephropathy	Viral cytopathic changes	Granular TBM staining for C4d, IgG, and C3	Electron-dense TBM deposits	–	–	Responsive to decrease in immunosuppression plus cidofovir, leflunomide, or intravenous Ig ^B
ABBA-TIN	Tubular injury and interstitial inflammation	Granular TBM staining for C4d, IgG, and C3	Electron-dense TBM deposits	Minimal subepithelial deposits	+	Developed ESRD over years; recurred in transplant



Autoimmune Disease or Immune Dysregulation

Νεφρίτιδα του ΣΕΛ

Λεμφοπλασματοκυτταρική διάμεση νεφρίτιδα 50%

Συνοδεύεται από ανοσοεναποθέσεις στο ΔΣΧ

CD4⁺ CD8⁺ cells, monocytes, B cells, plasma cells, natural killer cells

Sjogren syndrome Λεμφοπλασματοκυτταρική διάμεσο-σωληναριακή νεφρίτιδα

Σαρκοείδωση ΟΔΝ σε συνδυασμό με μη-νεκρωτική κοκκιωματώδη φλεγμονή

TINU παιδιατρική νόσος: ΟΔΝ, κοκκιωματώδης φλεγμονή, υποτροπιάζουσα ραγοειδίτιδα.

IgG4-related disease

IgG4-related ΔΝ διήθηση από IgG4+ πλασματοκύτταρα στο ΔΙ

κοκκώδεις εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων στη ΒΜ των ουροφόρων σωληναρίων
σταδιακή ανάπτυξη ίνωσης στο ΔΙ

Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis

Κυρίως σε παιδιά, σπάνια σε ενήλικες

Υπεροχή των ανδρών

Κλινικά ευρήματα: Διαταραχή του εγγύς σωληναρίου

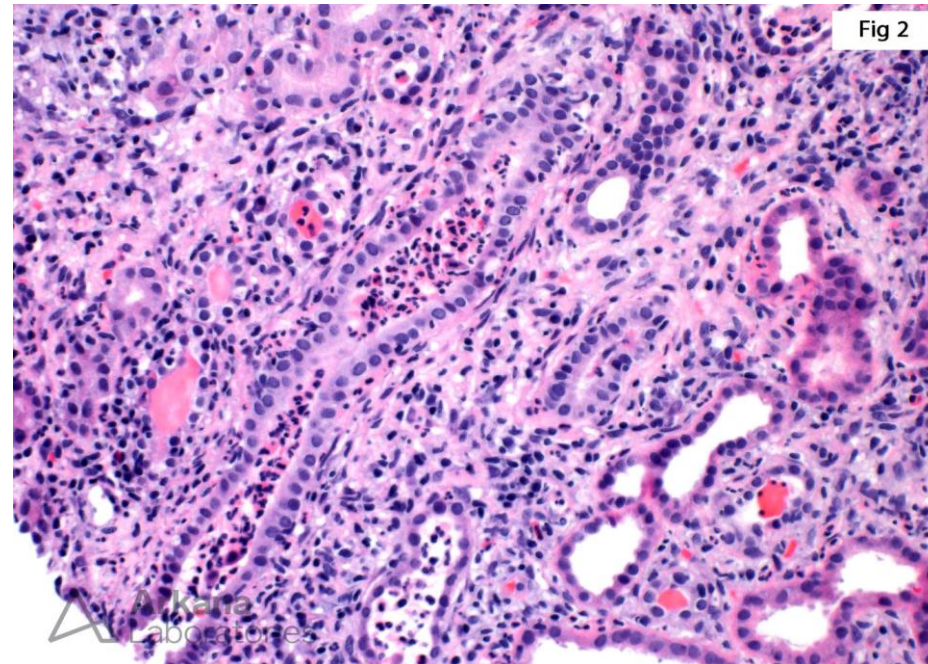
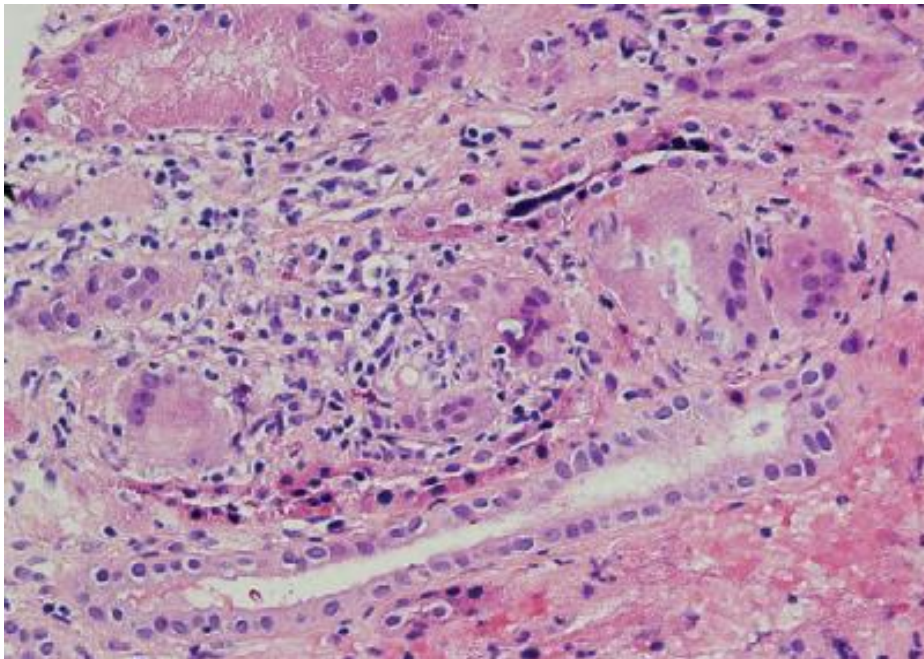
(Fanconi S, ήπια νεφρική δυσλειτουργία, ήπια λευκωματουρία),

Υποτροπιάζουσα Ραγοειδίτιδα

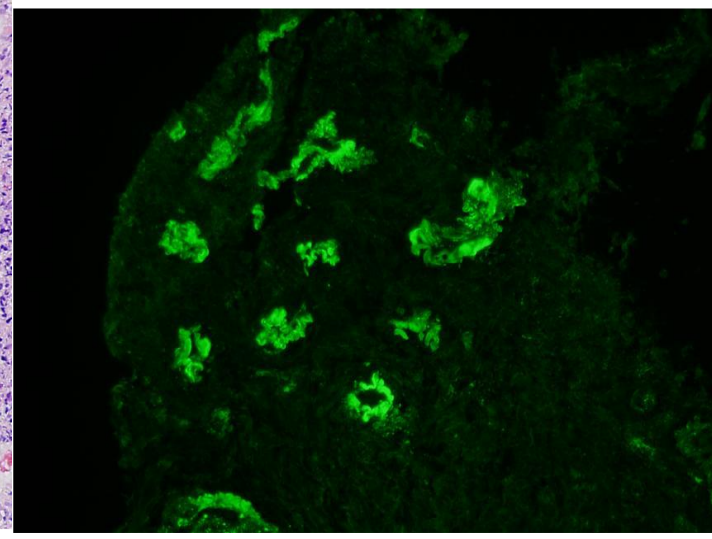
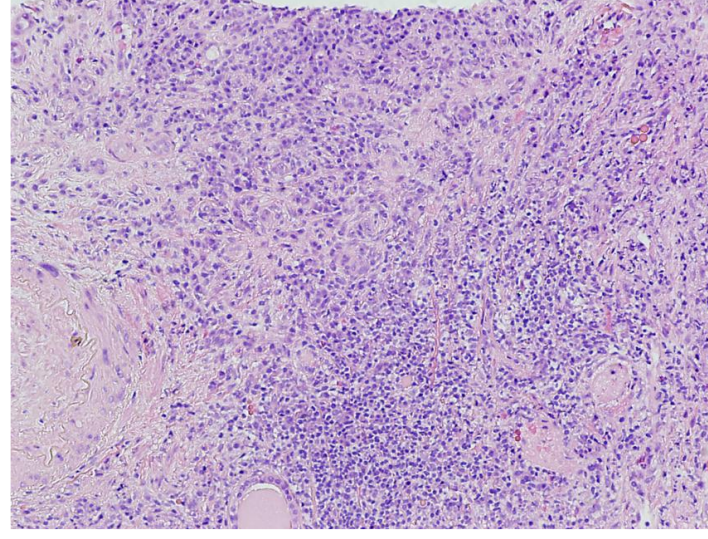
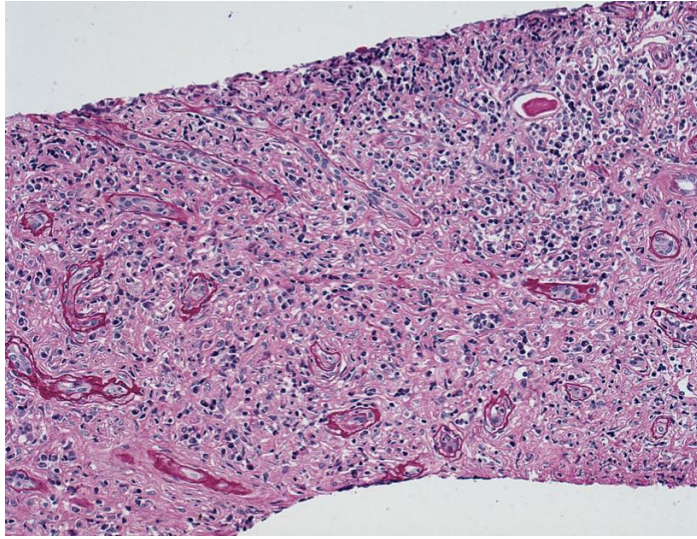
Εργαστηριακά ευρήματα: αύξηση β2-μικροσφαιρίνης στα ούρα, αύξηση αντισωμάτων έναντι CRP

Βιοψία Νεφρού: Φλεγμονώδη διήθηση με λεμφοκύτταρα, και λίγα πλασματοκύτταρα και μακροφάγα

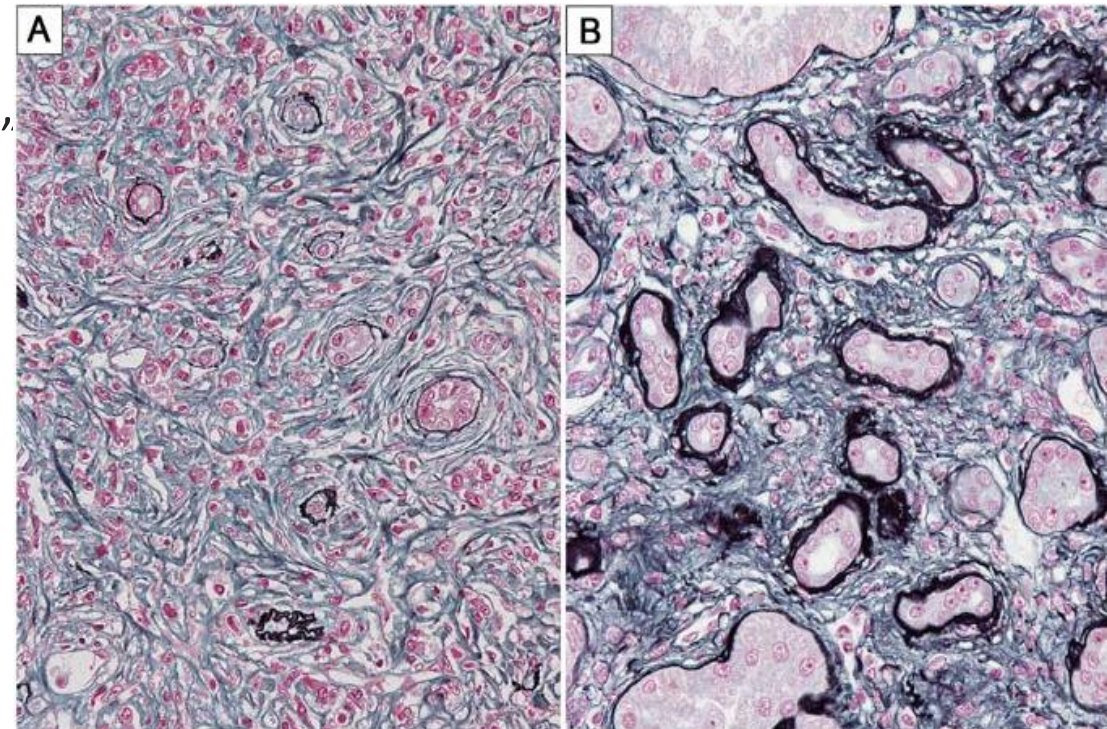
Σταδιακή ελάττωση φλεγμονώδους διήθησης, με αύξηση της ίνωσης ΔΣΧ



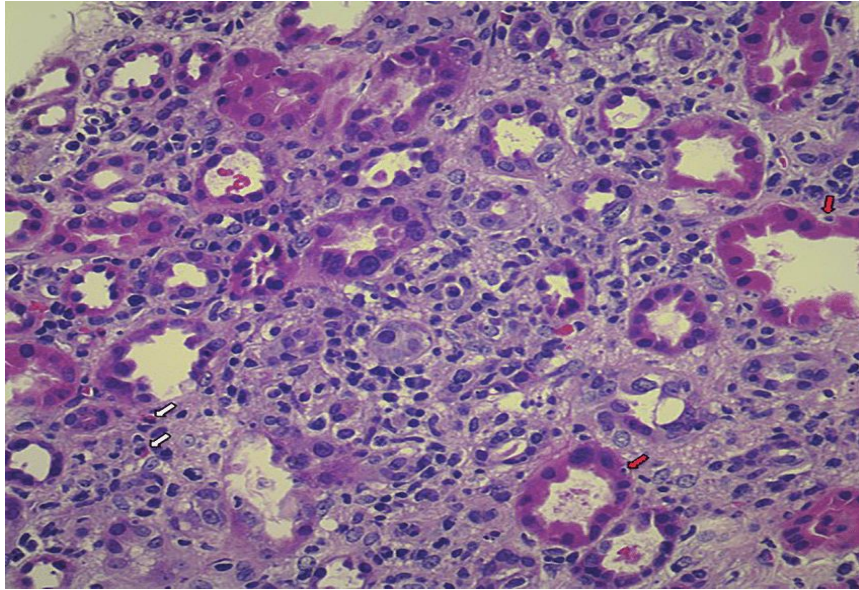
IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis



- Διήθηση IgG4-πλασματοκύτταρα
- Στροβιλώδης ίνωση δίκην ακτινωτού τροχού “storiform fibrosis”
- Ίνωση δίκην οφθαλμού πουλιού (“bird’s eye fibrosis”)
- Εστιακή ή διάχυτη κοκκώδης εναπόθεση IgG±C3 σε 50-80% (IgG4, IgG1, IgG3)
- Πυκνές εναποθέσεις στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
- Διήθηση από ηωσινόφιλα



Συμπερασματικά - Ο ρόλος της βιοψίας στις διάμεσες νεφροπάθειες



Διαφορική Διάγνωση

Διαχωρισμός οξείας και χρόνιας διάμεσης νεφρίτιδας

Εκτίμηση της βαρύτητας της φλεγμονής

του τύπου των διηθητικών κυττάρων

της βαρύτητας της ινώσης του ΔΙ

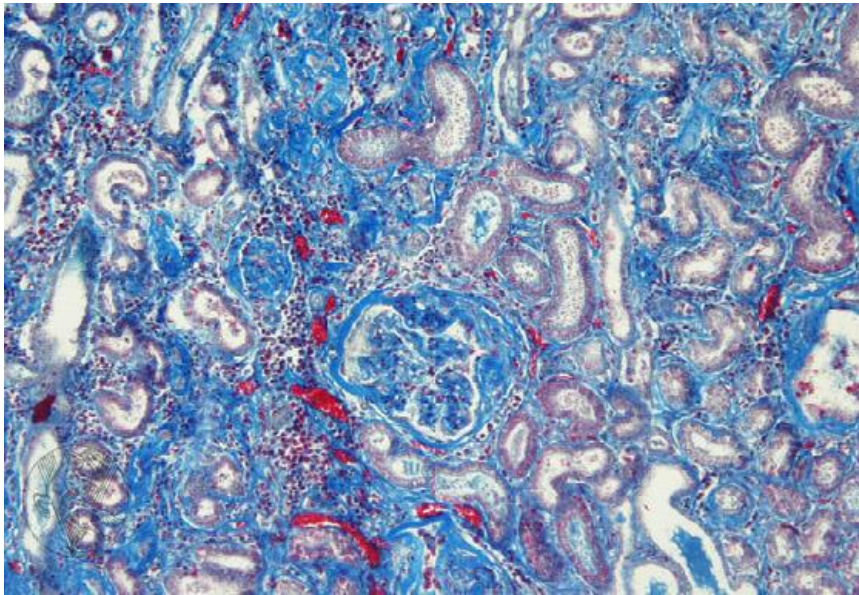
των αγγειακών αλλοιώσεων

Αξιολόγηση συγκεκριμένων ευρημάτων

κοκκιώματα

ανοσοεναποθέσεις

σωληναρίτιδα



Ευχαριστώ για την προσοχή σας!!!!

