

NEFROLOGIA

NEFRITIS TUBULO - INTERSTICIAL

*Sergio A. Herra Sánchez**

SUMARY:

We make a review about tubulo interstitial nephritis, including story, immunopathology, pathogenesis, phases, morfology, clinical aspects, types, treatment and classification. The conclusion is that early diagnoses, determination and to carry the curation of this entity.

INTRODUCCION

Grupo de trastornos renales que se caracterizan por compromiso de túbulo e intersticio, con glomérulos y vasos más o menos conservados. Se describió inicialmente en 1898 por Councilman, como un proceso secundario a infecciones bacterianas, sobre todo difteria y escarlatina. Asimismo se consideró que la

pielonefritis era la causa más importantes de estos desórdenes. Actualmente se denomina casi solo para pacientes que desarrollan diferentes grados de insuficiencia renal por exposición a drogas, aunque también puede tener otras causas como toxinas exógenas y trastornos metabólicos o inmunológicos que constituyen los mecanismos patogénicos más comunes (5). Se puede desarrollar como un proceso secundario a injuria glomerular o vascular, pudiendo asimismo ser vía final de diversas formas de lesión renal terminal. Puede constituir aproximadamente el 15% de las causas de insuficiencia renal aguda y 25% de insuficiencia renal crónica (1,2).

PATOGENESIS

Se considera que virtualmente todas las formas de nefritis túbulo-intersticial tienen bases inmunológicas, indistintamente del evento inicial. La respuesta inmune nefritogénica que produce nefritis tubulo-intersticial puede ser

*Nefrólogo M.B.A.
Asistente Hospitales San Juan de Dios Y San Vicente de Paul,
Heredia.

dividida en 3 fases:

1. **FASE AFERENTE O RECONOCIMIENTO DEL ANTIGENO:** Empieza con la pérdida de tolerancia de auto antígenos y la habilidad genéticamente determinada de responder a antígenos foráneos.

2. **FASE INMUNO REGULADORA:** Comprende el proceso protector que determina la amplitud y calidad de respuesta inmune.

3. **FASE EFECTORA O EFERENTE:** Incluye el mecanismo directamente responsable de producir daño intersticial por células T antígeno - específicas, complejos inmunes o anticuerpos tejido específicos con subsecuente fibrinogénesis (1). Hay aumento de la Ig G y del fibrinógeno en el intersticio, aumento de la Ig E (por hipersensibilidad), con formación de anticuerpos reagínicos que aumentan los niveles circulantes de Ig E. Además hay un aumento de eosinófilos, eosinofilia e infiltrado renal por mononucleares (linfocitos y eosinófilos) y depósitos de Ig G y Beta 1 C globina en la membrana tubular basal. Parece que estos cambios tubulo-intersticiales llevan a un drenaje obstruido, con el consiguiente deterioro en la filtración glomerular (1), o a aumento de la resistencia del lecho vascular postglomerular, con disminución de flujo de salida y reducción de la capacidad circulatoria (1). Una tercera teoría postula que la inflamación intersticial y atrofia tubular lleva a menor salida de sodio fuera del proximal y del asa de Henle, con la incapacidad para formar adecuados gradientes osmóticos intersticiales, lo que lleva a bloqueo de la liberación de renina y la consiguiente disminución del tono de la arteriola eferente con caída de la filtración glomerular (Mecanismo Thureau) (1,3).

MORFOLOGIA

Habitualmente se observan riñones grandes, con edema intersticial e infiltrado difuso o focal del intersticio. Hay respeto a los glomérulos, excepto aquellos casos con enfermedad lomerular de fondo. El infiltrado inflamatorio tiene predominio de linfocitos, células plasmáticas, y

fagocitos mononucleares (4). La mayoría de los linfocitos son T. En la reacción a drogas se observa predominantemente infiltrado eosinófilo y tubulitis, así como necrosis tubular en parches. En los casos en que hay infección, predominan los neutrófilos (1). Además se observa edema intersticial, disrupción de la membrana basal tubular y en casos severos disolución de la arquitectura intersticial normal. Los estudios inmunofluorescentes son habitualmente negativos por anticuerpos y depósitos inmunes. Sin embargo en algunos casos se encuentran complejos inmunes a lo largo de la membrana basal tubular, usualmente Ig G y complemento en patrón linear, lesión conocida como enfermedad anti membrana basal tubular (1,4).

CLINICA

En la mayoría de las ocasiones se reconoce como insuficiencia renal aguda súbita en pacientes que han tenido cirugía, enfermedad intercurrente o que han recibido una nueva medicación. En ocasiones es difícil diferenciar de necrosis tubular aguda, glomerulonefritis y nefritis túbulo - intersticial sin la ayuda de la biopsia renal. En ocasiones algunos hallazgos clínicos ayudan a diferenciar como la historia de uveítis, S. de Sjogren, infección sistémica, sarcoidosis o reacción a drogas (en el término de 3 a 5 días, aunque a veces puede aparecer postsemanas). (1,4,5). Se puede acompañar, el antecedente de exposición a drogas de: eosinofilia en el 80% de los casos y rash cutáneo en menos del 50%, fiebre en alrededor del 75%. La tríada considerada clásica de rash, fiebre y eosinofilia está presente en menos de 1/3 de los casos inducidos por drogas. También se puede encontrar dolor lumbar debido probablemente a distensión de la cápsula renal por edema (1,4). Puede presentarse como insuficiencia renal aguda oligúrica, no oligúrica, síndrome nefrótico o hematuria y proteinuria (4). Se puede encontrar trastornos selectivos de reabsorción tubular, que pueden llevar a hipokalemia, aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia, urico-

suria o bicarbonaturia. Puede haber aumento de la Ig E sérica. El análisis de orina muestra proteinuria (leve a moderada) y hematuria. El hallazgo de eosinófilos en orina frecuentemente ayuda en el diagnóstico de los casos alérgicos. La ausencia de eosinofilia no excluye el diagnóstico. Desde el punto de vista de gabinete se ha recomendado el gammagrama renal postadministración de galio, diferenciando nefritis intersticial aguda (captación de galio) de la necrosis tubular aguda (no captación de galio).

TIPOS

NEFROPATIA POR ANALGESICOS: Puede ser inducida por Acido acetil salicílico y fenacetina que dan necrosis papilar e inflamación túbulo- intersticial. Se cree que el AAS realiza su toxicidad por disminución de la fosforilación oxidativa de la mitocondria renal e inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras endógenas renales. Puede acompañarse de papilitis necrotizante con proteinuria leve, anemia, dolor abdominal, cefalea y artralgia. (4,5).

NEFROPATIA POR HIPERSENSIBILIDAD A DROGAS: Con formación de anticuerpos reagénicos que aumentan los niveles circulantes de Ig E. Se cree que existe un fenómeno inmunológico como nefropatía por hipersensibilidad a diversas drogas, con edema e infiltrado polimorfonuclear, células plasmáticas, necrosis tubular con depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la membrana basal tubular de anticuerpos circulantes anti-túbulo metilina). Se ve en diversos tipos de drogas: metilina, penicilina, sulfonamida, difenilhidantoína, colistina, cefalosporinas, rifampicina, diuréticos, minociclina, alopurinol, fenilbutazona, carbamacepina, azatioprina, fenobarbital, propranolol, clofibrato y AINES.

NEFROPATIA POR ACIDO URICO: Por sobreproducción o hiperuricemia, se puede presentar también en pacientes con tratamiento citotóxico, por depósito de cristales de ácido

úrico en los túbulos. Se puede prevenir administrando previamente alopurinol. Si el proceso se inicia debe administrarse líquidos, manitol, alcalinización de orina con bicarbonato o acetazolamida.(4)

HIPERCALCEMIA: Puede ocurrir en hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, mieloma múltiple, intoxicación por vitamina D o enfermedad metastásica ósea, que llevan a necrosis de células tubulares, estasis, obstrucción, fibrosis intersticial y depósito de calcio intersticial (nefrocalcinosis).

NEFROPATIA HIPOKALEMICA: Se da por proceso fibrótico túbulo- intersticial, se presenta atrofia y pérdida de capacidad de concentración urinaria. Hay inhibición de prostaglandinas y predisposición a pielonefritis.

NEFROPATIA DE LOS BALKANES: Predomina en los países de dicha región (Antigua Yugoslavia, Rumania y Bulgaria), hay atrofia tubular focal, edema intersticial e infiltrado mononuclear, insuficiencia renal progresiva. Se plantea la posibilidad de tóxico ambiental. Concomitantemente se presenta una alta incidencia de carcinoma de pelvis renal. También se presentan la nefritis túbulo - intersticial como consecuencia de compromiso renal de neoplasias, mieloma múltiple, leucemia, linfoma, amiloidosis, S. Sjoren, glomerulonefritis, reflujo vesico- ureteral, nefritis por irradiación. Otras causas asociadas son a infecciones por poliomavirus y Síndrome hemolítico - urémico.

TRATAMIENTO

Muchos casos se resuelven al suspender el factor desencadenante, otros requieren tratamiento: Tratamiento antigénico no específico: Prednisona por 3-4 semanas. También se ha utilizado ciclosporina y ciclofosfamida (1,5).

CLASIFICACION DE NEFRITIS TUBULO - INTERSTICIAL AGUDA (5,6)

NEFRITIS TUBULO INTERSTICIAL RELACIONADA A DROGAS: Antibióticos beta lactámicos (metilicina, ampicilina, etc.); Rifampicina, derivados de sulfonamida; Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos; Compuestos sulfhidrido (captopril); otros: Cimetidina, alopurinol, alfa metil dopa, interferon.

NEFRITIS TUBULO INTERSTICIAL RELACIONADA A INFECCIONES: Protozoos (toxoplasmosis); Bacterias (difteria, estreptococo, brucela, leptospira, legionella, micoplasma); Rickettsias; Virus (CMV, Epstein - Barr, Hantaan, eco, coxsakie, adeno, influenza, parotiditis)

NEFRITIS TUBULO INTERSTICIAL IDIOPATICA: Síndrome nefritis túbulo-intersticial - uveítis; Sarcoidosis; Enfermedad anti membrana basal tubular.

RESUMEN

Se realiza una revisión sobre la nefritis túbulo intersticial, incluyendo historia, fenómenos inmunopatológicos asociados, patogénesis, fases, morfología, clínica, tipos, tratamiento y clasificación. Se concluye que el diagnóstico temprano, la suspensión de los factores desencadenantes y el tratamiento rápido pueden llevar a la curación de la entidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Neilson, EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Inter* 35: 1257 -1270, 1989.
- 2.- Murray T, Goldberg M: Chronic interstitial nephritis: Etiologic factors. *Ann Inter Med* 82: 453-459, 1975.
- 3.- Leyssac PP: Change in single nephron renal release are mediated by tubular fluid flow rate. *Kidney Int* 30:332 -229, 1986.
- 4.- Cotran RS: Tubulo interstitial nephropathies. *Hosp Prac* 79 -92, Jan 1982.
- 5.- Tea RM, Torres VE, Milliner DS, Schwab TR, Holley KE, Gleich GJ: Acute Interstitial Nephritis: Immunologic and clinical aspects. *Mayo Clin Proc* 63: 921 - 930, 1988.
- 6.- Palier MS: Drug- induce nephropathies. *Med Clin NA* 74 (4): 907 -917, 1990.

OTRAS:

- Doi- Jae, et al: Acute interstitial nephritis. A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Am J Med* 59: 614- 629, 1975.
- Rosen, Harmon et al: Tubulo interstitial nephritis associated with poliomyelovirus (BK type) infection. *New Engl J Med* 308: 1192, 1983
- Doi: Ig E levels in interstitial nephritis. *Lancet* 1: 1254 -1256, 1974.