CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR **3**
INTRODUCERE **4**
CAPITOLUL 1. STUDIU BIBLIOGRAFIC AL TEMEI DE CERCETARE **6**
1.1. Studiu bibliografic privind NI 6
1.2. Prevalența NIA și Etiologia 7
1.3. Patogenie 13
1.4. Caracteristici clinice 15
1.5. Diagnosticul NI: controverse privind stabilirea cauzelor 17
1.6. Tratamentul NI 20
1.7. Management și prognoză 22
CAPITOLUL 2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU **23**
2.1. Prezentarea lotului de studiu 23
2.2. Tehnici și metode de analiză 24
CAPITOLUL 3. REZULTATE ȘI DISCUȚII **26**
3.1. Rezultate 26
3.2. Discuții 31
3.3. Studii de caz 42
CONCLUZII **49**
BIBLIOGRAFIE **50**
ANEXE **56**

TEZA.MD

LISTA ABREVIERILOR

NIA - nefrită interstițială acută;

AIN - antiinflamatoare nesteroidiene

HIV - virusul imunodeficienței umane;

SIDA - sindromul imunodeficienței dobândite.

CI - interval de încredere;

BUN - azot uree din sânge;

IgE - imun globulină E.

TEZA.MD

INTRODUCERE

Actualitatea temei de cercetare. Nefrita interstițială este un proces patologic caracterizat printr-un proces inflamator acut sau cronic în țesutul interstițial și tubulii renali. În acest caz, procesul inflamator nu se extinde la cupele și pelvisul rinichiului, iar procesul patologic nu este însoțit de modificări distructive în țesutul renal.

NIA sunt afecţiuni renale în care leziunile dominante sunt situate în interstiţiul renal la care se asociază ulterior modificări tubulare, cu păstrarea integrităţii glomerulare şi a vascularizaţiei intrarenale.

Boala se poate dezvolta la orice vârstă, dar cel mai adesea patologia este înregistrată la persoanele din grupa de vârstă 20-50 de ani.

Motivele dezvoltării nefritei tubulointerstițiale pot fi:

Luarea anumitor medicamente, în special antibioticele penicilinice, antiinflamatoarele nesteroidiene și diuretice;

- Radiații radiaționale;
- Otrăvirea corpului cu substanțe toxice;
- boli infecțioase;
- Boli ale țesutului conjunctiv al corpului (**lupus eritematos sistemic**, **sclerodermie**);
- Blocarea tractului urinar (calculi, tumori etc.).

Nefrita interstițială acută este cunoscută și ca o complicație a infecției streptococice.

Nefrita interstițială acută este o cauză importantă a insuficienței renale acute rezultată din leziunea tubulointerstițială mediată de imunitate, inițiată de medicamente, infecție și alte cauze. Nefrita interstițială acută poate fi implicată la până la 15% dintre pacienții spitalizați pentru insuficiență renală acută.

AIN datorată hipersensibilității la medicament reprezintă 0,8-8 p. 100 din toate cauzele insuficienței renale acute. Două treimi din cazuri se datorează antibioticelor, în principal beta-lactamine și medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Hipereozinofilia sanguină, febra, artralgiile și / sau leziunile hepatocelulare sugerează o reacție alergică la medicamente la pacienții cu AIN, cu o sensibilitate de 0,75 și o specificitate de 0,76. Examinarea unui specimen de biopsie renală timpurie este un indiciu pentru diagnosticul NIA datorită hipersensibilității la medicament dacă dezvăluie o infiltrare interstițială difuză sau focală cu limfocite, celule plasmatice și în principal prin eozinofile și / sau granuloame celulare epitelioide. Aceste descoperiri sugerează o reacție de hipersensibilitate întârziată, deși multe cazuri par a fi mediate și de factori imuni

TEZA.MD

umorali. Recuperarea renală este frecventă atunci când medicamentul responsabil este imediat retras. [30-31]

Caracteristicile clinice sunt în esență cele ale insuficienței renale acute din orice cauză și, în afară de antecedentele unei noi boli sau expunerea la medicamente, nu există istoric specific, examinare fizică sau descoperiri de laborator care să distingă nefritele interstiționale acute de alte cauze ale insuficienței renale acute. Descoperirile clasice de febră, erupții cutanate și artralgii pot fi absente până la două treimi dintre pacienți.

O caracteristică a nefritei interstiționale este implicarea țesutului interstițial, a structurilor tubulare, a sângelui și a vaselor limfatice în procesul patologic fără a se răspândi în sistemul calic-pelvin și a distrugerii purulente grosiere a organului. Deoarece rolul principal în patogeneza tulburării este jucat de disfuncția tubulară, boala este acum numită nefrită tubulointerstițială (TIN).

Nefropatiile interstiționale au devenit o complicație cauzată de antibiotice și de alte medicamente, care se resimte în fluxul tot mai mare de pacienți în secțiile de nefropatie a spitalelor din Republica Moldova. Aceste afecțiuni determina factorii de risc pentru dezvoltarea insuficienței renale cronice și, astfel, trecerea de la nefrită interstițială acută la cronică devine o problemă de sănătate publică.

Scopul tezei. Studiul epidemiologic, a patogenezei și diagnosticului nefropatiilor interstiționale.

Obiective de studiu:

1. Să se analizeze studiile bibliografice aferente temei;
2. Să se studieze Prevalența NIA, precum și cauzele și factorii de risc;
3. Să se analizeze patogeneza NIA;
4. Să se studieze caracteristici clinice;
5. Să se analizeze particularitățile de diagnostic;

TEZA.MD

CAPITOLUL 1. STUDIU BIBLIOGRAFIC AL TEMEI DE CERCETARE

1.1. Studiu bibliografic privind NI

Nefrita interstițială acută (AIN) definește un model de leziune renală asociată de obicei cu o deteriorare bruscă a funcției renale caracterizată histopatologic prin inflamație și edem al interstitiului renal.

Termenul a fost folosit pentru prima dată de Councilman în 1898 când a observat modificările histopatologice ale specimenelor de autopsie ale pacienților cu difterie și scarlatină. Deși termenul de nefrită interstițială acută este mai frecvent utilizat, nefrită acută tubulointerstițială descrie mai exact această entitate a bolii, deoarece sunt implicați tubii renali, precum și interstițiul.

Nefrita cronică interstițială (tubulointerstițială) este un nume comun pentru diferite nefropatii, caracterizate printr-un proces inflamator cronic care se dezvoltă inițial în țesutul interstițial (interstițial) al rinichiului. **Clasificarea NIA cronică după cauză:**

1) NIA **primar:**

a) pielonefrita cronică (TIN cronică de origine bacteriană);

b) tuberculoza renală;

c) NIA pentru medicamente cronice (inclusiv cele asociate cu medicamente care conțin fenacetină sau paracetamol, acid acetilsalicilic, litiu, AIN, ciclosporină);

d) NIA toxic cronic (otrăvire cu plumb sau cadmiu);

e) NIA cronic cauzat de boli metabolice (gută, hipercalcemie, hipokaliemie, nefropatie oxalată primară, cistinoză);

f) NIA cronic cauzat de boli imune (alergii, sindrom Sjogren, respingere cronică a unui rinichi transplantat);

g) NIA cronic cauzat de boli de sânge (anemie cu celule secera, boală a lanțului ușor);

h) boală renală autozomală dominantă tubulo-interstițială;

2) NIA **secundar:**

a) NIA în glomerulopatie;

b) NIA în bolile vasculare (nefropatie ischemică datorată aterosclerozei arterei renale);

c) NIA cauzat de tulburări structurale ale tractului urinar (boală renală polichistică, nefropatie obstructivă, nefropatie de reflux).

Nefrita interstițială acută (AIN) este frecvent rezultatul unei **reacții alergice**. Majoritatea cazurilor de NIA provin din reacții proaste la medicamente. Mai mult de 100 de medicamente diferite pot declanșa AIN. Multe dintre aceste medicamente se încadrează în următoarele categorii:

TEZA.MD

- antibiotice
- medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AIN), care sunt adesea utilizate ca analgezice
- inhibitori ai pompei de protoni, care sunt medicamente utilizate pentru tratarea excesului de acid gastric

Reacțiile alergice la medicamente sunt mai severe la adulții în vârstă. De asemenea, sunt mai predispuși să implice leziuni renale permanente în acest grup.

Cauzele nefritei interstițiale nealergice includ:

- **tulburări autoimune**, cum ar fi **lupusul eritematos**
- **niveluri scăzute de potasiu în sânge**
- **niveluri ridicate de calciu din sânge**
- anumite infecții

Nefrita interstițială nealergică poate fi cronică sau acută. Formele cronice pot dura câteva luni sau mai mult. De obicei sunt cauzate de afecțiuni cronice subiacente.

1.2. Prevalența NIA și Etiologia

Conform studiilor pe scară largă a populației, variantele acute ale inflamației interstițiale reprezintă până la 15-25% din toate cazurile de leziuni renale acute. Prevalența formelor cronice ale bolii în funcție de rezultatele nefrobiopsiei prin puncție variază de la 1,8 la 12%. Patologia se poate dezvolta la orice vârstă, cu toate acestea, este mai des observată la pacienții în vârstă de 20-50 de ani.

De la 1 la 3% din insuficiențele renale acute se datorează nefritei interstițiale acute (AIN).

Totuși, glomerulonefrita cronică, nefropatiile tubulointerstiţiale şi patologiile ereditare rămân principalele cauze ale bolii cronice renale în stadiul terminal în Republica Moldova.

Prevalenţa lor a scăzut de la 90% pana la 75% în ultimul deceniu. Analiza activităţii Centrului de Dializa şi Transplant Renal a arătat creşterea continuă a numărului de pacienţi la dializă cronică, a numărului anual de şedinţe de dializă, reducerea simultană a mortalităţii şi creşterea supravieţuirii pacienţilor dializaţi. [14, 52, 54]

În pofida faptului că diagnosticul și tratamentul mai multor patologii și stări extreme în practica medicală au progresat vertiginos și divers, incidența unor sindroame, cum este Insuficiența Renală Acută (IRA), nu a diminuat, ci, din contra, s-a majorat. Posibil, această tendință depinde de mai mulți factori la etapa contemporană – sociali, economici, dar și medicali. Conform datelor statistice, sporirea intervențiilor chirurgicale efectuate în diverse patologii a contribuit la apariția

TEZA.MD

mai multor forme de consecințe, printre care și IRA. Deschiderea secțiilor de terapie intensivă, la fel, a majorat numărul pacienților care necesită spitalizare de urgență și un tratament specializat. Și, nu în ultimul rând, apariția de noi secții de dializă și a specialiștilor care activează în acest domeniu, de asemenea, a contribuit la identificarea și spitalizarea pacienților cu complicații ale aparatului reno-urinar. În Republica Moldova, problemele legate de tratamentul IRA au o tradiție de peste jumătate de secol, dezvoltânduse paralel cu serviciul de urologie. Prima hemodializă în R.Moldova a fost efectuată în anul 1962, la un pacient cu IRA, de către medicii urologi, profesorul Solomon D.Goligorschi, Afanasie Tetradov și Mihail Chiroșca. În anii '60-70 ai secolului trecut, cele mai valoroase studii științifice în urologie, ce s-au soldat cu teze de doctor și doctor habilitat în medicină, au fost dedicate diagnosticului și tratamentului insuficienței renale.

Cele mai frecvente cauze ale IRA În Republica Moldova au fost: șocul de etiologie diversă, intoxicații, otrăviri, obstrucția căilor urinare, nefrite interstițiale, sepsis. Pe parcursul anilor, conform datelor statistice, s-a observat o modificare a cauzelor ce au provocat IRA, precum și majorarea treptată a letalității.

Analiza rezultatelor unui studiu recent din Republica Moldova, atestă o diferență, atât cantitativă, cât și calitativă. Astfel, dacă în primii 22 de ani au fost tratați 398 de pacienți, în următorii 18 ani au fost tratați 497 de pacienți. Cele mai frecvente cauze ce au provocat IRA în primul lot – anii 1979-2000 – au fost:

1. Șocul de etiologie diversă (16,7%).
2. Diselectrolitemiile, hipovolemiile (15,8%).
3. Intoxicațiile și otrăvirile exogene (15,7%).
4. Patologia obstetrico-ginecologică (12,7%).

În anii 2001-2018 au predominat:

1. Șocul de etiologie diversă (24,8%).
2. Obstrucțiile urinare (15,4%).
3. Intoxicațiile și otrăvirile (11,7%).
4. Sepsisul (9,2%).
5. Nefritele interstițiale acute, inclusiv medicamentoase (8,8%).

Pe parcursul ultimilor 18-20 de ani, din cauza mai multor factori, s-au majorat statistic semnificativ cazurile de IRA în urma șocului de diverse etiologii, obstrucțiilor urinare (urolitiază, cancere etc.), nefritelor interstițiale, inclusiv medicamentoase, sepsisului, sindromului hepato-renal, glomerulonefritelor acute, subacute și altor cazuri grave.

TEZA.MD

În același timp, s-au diminuat o serie de cauze ce provoacă IRA și evolutiv se întâlnesc mai rar, printre care intoxicațiile exogene, patologia obstetrico-ginecologică, Crush-sindromul, sindromul pozițional, leptospiroza, diselecro-hipovolemiile.

Pe parcursul anilor, rata formelor etiopatogenetice ale IRA s-a schimbat destul de semnificativ. Conform datelor, forma prerenală s-a redus de la 48,7%, până la 30,9%, iar cele renale și postrenale s-au majorat, corespunzător, de la 45,7 la 51,2% și de la 5,6 la 17,9%. Analiza comparativă a pacienților decedați și externați în loturile studiate atestă o majorare semnificativă a letalității în perioada anilor 2001- 2018. Această tendință se menține și în continuare, în pofida faptului că s-au perfecționat metodele de diagnostic și tratament al IRA. O rată înaltă a numărului de pacienți cu IRA spitalizați se datorează și faptului că s-au extins intervențiile chirurgicale complicate, sunt desfășurate tot mai multe secții de terapie intensivă, iar indicațiile pentru aplicarea metodelor de detoxificare extrarenală s-au extins, totodată, contraindicațiile au fost reduse. Practic, în ultimii ani, toți pacienții diagnosticați cu IRA și spitalizați în SCR sunt incluși de urgență în tratament cu dializă. Aceasta, însă, nu poate reduce o serie de complicații multiorganice, care persistă la acest contingent destul de grav. O astfel de tendință se păstrează în majoritatea centrelor specializate unde sunt tratați pacienții cu IRA.

Tabelul 1.1. Modificarea formelor etiologice ale IRA pe parcursul anilor 1979-2018

Formele etiopatogenetice	1979-2000 (%)	2001-2018 (%)
IRA prerenală	48,7%	30,9% (<)
IRA renală	45,7%	51,2%(>)
IRA postrenală	5,6%	17,9%(>)
Letalitatea	22,9%	38,6%(>)

Istoricul pacientilor cu nefrita tubulointerstitiala depinde de caracterul acut sau cronic al bolii. Un examen fizic complet poate aduce indicii asupra diagnosticului (febra, eruptii cutanate in nefrita tubulointerstitiala acuta, livido reticularis si placi Hollenhorst la fundul de ochi in cazul bolii ateroembolice si a formei cronice), totusi la majoritatea pacientilor nu exista forme clinice caracteristice. Unii bolnavi prezinta hipertensiune, desi altii pot fi normotensive sau hipotensivi.

Nefrita interstițială acută cuprinde 15-27% din constatări în biopsia renală. Incidența observată a NIA secundar metamizolului este de 10,48 cazuri la 10.000 de pacienți / an. [43]

La sistematizarea formelor clinice de nefrită interstițială, se iau în considerare factori precum prezența patologiei anterioare, severitatea debutului simptomelor și dezvoltarea tabloului clinic. Dacă inflamația interstițială acută se dezvoltă la pacienții anterior sănătoși cu rinichi intacti, procesul este considerat primar. Cu nefrită tubulointerstițială secundară, patologia renală complică evoluția gutei, **diabetului zaharat**, **leucemiei** și a altor boli cronice.

TEZA.MD

Pentru a prezice rezultatul bolii și pentru a alege tactica terapeutică optimă, este important să se ia în considerare natura cursului procesului inflamator.

În practica clinică sunt două forme de inflamație interstițială recunoscute:

- **Jad ascuțit**. Apare brusc. Este însoțit de modificări morfologice semnificative în stromă, tubuli, adesea reversibile. Glomerulii nu sunt de obicei deteriorați. Se desfășoară violent cu simptome clinice pronunțate ale leziunilor tubulare și ale tulburărilor secundare de filtrare glomerulară. Se observă adesea scăderea bilaterală rapidă sau încetarea completă a funcției renale. Formele acute de nefrită interstițială determină 10-25% din insuficiența renală acută. În ciuda prognosticului grav, numirea la timp a unei terapii adecvate poate restabili funcționalitatea organului.
- **Nefrita cronică**. Modificările morfologice se dezvoltă treptat, procesele de fibroză a țesutului interstițial, atrofia aparatului tubular cu înlocuirea acestuia cu țesut conjunctiv și rezultatul în **nefrosclerozăprevalează**. Este posibilă glomerulopatia secundară. Simptomele cresc lent, cu procese sclerotice severe este ireversibil. La 20-40% dintre pacienții cu **insuficiență renală cronică,** afectarea funcției de filtrare a rinichilor este cauzată tocmai de nefrită tubulointerstițială. Prognosticul bolii este grav; în caz de insuficiență renală cronică, sunt necesare RRT și transplant de rinichi.

În inflamația acută, este justificat să se distingă mai multe variante ale bolii cu severitate diferită a simptomelor. Pentru forma extinsă de nefrită, tabloul clinic clasic este caracteristic. O caracteristică distinctivă a inflamației severe este **insuficiența renală acută** cu anurie, care necesită terapie de substituție renală urgentă. Cu o inflamație favorabilă avortului, oligoanuria este absentă, **poliuria** predomină, funcția de concentrație este restabilită în 1,5-2 luni. Odată cu dezvoltarea nefritei focale interstițiale, simptomele sunt șterse și predomină reabsorbția urinei afectate.

Cauze. Înfrângerea aparatului tubular renal și a țesutului interstițial are o bază polietiologică, în timp ce rolul factorilor individuali dăunători diferă în funcție de natura procesului. Principalele cauze ale inflamației interstițiale acute non-supurative a rinichilor, conform observațiilor specialiștilor din domeniul **urologiei** și nefrologiei, sunt:

- **Administrarea de medicamente nefrotoxice**. Mai mult de 75% din cazurile de nefrită acută tubulointerstițială se dezvoltă la pacienții sensibili după administrarea de antibiotice, sulfonamide, AIN, mai rar - diuretice tiazidice, agenți antivirali, analgezice, barbiturice, imunosupresoare.
- Vaccinurile și serurile pot avea un efect similar.

TEZA.MD

- **Procese de sistem**. La 10-15% dintre pacienți, modificările patologice ale țesutului și tubulilor interstițiali sunt asociate cu boli autoimune (**sindromul Sjogren**, **LES**), **sarcoidoză**, boli limfoproliferative. Acest grup de cauze include și cazuri de tulburări metabolice (hiperuricemie, oxalatemie) și nefropatii toxice acute.
- **Agenți infecțioși**. Deși inflamația este nesupurativă, la 5-10% dintre pacienți apare pe fundal sau după procesul infecțios transferat. Nefrita interstițială poate complica evoluția **brucelozei**, **yersiniozei**, **infecției cu citomegalovirus**, **leptospiroza**, **rickettsioza**, schistosomiaza, **toxoplasmoza**, alte infecții și **sepsis**.
- **Factori neidentificați**. Până la 10% din cazurile de nefrită cu debut brusc cu leziuni ale interstitiului, tubii au o etiologie nespecificată și sunt considerați idiopatici. La unii pacienți, patologia renală acută este combinată cu un tablou clinic al inflamației coroidei (sindromul de nefrită tubulointerstițială cu **uveită**).

La fel ca formele acute ale bolii, nefrita cronică tubulointerstițială se poate forma pe fondul utilizării prelungite a medicamentelor nefrotoxice (în principal AIN, citostatice, săruri de litiu), otrăvire cu otrăvuri (săruri de cadmiu, plumb). Patologia apare adesea la pacienții cu tulburări metabolice (**gută**, **cistinoză**, niveluri crescute de oxalați, calciu în sânge), boli alergice și autoimune.

NIA cronic complică evoluția **tuberculozei**, a bolilor de sânge (**anemie falciformă**, sindrom de depunere în lanț ușor).

La pacienții cu boală tubulointerstițială autosomală dominantă, nefritele nesupurative au o bază ereditară. Cu obstrucția postrenală prelungită a tractului urinar (reflux vezicoureteral, **adenom de prostată**, **fistulă ureteral-vaginală** etc.), **ateroscleroza** arterei renale, glomerulopatii, inflamația interstițială cronică este secundară.

Cele mai frecvente cauze ale NIA pot fi găsite în una din cele trei categorii generale: induse de medicamente, asociate cu infecția și cazurile asociate cu tulburări imune sau neoplazice.

AIN a devenit o cauză importantă a insuficienței renale acute cauzate de reacțiile de hipersensibilitate la medicamente ca urmare a utilizării crescânde a antibioticelor și a altor medicamente care pot induce un răspuns alergic în interstitiu. NIA a fost raportat să apară în aproximativ 1 la sută din biopsiile renale în timpul evaluării hematuriei sau proteinuriei. În unele studii efectuate pe pacienți cu insuficiență renală acută, aproximativ 5-15% au avut AIN.

TEZA.MD

Tabelul 1.2. **Procese de boală asociate cu AIN**

Categoria bolii	***Exemple specifice***
Infecții bacteriene	*Corynebacterium diphtheriae*, legionella, stafilococi, streptococi, yersinia
Infecții virale	Citomegalovirus, virusul Epstein-Barr, hantavirusuri, hepatita C, virusul herpes simplex, virusul imunodeficienței umane, oreionul, virusul polioma
Alte infecții	Leptospira, mycobacterium, mycoplasma, rickettsia, sifilis, toxoplasmoza
Tulburări imune și neoplazice	Respingerea acută a unui transplant renal, glomerulonefrita, tulburări limfoproliferative, vasculită necrozantă, discrazii plasmatice, lupus eritematos sistemic

Lista medicamentelor implicate în provocarea NIA continuă să se extindă ***(Tabelul 1.2***).

Tabelul 1.2. Medicamente asociate cu AIN

Clasa de medicamente	***Exemple specifice***
Antibiotice	Cefalosporine, ciprofloxacină (Cipro), etambutol (Myambutol), izoniazid (INH), macrolide, peniciline, rifampină(Rifadin), sulfonamide, tetraciclină, vancomicină (Vancocin)
AIN	Aproape toți agenții
Diuretice	Furosemid (Lasix), tiazide, triamteren (Dyrenium)
Diverse	Aciclovir (Zovirax), alopurinol (Zyloprim), amlodipină (Norvasc), azatioprină (Imuran), captopril (Capoten), carbamazepină (Tegretol), clofibrat (Atromid-S), cocaină, creatină, diltiazem (Cardizem) famotidină (Pepcid), indinavir (Crixivan), mesalazină(Asacol), omeprazol (Prilosec), fenteramină (Zantryl), fenitoină (Dilantin), pranlukast (Ultair), propiltioruacil (Propacil), chinină (Quin, ranitidină (Zantac)

Medicamentele sunt mai frecvent recunoscute ca factori etiologici în NIA din cauza frecvenței crescute cu care sunt utilizate medicamentele, a utilizării crescute a biopsiei renale și a prezentării clinice caracteristice.

Tabelul 1.3. **Caracteristici clinice ale NIA asociate cu clase de medicamente specifice**

Clase de medicamente	***Caracteristici speciale***
Beta lactame și cefalosporine (prototip: meticilină [Stafililină])	Reacții alergice și de hipersensibilitate observate histologic
	Triadă clasică de simptome (febră, erupții cutanate, artralgii) mai frecvente
	Nu există nicio corelație între doza și durata medicamentului cu dezvoltarea AIN
	AIN poate apărea la persoanele sensibilizate la penicilină în timp ce se află pe cefalosporine și invers
Sulfonamide și diuretice	Vasculită văzută histologic
	Reacție încrucișată între antimicrobienele sulfonamidice și diuretice - utilizați diuretice nonsulfonamidice, cum ar fi acidul etacrinic, dacă este necesar
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene	Cel mai frecvent și clinic important
	AIN poate apărea cu agenți fără prescripție medicală, cum ar fi ibuprofenul
	Dezvoltarea NIA este mai frecventă la populațiile mai în vârstă
	Proteinuria din gama nefrotică este mai frecventă
	Hematuria este rară
	Leziune histologic pură cu / fără necroză papilară cu absența bolii glomerulare
	Soiul mixt cu glomerulonefrita cu modificări minime este, de asemenea, văzut histologic
Medicamente antituberculoase (prototip: rifampicină [Rifadin])	Asociat cu dozare intermitentă sau discontinuă

Dezvoltarea NIA indusă de medicament nu este legată de doză. NIA poate deveni evident clinic la o medie de două săptămâni sau mai mult după începerea unui medicament.

TEZA.MD

AIN poate fi cauzat de procese autoimune locale sau sistemice. Câteva tipuri de glomerulonefrită au ca rezultat inflamația interstițială, posibil asociată cu autoanticorpi cu membrană bazală antitubulară (anti-TBM). Sindromul Sjögren, lupusul eritematos sistemic și granulomatoza Wegener pot provoca, de asemenea, boli mediate de complex imunitar.

1.3.Patogenie

Mecanismul de dezvoltare a nefritei interstițiale depinde de natura, intensitatea acțiunii factorului dăunător. Adesea, inflamația are o bază autoimună și este provocată de depunerea complexelor imune care circulă în sânge (cu procese limfoproliferative, lupus eritematos sistemic, luând medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) sau anticorpi la membrana bazală a tubilor (cu antibiotic intoxicație, respingerea transplantului).

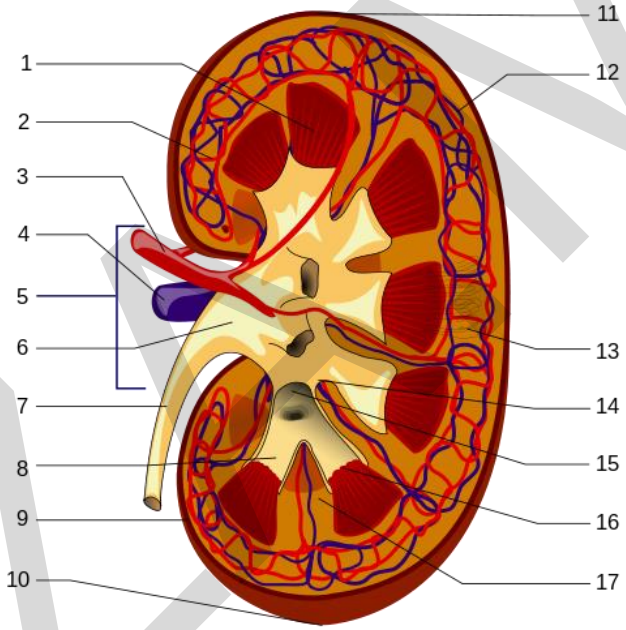


Figura 1.1. Structura rinichiului: 1.Piramida renală 2. Artera interlobulară 3.Artera renală 4. Vena renală 5. Hilul renal 6.Pelvisul renal 7.Ureter 8.Caliciul minor 9.Capsula renală 10.Capsula renală inferioară 11. Capsula renală superioară 12. Vena interlobară 13. Nefron 14. Caliciul minor 15. Caliciul major 16. Papila renală și 17. Coloana renală

Semnul distinctiv al NIA este infiltrarea celulelor inflamatorii în interstitiul renal, cu edem asociat, scutind glomerulii și vasele de sânge.

Fibroza interstițială este inițial rară, dar se dezvoltă mai târziu în cursul bolii. Leziunile fibrotice pot fi difuze sau neuniforme, începând adânc în cortexul renal, cel mai proeminent la joncțiunea medulocorticală. Infiltratul inflamator este de obicei compus din celule mononucleare și limfocite T, cu un număr variabil de celule plasmatice și eozinofile. Eozinofilele pot lipsi total din infiltrat sau se pot concentra în focare mici, formând microabcese eozinofile.

TEZA MD

Studiile de specialitate au demonstrat căile de pătrundere a microorganismelor în rinichi, acestea fiind calea hematogenă, urinogenă şi limfogenă[59].

Schimbările locale, determinate de prezenţa agentului microbian, cu prezenţa unor circumstanţe cum ar fi flebita, limfostaza, urmate de edemul interstiţial, facilitează fixarea microorganismelor, apoi hipoxia ţesutului renal măresc durata vieţii agentului patogen în parenchimul renal.

Este important de subliniat faptul că studii recente au demonstrat faptul că, în zonele cu parenchim renal intact, flora bacteriană nu prezintă manifestări inflamatorii pe motiv că aceasta are efecte bacteriocide. [60]

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AIN) sunt frecvent asociate cu afectarea glomerulară producând o leziune nulă (boală cu modificări minime). Infiltrarea peritubulară și invazia ocazională a limfocitelor sub TBM pot apărea cu leziuni tubulare ușoare până la extinse, care pot fi dificil de distins de necroza tubulară acută (ATN). În nefritele interstițiale cronice, infiltratul celular este în mare parte înlocuit de fibroză interstițială.

În timpul cronicizării procesului, un rol important îl joacă activarea patologică a macrofagelor și a limfocitelor T, care determină proteoliza membranelor bazale tubulare și sporesc peroxidarea cu formarea de radicali liberi. Uneori, epiteliul tubular este deteriorat ca urmare a cumulului selectiv și a acțiunii distructive directe a unei substanțe nefrotoxice reabsorbite din urina primară.

Eliberarea locală a mediatorilor inflamatori ca răspuns la acțiunea unui factor dăunător determină edem al interstitiului și vasospasmului, care este agravat de compresia lor mecanică. Ischemia rezultată a țesutului renal potențează modificările degenerative ale celulelor, reduce funcționalitatea acestora, în unele cazuri provoacă dezvoltarea **necrozei papilare** și a hematuriei masive.

Datorită creșterii presiunii în tubuli și a scăderii fluxului plasmatic efectiv, capacitatea de filtrare a aparatului glomerular este afectată în mod secundar, ceea ce duce la insuficiență renală și la creșterea nivelului de creatinină serică. Pe fondul edemului țesutului interstițial și al deteriorării epiteliului tubular, reabsorbția apei scade și urinarea crește.

În cursul acut al nefritei, o scădere treptată a edemului substanței interstițiale este însoțită de restabilirea fluxului plasmatic renal, normalizarea ratei de filtrare glomerulară și eficiența reabsorbției tubulare. Prezența prelungită a agenților dăunători în combinație cu ischemie stromală persistentă pe fondul tulburărilor fluxului sanguin implică modificări ireversibile în epiteliu și înlocuirea țesutului funcțional cu fibre de țesut conjunctiv.

TEZA.MD

Procesele sclerotice sunt îmbunătățite prin stimularea proliferării fibroblastelor și a colagenogenezei de către limfocitele activate. Un rol semnificativ în apariția unei reacții inflamatorii hiperergice îl are o predispoziție ereditară.

1.4. Caracteristici clinice

Prezentarea clinică poate varia de la creșterea asimptomatică a creatininei sau a azotului uree din sânge (BUN) sau a sedimentului urinar anormal, până la sindromul de hipersensibilitate generalizat cu febră, erupție cutanată, eozinofilie și insuficiență renală oligurică. O scădere relativ rapidă a funcției renale, măsurată prin creatinină crescută și BUN, este tipică. Alte descoperiri nespecifice de laborator, cu intervale preconizate pentru AIN, sunt enumerate în ***Tabelul 2.4***.

Triada clasică a febrei de nivel scăzut, erupții cutanate și artralgii a fost descrisă în primul rând cu NIA indusă de meticilină (Staphcillin), dar a fost prezentă doar aproximativ o treime din timp. Această triadă este prezentă în doar 5 la sută din cazurile de NIA în general. Fiecare componentă a triadei este prezentă în 70 până la 100 la sută, 30 la 50 la sută și, respectiv, 15 la 20 la sută din cazurile AIN.

Alte simptome asociate pot include dureri de flanc, hematurie grosieră sau alte constatări clinice asociate cu un proces de boală de bază.

Cursul NIA cronic este asimptomatic pentru o lungă perioadă de timp și simptome clinice precoce insuficient pronunțate, care indică leziuni ale rinichilor, trec deseori neobservate atât de pacienți, cât și de medici. Semnele și simptomele CRF (Anexa 1-3) apar treptat cu insuficiență renală progresivă. O complicație specială a unor forme de NIA cronice este necroza papilară renală, care poate fi asimptomatică sau prezentă cu colici renale. Caracteristicile celor mai frecvente forme clinice de NIA cronic.

Tabelul 1.4. Forme etiologice de nefrită tubulo-interstițială cronică și trăsăturile lor distinctive

Forma	**Motivul**	**Trăsături distinctive**
nefropatie analgezică	abuz> 3 ani de analgezice în diverse combinații, de asemenea AIN; mai frecvent la femei	hipertensiune, nocturie, leucociturie sterilă, anemie hemolitică; caracterizată prin calcificare în papilele renale pe CT; rinichi mici cu contururi neregulate, semne de necroză papilară; mai des se dezvoltă o neoplazie a tractului urinar
nefropatie cu litiu	utilizarea litiului timp de ≈15 ani	proteinurie> 1 g / zi, hipertensiune arterială, se poate dezvolta NID
nefropatie de plumb	expunere prelungită la plumb (fabrici de oțel, fabrici de vopsele, fabrici de baterii, rafinării)	concentrația de plumb în ser nu poate fi crescută, excreția în urină (> 0,6 mg / zi după administrarea i.v. de edetat de sodiu) indică o cantitate excesivă de plumb în organism; concentrație mare de acid uric în serul sanguin; atacuri acute de gută (~ 50%)
nefropatie gută	tratament pe termen lung, inconsistent pentru gută	hipertensiune arterială, proteinurie <1,0 g / zi, capacitate scăzută de concentrare a urinei; adesea nefrolitiaza uratică

TEZA.MD

nefropatie hipercalcemică	hipercalcemie cronică	NID (în ± 20%), pierderi renale de sodiu, acidoză tubulară distală; posibilă nefrocalcinoză și urolitiază; hipercalcemia acută poate provoca AKI
nefropatie hipokalemică	hipokaliemie cronică	simptome extrarenale ale hipokaliemiei; NND, chisturi renale
nefropatie oxalată	tulburări metabolice congenitale (hiperoxalurie primară); după rezecția extinsă a intestinului subțire sau intervenția chirurgicală de bypass pentru enterocolită cronică	nefrocalcinoză, nefrolitiază
Sindromul Sjogren, amiloidoză		simptomele bolii de bază, NIA se dezvoltă în termen de 2-4 ani de la debutul bolii, NND (în aproximativ 10%); acidoză tubulară distală (în ± 5%), hipokaliemie (pierderea excesivă de potasiu prin rinichi)
nefropatie cu radiații	timp de câțiva ani după expunerea la o doză totală de radiații> 23 Gy (2300 rad)	hipertensiune arterială, proteinurie, scădere lentă a GFR
nefropatie aristolochică (nefropatie pe bază de plante din China)	utilizarea medicamentelor (de ex. pentru scăderea în greutate, pentru bolile de piele) cu ierburi chinezești (familia Aristolochia, denumirea tradițională chineză Mu Tong, Fang Ji) care conțin acid aristolochic (alcaloid nefrotoxic)	proteinurie moderată, glucozurie, fără modificări ale sedimentului urinar, anemie severă; diagnostic precis după confirmarea metaboliților acidului aristolochic asociați cu ADN-ul celulelor renale; progresul rapid al disfuncției renale, care poate fi parțial inhibat de GCS; necesitatea terapiei de substituție renală la> 80% dintre pacienți în decurs de 2 ani; focare de cancer al tractului urinar în 40-50%
Nefropatie balcanică	endemice în bazinul Dunării (Bulgaria, România, Bosnia și Herțegovina, Serbia); expunerea cronică la acidul aristolochic în alimentele derivate din cereale + predispoziție genetică	anemia progresivă și o scădere a GFR, rareori hipertensiune arterială, duce la insuficiență renală cronică în decurs de 15-20 de ani, de peste ~ 100 de ori mai mare - frecvența neoplasmelor tractului urinar
necroza papilara renala	cauza este ischemia sau leziunile toxice (analgezice, AIN); factori de risc: diabet zaharat, blocaj urinar, ITU, analgezice, AIN	poliurie, nocturie, colici renale, în analiza urinei: proteinurie, leucociturie, eritrociturie; diagnostic - urografie, pielografie retrogradă
boală renală polichistică autosomală dominantă (fostă boală renală chistică medulară, nefropatie hiperuricemică juvenilă familială)	congenitale, de regulă, mutație a genei uromodulinei (proteina Tamm-Horsfall); un defect în membrana bazală a tubulilor renali care duce la fibroză interstițială progresivă, atrofie tubulară, formarea de microchisturi tubulare sau chisturi renale	pierderea progresivă a funcției renale, hiperuricemie timpurie (deja la adolescenți) și gută; proteinurie mică sau deloc; ușoare modificări ale sedimentului de urină; rinichi mărime normalăs sau redus; tratament: nu există un tratament specific, încetinirea progresiei CKD, tratamentul hiperuricemiei

O altă categorie patologică este formarea de granulom cu celule gigant epitelioide care se găsesc de obicei în NIA secundar tuberculozei, sarcoidozei sau granulomatozei lui Wegener.

Alte sindroame clinice. AIN indus de medicamente reprezintă majoritatea nefropatiilor interstițiale; cu toate acestea, o serie de alte sindroame de nefropatie tubulointerstițială merită menționate, deoarece pot fi identificate clinic și pot avea diferite cauze tratabile sau corectabile.

Tabelul 1.5. rezumă trăsăturile tipice ale unora dintre aceste tulburări.

Tabelul 1.5. **Alte sindroame clinice care se manifestă ca nefrită interstițială**

Sindromul	***Caracteristici tipice***
AIN indus de analgezic	Istoricul durerii cronice sau al consumului de aspirină; asociate cu simptome epigastrice, anemie, piurie sterilă
AIN indus de toxină (plumb)	Insuficiență renală progresivă asociată cu expunerea la plumb, hipertensiune, gută și proteinurie
Sarcoidoză și AIN	Nefrita interstițială granulomatoasă asociată cu hipercalcemie și afectare pulmonară
Nefrita cronică interstițială	Expunerea la metale grele sau alte cauze; proteinurie ușoară, glucozurie cu glucoză serică normală
Sindromul nefriteuveitei tubulointerstițiale	Nefrita eozinofilă difuză cu măduvă osoasă și granuloame limfoide observate la femeile pubertare cu simptome constituționale și uveită
Boală renală asociată HIV	Nefropatie SIDA, NIA indusă de medicamente, proteinurie, alte tulburări renale

Există dovezi puternice că NIA este mediat imunologic. Mecanismul precis al bolii nu este clar, dar imunopatologia condusă de antigen este mecanismul cheie. Prezența limfocitelor T citotoxice inductor și supresor în infiltratul inflamator sugerează că reacțiile de hipersensibilitate mediate de celulele T și leziunile citotoxice ale celulelor T sunt implicate în patogeneza AIN.

În unele cazuri, mecanismele umorale sunt implicate în proteinele complementului, imunoglobulinele și anticorpii anti-TBM găsiți în interstitiu.

1.5. Diagnosticul NI: controverse privind stabilirea cauzelor

De obicei diagnosticul se determinată pe baza rezultatelor metodelor adjuvante clinice și neinvazive. Datorită nespecificității simptomelor clinice, atunci când se pune un diagnostic de nefrită interstițială, este important să se excludă alte cauze ale nefropatiei acute sau cronice. De regulă, diagnosticul final al bolii se efectuează pe baza rezultatelor examinării histologice, luând în considerare factorii dăunători probabili. Metodele recomandate de examinare de laborator și instrumentală sunt:

Analiza generală a urinei. **Proteinuria** este caracteristică - de la mică și moderată (excreția urinară zilnică de 0,5-2 g de proteine) la nefrotică (mai mult de 3,5 g de proteine / zi). La majoritatea pacienților sunt determinate eritrocituria, **leucocituria** cu prezența eozinofilelor și limfocitelor în urină. Cilindruria este posibilă. Nu există bacterii în analiză. Densitatea urinei depinde de forma și stadiul nefritei.

Ecografia rinichilor. Pentru un proces interstițial acut, dimensiuni normale sau ușor mărite ale rinichilor, sunt tipice o creștere a ecogenității corticale.

În nefritele cronice, organele sunt reduse, ecogenitatea este îmbunătățită, la unii pacienți se constată deformarea conturului. Studiul este completat de **ecografie a rinichilor**, relevând o încălcare a hemodinamicii renale.

TEZA.MD

Test biochimic de sânge. Rezultatele sunt indicative ale apariției insuficienței renale. Creșterea nivelurilor serice de creatinină, acid uric și azot sunt semne caracteristice ale tulburărilor de filtrare glomerulară. Modificările corespunzătoare sunt detectate în timpul complexului nefrologic și sunt confirmate de testul Reberg.

Beta-2-microglobulină. Un marker specific al reabsorbției afectate în aparatul tubular este creșterea excreției de β2-microglobulină în urină și o scădere a nivelului acesteia în sânge. Cu nefrită interstițială, concentrația serică a proteinelor, determinată prin metoda imunochiluminiscentă, nu depășește 670 ng / ml, iar conținutul său în urină este mai mare de 300 mg / l.

Puncți biopsia rinichilor. Într-un proces acut, un specimen de biopsie poate detecta edemul interstițial, infiltrarea acestuia cu eozinofile, celulele plasmatice, infiltratele mononucleare în spațiul peritubular, vacuolizarea epiteliului tubular. Nefrita cronică este evidențiată de infiltrarea limfocitară, atrofia tubulară și scleroza stromală.

În inflamația interstițială cronică, există o scădere semnificativă a nivelului de eritrocite și hemoglobină în testul general de sânge; în nefritele acute, eozinofilia este posibilă. În consecință, severitatea tulburărilor poate schimba indicatorii echilibrului electrolitic al sângelui: creșterea sau scăderea conținutului de potasiu, scăderea concentrației de calciu, magneziu, sodiu. Dacă suspectați o posibilă legătură între nefrită și boli sistemice, testele sunt prescrise suplimentar pentru a detecta lupusul anticoagulant, anticorpii împotriva ADN-ului ds, ribozomilor, histonelor și altor componente nucleare. Este adesea determinată o creștere a nivelurilor de imunoglobuline - IgG, IgM, IgE.

Diagnosticul diferențial se efectuează între diferite condiții patologice care sunt complicate de inflamația interstițială. Boala este, de asemenea, diferențiată de glomerulonefrita acută, cronică și rapid progresivă, pielonefrita, urolitiaza și tumorile renale. Pe lângă un urolog și un nefrolog, pacienților cu suspiciune de proces imuninflamator interstițial li se pot prezenta consultații cu un reumatolog, alergolog-imunolog, toxicolog, specialist în boli infecțioase, fiziotherician, oncolog, hematolog.

Biopsia renală este singura metodă definitivă de stabilire a diagnosticului de AIN; acest pas se face de obicei atunci când diagnosticul este neclar și nu există contraindicații pentru procedură sau când pacientul nu se îmbunătățește clinic după întreruperea medicamentului suspectat ca fiind cauza NIA și insuficiență renală. Alte caracteristici de laborator ***(Tabelul 1.6)***sunt folosite pentru a furniza dovezi sugestive ale AIN, pentru a ghida un management conservator sau pentru a permite tratamentul empiric cu steroizi. Din păcate, niciunul dintre aceste

TEZA.MD

teste nu are o valoare predictivă suficientă pentru a fi fiabil din punct de vedere diagnostic. O serie de alte studii de diagnostic au fost propuse pentru a ajuta la confirmarea sau excluderea AIN.

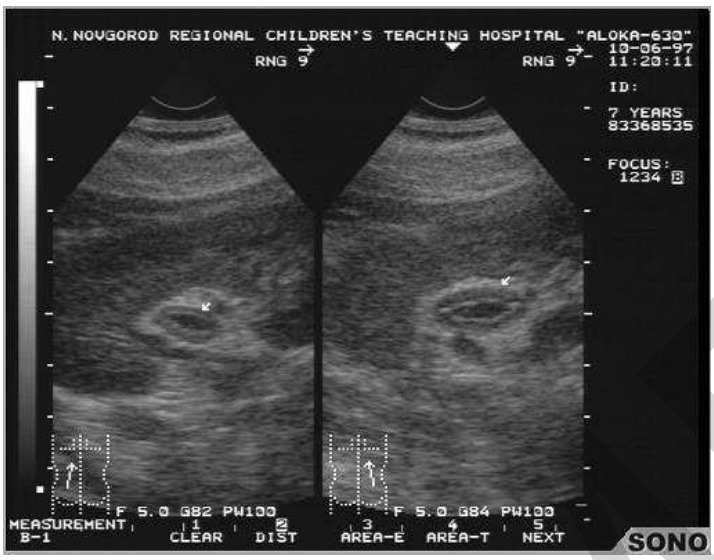
Eosinofile urine. Eozinofilele din urină sunt frecvent testate pentru a oferi dovezi confirmatoare ale AIN, deși constelația tipică de febră, erupție cutanată, artralgii, eozinofilurie și insuficiență renală rareori se prezintă complet. Studiile timpurii [21, 22 au] constatat că pata lui Hansel pentru eozinofile a fost mai sensibilă decât pata lui Wright, dar nu a demonstrat în mod concludent că eozinofilele din urină erau diagnostice utile în confirmarea sau excluderea AIN. Un studiu mai recent [23]a constatat o valoare predictivă pozitivă de 38% (interval de încredere 95% [IC], 15-65%) și o valoare predictivă negativă de 74% (IC 95%, 57-88%) la 51 de pacienți cărora li s-a ordonat ajuta la diagnosticarea unei afecțiuni renale acute; 15 dintre aceștia au fost suspectați de AIN, deși biopsia nu a fost efectuată la toți pacienții.

Alte afecțiuni, cum ar fi cistita, prostatita și pielonefrita, pot fi, de asemenea, asociate cu eozinofilurie. Alte studii au găsit rezultate similare; astfel, valoarea diagnosticului eozinofilelor din urină rămâne neclară.

Tabelul 1.6. **Caracteristici de laborator asociate cu AIN**

Studiu de laborator	***Constatări tipice***	***Intervalul estimat, utilizarea diagnosticului sau valoarea***
Analiza urinei	Proteinurie	Prezent la grade variabile, de obicei <1 g la 24 de ore, cu excepția NIA asociate cu AIN
	Piuria	Leucocite sau aruncări de leucocite
	Hematurie	Turnările de celule roșii sunt rare în AIN
	Celule epiteliale tubulare renale sau aruncări	Constatare nespecifică
	Proteine bazice majore crescute în urină	Nu are o valoare predictivă adecvată pentru a confirma sau a exclude diagnosticul
	Eozinofilurie	Valoare predictivă pozitivă 38% (95% CI, 15-65%)
Profilul chimiei serice	BUN crescut și creatinină	Grad variabil de leziuni renale
	Hiperpotasemie sau hipokaliemie	Variabil pe baza severității insuficienței renale și a modificărilor electrolitice sau lichide asociate
	Acidoza metabolică hipercloremică	Sugerează leziuni tubulointerstițiale
	Excreția fracționată de sodiu	De obicei mai mare de 1 la sută
Numărul complet de sânge	Eozinofilie	Mai des asociat cu NIA indus de antibiotice beta-lactamice
	Anemie	Variabil
Testele funcției hepatice	Niveluri crescute ale transaminazelor serice	La pacienții cu leziuni hepatice asociate induse de medicamente
Diverse	Niveluri crescute de IgE serice	

Studiul imagisticii. Ecografia renală poate demonstra rinichi cu dimensiuni normale până la mărire, cu ecogenitate corticală crescută, dar nu există descoperiri ultrasonografice care să confirme sau să excludă în mod fiabil NIA față de alte cauze ale insuficienței renale acute.



Scanarea cu Galium 67 a fost propusă ca un test util pentru diagnosticarea AIN. Tulburările nonrenale, cum ar fi supraîncărcarea cu fier sau boli hepatice severe, pot duce, de asemenea, la scanări pozitive cu galium 67.

De asemenea, pacienții cu boală tubulointerstițială acută dovedită cu biopsie au avut scanări negative cu galiu 67, prin urmare valoarea predictivă a acestui test este limitată. În general, pacienții cu ATN au scanări negative, iar la pacienții care sunt candidați săraci pentru biopsie renală, scanarea cu galiu 67 poate fi utilă pentru a distinge ATN de AIN.

Biopsia renală. Biopsia renală este standardul de aur pentru diagnosticul AIN, cu constatările histopatologice tipice ale infiltratelor de celule plasmatice și limfocitare în zonele peritubulare ale interstitiului, de obicei cu edem interstițial.

Biopsia renală nu este necesară la toți pacienții. La pacienții pentru care diagnosticul pare probabil, pentru care un medicament precipitat probabil poate fi ușor retras sau care se ameliorează ușor după retragerea unui medicament potențial ofensator, managementul de susținere poate proceda în siguranță fără biopsie renală.

1.6. Tratamentul NI

Tratamentul pentru nefritele interstițiale depind de cauză. Când NIA este cauzat de o alergie la medicamente, singurul tratament necesar poate fi eliminarea medicamentului. Alte cazuri de NIA pot fi tratate cu medicamente antiinflamatoare. Tratamentul rapid duce adesea la o recuperare completă.

Uneori, nefritele interstițiale provoacă leziuni permanente rinichilor înainte de a putea fi diagnosticat. În acest caz nefropatia interstițială.

Prin urmare: tratamentul presupune:

TEZA.MD

1. Eliminarea cauzei: în stadiul inițial al bolii, poate duce la o îmbunătățire semnificativă sau chiar la normalizarea funcției renale (dacă nu au apărut fibroza interstițială și atrofia glomerulilor renali).

2. Tratament care încetinește progresia CKD (Anexa 1)

Planul de management al pacientului este determinat de forma clinică și de factorul etiologic al patologiei nefrologice.

În cursul cronic al inflamației, se recomandă internarea planificată într-un spital nefrologic.

Principalele sarcini terapeutice sunt oprirea administrării și retragerii din organism a unei substanțe chimice care a provocat leziuni toxice sau o reacție hiperergică imun-inflamatorie, desensibilizare, detoxifiere, stabilizarea bolii subiacente în formele secundare de nefrită și corectarea tulburărilor metabolice. Luând în considerare stadiul și evoluția bolii, sunt prescrise următoarele:

- **Terapia etiopatogenetică a bolii de bază.** Eliminarea cauzei care a cauzat inflamația tubulointerstițială, în absența unor modificări ireversibile în tubuli și stromă, permite normalizarea mai rapidă a funcțiilor de reabsorbție și filtrare. În procesele acute provocate de efecte toxice, antidoturile, enterosorbanții și metodele de **detoxifiere extracorporală sunt** eficiente. Tratamentul competent al proceselor sistemice vizează prevenirea dezvoltării timpurii a insuficienței renale cronice.
- **Imunosupresoare.** Cu ineficiența terapiei de detoxifiere pentru nefritele medicamentoase interstițiale, formele idiopatice ale bolii, bolile autoimune, corticosteroizii sunt adesea utilizați în combinație cu antihistaminice. Glucocorticosteroizii reduc edemul substanței interstițiale, slăbesc activitatea inflamației imune, antihistaminicele reduc severitatea răspunsului hiperergic. Cu o creștere suplimentară a simptomelor, sunt prescrise citostatice.
- **Tratamentul simptomatic.** Deoarece disfuncția renală acută este adesea însoțită de tulburări metabolice, terapia intensă cu lichide este indicată pacienților cu nefrită tubulointerstițială. De obicei, sub controlul diurezei, soluțiilor coloidale, cristalide, se administrează preparate de calciu. Pentru bolile autoimune, se recomandă administrarea de anticoagulante, agenți antiplachetari.
- **Blocanții receptorilor de angiotensină sunt utilizați pentru ameliorarea hipertensiunii arteriale posibile.**

Odată cu creșterea insuficienței renale, se efectuează terapie de substituție (dializă peritoneală, **hemodializă**, **hemofiltrare**, **hemodiafiltrare**) pentru a preveni tulburările uremice

TEZA.MD

severe. Pacienții cu rezultatul inflamației cronice în modificări sclerotice pronunțate ale substanței interstițiale, atrofierea tubulilor și glomerulilor necesită **transplant de rinichi**.

1.7. Management și prognoză

Majoritatea pacienților cu NIA la care medicamentele contravenționale sunt retrase mai devreme se poate aștepta să recupereze funcția renală normală sau aproape normală în câteva săptămâni. Pacienții care întrerup medicamentele contravenționale în decurs de două săptămâni de la debutul NIA (măsurat prin creșterea creatininei) sunt mai predispuși să recupereze funcția renală aproape inițială decât cei care rămân pe medicamentul precipitat timp de trei sau mai multe săptămâni.

Odată cu diagnosticul precoce și numirea unei terapii etiotropice adecvate, recuperarea completă are loc la mai mult de 50% dintre pacienți. Prognosticul pentru nefrită interstițială este favorabil dacă pacientul menține o rată normală de filtrare glomerulară. Pentru a preveni dezvoltarea bolii, este necesar un tratament în timp util al bolilor infecțioase ale rinichilor, leziuni sistemice ale țesutului conjunctiv, restricționarea aportului de medicamente nefrotoxice (AIN, antibiotice din grupul tetraciclină, diuretice cu buclă).

Măsurile individuale de prevenire a nefritei includ consumul suficient de lichide, refuzul de a lua medicamente pe cont propriu și efectuarea unor examinări medicale regulate, mai ales atunci când se lucrează cu otrăvuri industriale.

TEZA.MD

CAPITOLUL 2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Prezentarea lotului de studiu

S-a efectuat un studiu retrospectiv al tuturor cazurilor de nefrită interstițială acută constatate prin revizuirea a 1.068 de fișe medicale în cadrul secției de nefrologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga” din 2015-2020.

Fișele pacienților cu insuficiență renală permanentă și reversibilă după nefrită interstițială acută au fost comparați cu privire la evenimentul cauzal, simptomele și constatările clinice și histologice.

Criterii de includere. Adulții (cu vârsta de 18 ani și peste) cu NIA au fost identificați printr-o căutare în baza de date a tuturor pacienților care au fost supuși biopsiei renale de la 1 ianuarie 2015 până la 31 decembrie 2020 folosind cuvintele cheie „Interstitial” și „Nefrit 'în rapoartele de biopsie renală. Rezultatele biopsiei au fost revizuite manual pentru a identifica pacienții cu diagnostic histologic de AIN. NIA a fost definit ca prezența unui infiltrat inflamator în interstițiu cu sau fără tubulită.

S-a înregistrat gradul de infiltrare interstițială, tipul de infiltrat celular, prezența tubulitei și imunofluorescența.

Criterii de excludere. Pacienții care au avut un al doilea diagnostic histologic coexistent în momentul biopsiei fie a necrozei tubulare acute, fie a glomerulonefritei acute au fost excluși. Pacienții cu uroculturi pozitive au fost, de asemenea, excluși. Aceasta a fost pentru a se asigura că au fost incluși numai pacienții cu un singur diagnostic de NIA și nicio altă patologie acută.

Etiologia NIA a fost clasificată în 6 grupe pe baza unui sistem de clasificare utilizat în studii similare: antibiotice, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inhibitori ai pompei de protoni (IPP) / antagoniști H2, boli mediate de imunitate (inclusiv nefrită tubulointerstițială și uveită), alte cauze și cauză necunoscută.

Pacienții au fost repartizați în grupul cauzei necunoscute atunci când cauza NIA nu a putut fi stabilită de către echipa de tratament. Tratamentul administrat a fost clasificat în terapie cu steroizi sau fără terapie cu steroizi. Nu s-a făcut nicio distincție între diferite formulări de steroizi sau căi de administrare.

Celulele albe din urină au fost clasificate în trei categorii de mai puțin de 10 WCC pe câmp de mare putere (HPF), 10-100 WCC / HPF și mai mult de 100 WCC / HPF.

Prelucrarea datelor și analizele statistice au fost efectuate folosind programul Microsoft Excell 2016.

TEZA.MD

2.2. Tehnici și metode de analiză

Abordarea generală a pacienților cu nefrită tubulointerstițială. Înregistrările medicale ale pacienților au fost revizuite.

Date demografice ale pacienților (vârstă, sex, data decesului, comorbidități), caracteristicile NIA (cauza presupusă, determinată de nefrologul tratant, tratament, terapia de substituție renală, boala coexistentă a biopsiei) și indicii renali (creatinina serică la biopsie, au fost înregistrate celulele albe din urină, eozinofilele urinare, raportul creatininei proteinei din urină, etapa rețelei de leziuni renale acute).

Diagnosticul NIA trebuie luat în considerare la orice pacient cu insuficiență renală inexplicabilă și / sau cu disfuncție tubulară specifică. Deoarece medicamentele și toxinele sunt cauzele majore ale NIA primar, ar trebui căutată o istorie profesională completă, antecedente de ingestie de medicamente (inclusiv medicamente fără prescripție medicală, precum și medicamente pe bază de plante) și expunerea la toxine. La pacienții cu semne și simptome sistemice cunoscute boli sistemice, tulburarea renală trebuie luată în considerare în contextul unei boli sistemice.

Prezentarea clinică a NIA reflectă natura bolii de bază și severitatea tulburării renale. Deși există suprapuneri semnificative între prezentarea clinică a bolilor glomerulare și a celor tubulointerstițiale, mai multe caracteristici pot ajuta la diferențierea dintre aceste două entități. Pacienții cu NIA tind să aibă hipertensiune sistemică și edem mai puțin severe și o rată mai lentă de progresie

Prezentarea inițială poate fi dominată de expresia clinică a defectelor tubulare, cum ar fi poliuria, nocturia sau parametrii biochimici anormali, cum ar fi acidoză metabolică și glicozurie.

Analiza urinei poate oferi dovezi puternice pentru prezența tulburării tubulare cu greutate specifică scăzută, pH ridicat și prezența glucozei. Nivelurile de proteine din urină de 24 de ore sunt rareori mai mari de 2,5 g și sunt de obicei sub 1,0 g

Sedimentul urinar variază de la bland la activ, cu WBC și WBC, mai degrabă decât RBC și RBC.

Hemoleucograma. Eozinoflia, când este prezenţă poate fi utilă în evaluarea nefritei. Totuşi aceasta nu este nici sensibilă sau specifică îndeajuns pentru a stabili diagnosticul. Incidenta eozinofiliei la pacienţii cu nefrita tubulointerstitiala acută este de 50%. Tipic este prezentă la nefrita indusă de AIN.

Testele biochimice

Un set complet de teste cuprinzând urea serica şi creatinina, aduc informaţii asupra insuficientei renale. Un bicarbonat scăzut poate indica acidoza. Potasiul seric scăzut poate indică

TEZA.MD

o afectare a tubilor proximali, iar potasiul ridicat cu bicarbonat scăzut indică o acidoză renală de tip 4, observată în nefropatia la plumb şi AIN.

În general proteinuria este absenţa sau modestă în nefrita acută. Nefrita determinată de NIA prezintă proteinuria masivă, nefrotica.

Urinoanaliza. Poate arăta hematuria microscopică şi/sau piurie sterilă cu sau fără eozinofile. Poate arăta proteinuria, hematuria şi celule albe cu sau fără bacterii. O analiză microscopică a sedimentului urinar poate arăta celule albe, eozinofile, cristale.

Dacă se suspectează nefrita alergică se va determina prezenta eozinofilelor în urină. Absenţa lor totuşi nu exclude diagnosticul. Eozinofilele pot fi observate şi în alte boli cum este microembolismul colesterolic, **infecţiile tractului urinar**, parazitozele şi **glomerulonefrita**. Determinarea cantitativă a proteinelor urinare poate fi de ajutor. Proteinele cu greutate moleculară mică, cum este beta-2 microglobulina, alfa-1 microglobulina, proteină care leagă retinolul şi lanţurile uşoare de imunoglobulina, sunt crescute în nefritidele cronice interstiţiale. Beta-2 microglobulinuria este de ajutor în diagnosticul nefropatiei balcanice şi la cadmiu.

Ecografia şi radiografia. Ecografia este o tehnică noninvazivă utilă în identificarea hidronefrozei în boală obstructivă cât şi a calculilor renali. Pot fi vizualizaţi calculii radiolucenti şi radioopaci. O combinaţie între ultrasonografie şi radiografia simplă renala ajuta în identificarea calculilor radioopaci versus radiolucenti.

O dimensiune renală normală ecografică favorizează dar nu îmbunătăţeşte diagnosticul de boala renală acută, potenţial reversibilă. Rinichii mici cu ecogenitate crescută indică o boală renală cronică şi ireversibilă.

Scanarea CT aduce informaţii similare ecografiei dar cu o rezoluţie mai bună. Totuşi, o ecografie este suficientă în majoritatea cazurilor. O scanare de înaltă rezoluţie poate determina microcalcificarile papilare din nefropatia AIN. Rinichii pot fi mici în nefropatia balcanică şi la ceaiurile chinezeşti.

Biopsia renală. Biopsia arata infiltrat mononuclear şi frecvent eozinofilic al parenchimului renal cu evitarea glomerulilor. Uneori, modificările interstiţiale cum este **fibroză** şi atrofia sunt prezente.

În nefropatia cronică se întâlnesc fibroză interstiţială, atrofia tubulara, fibroză, scleroza arteriolara şi ocazional infiltratul segmental nuclear. Elementele sunt nespecifice iar etiologia nu poate fi confirmată prin biopsie. Unele boli precum sarcoidoza şi bolile virale oferă indicii supra cauzei.

TEZA.MD

CAPITOLUL 3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

3.1. Rezultate

Demografia și comorbiditățile pacienților sunt prezentate în tabelul 3.1.

Biopsia confirmată a fost identificată nefrită interstițială acută la doar 40 de pacienți (4,4% din toate biopsiile efectuate), dintre care 55% au fost femei.

Deși această dimensiune relativ mică a eșantionului limitează atât puterea statistică a acestui studiu, cât și concluziile care pot fi extrase din analize, datele vor fi totuși explorate pentru a caracteriza tendințele emergente în biopsia confirmată NIA.

Tabelul 3.1 Caracteristicile și comorbiditățile pacientului

	Masculin	**Femei**	**Total**
N	18 (45%)	22 (55%)	40
Vârsta la biopsie (IQR)	59,7 ani. (42,5-78,0)	58,2 ani. (37,8–67,0)	58,6 ani. (40,3-74,5)
Comorbidități	(%)	(%)	(%)
Boală cardiacă ischemică	5 (28)	1 (5)	6 (15)
Hipertensiune	8 (44)	8 (36)	16 (40)
Dislipidemie	4 (22)	5 (23)	9 (22.5)
Diabet zaharat (tip 1 sau 2)	7 (39)	5 (23)	12 (30)
Boala autoimuna	4 (22)	6 (27)	10 (25)
Utilizarea PPI	6 (33)	7 (32)	13 (32.5)
Cancer (activ sau în remisiune)	7 (39)	4 (18)	11 (27.5)
Diagnosticul de sănătate mintală	2 (11)	6 (27)	8 (20)

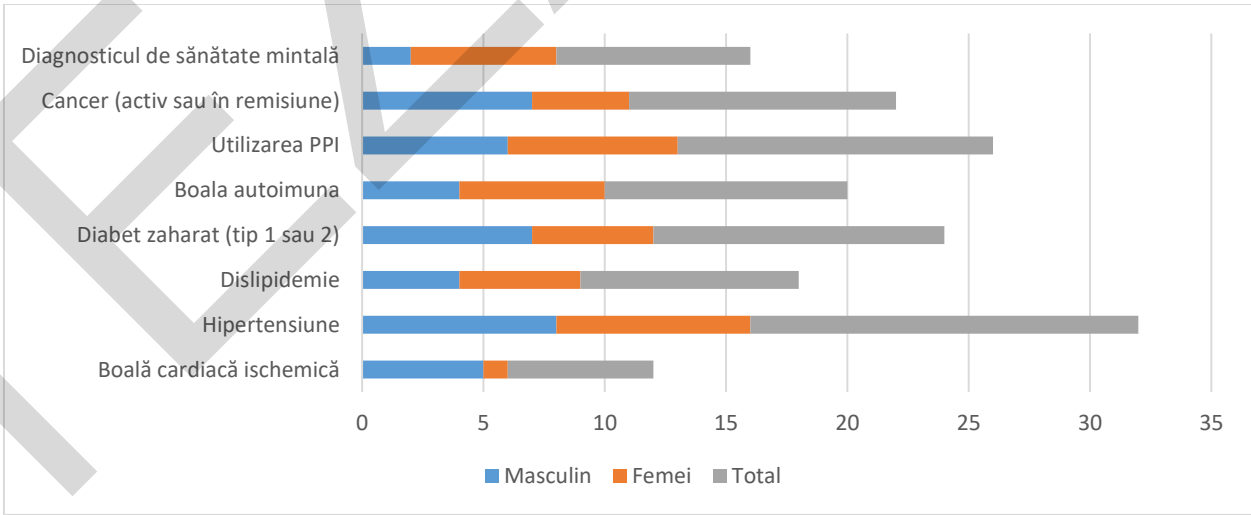


Figura 3.1 Caracteristicile și comorbiditățile pacientului

TEZA.MD

Comorbiditățile pacienților au fost similare la ambele sexe. Pacienții cu boli mediate de imunitate, inclusiv nefrita tubulo-interstițială cu uveită (TINU) ca cauză a NIA au fost mai tineri decât cei cu alte cauze ale NIA (vârsta medie 40,7 ani vs. 63,9 ani la pacienții cu alte cauze AIN), totuși, acest lucru nu a atins semnificație. Pacienții cu inhibitor al pompei de protoni sau antagonist H2 (PPI / H2) și utilizarea antibioticelor ca cauză a NIA au fost mai în vârstă decât cei cu alte cauze (vârsta mediană de 72,3 ani și respectiv 66,8 ani). Nici genul, nici comorbiditățile nu au fost semnificativ diferite în funcție de vârstă.

Caracteristicile NIA și rezultatele pacienților. Tabelul 3.2. descrie indicii renali la momentul biopsiei. Așa cum era de așteptat, valorile creatininei serice au fost crescute la majoritatea pacienților (95%) la momentul diagnosticului. Valorile serice ale creatininei au fost mai mari la bărbați comparativ cu femeile, deși acest lucru nu a fost semnificativ.

Pacienții cu antibiotice ca fiind cauza NIA au avut creșteri mai mari ale creatininei serice, în timp ce cei cu AINS și cauzele NIA mediate de imun au avut creatinine serice mai mici.

Majoritatea pacienților au avut piurie sterilă și proteinurie cu grade diferite de severitate. Eozinofilele urinare au fost testate doar la o minoritate de pacienți.

Tabeluol 3.2. Indicii renali la momentul biopsiei

Indicele renal	
Celule albe din urină (per HPF)	(%)
<10	11 (27.5)
10–100	24 (60.0)
100 <	5 (12.5)
Eozinofile urinare	**(%)**
Prezent	3 (7.5)
Absent	4 (10)
Nu este testat	33 (82.5)
Raportul creatininei cu proteine din urină	**(%)**
Mai puțin de 15 mg / mmol Cr	5 (12.5)
Mai mult de 15 mg / mmol Cr	22 (55)
Nu este testat	13 (32.5)
Boala coexistentă pe biopsie	
Nefroscleroza hipertensivă	6 (15)
Nefropatie diabetica	4 (10)
Creatinină serică (µmol / L)	**(IQR)**
Toți pacienții	246 (164–350)
Gen	
Masculin	261 (207–419)
Femeie	228 (138–333)
Cauza presupusă a AIN	
Necunoscut (*n* = 14)	240 (164–439)
Antibiotic (*n* = 7)	430 (274–454)
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene	219 (117-248)
(AINS) (*n* = 5)	
Antagonist PPI / H2 (*n* = 4)	289 (245-332)
Boli mediate de imunitate (*n* = 7)	178 (125-217)
Altele (*n* = 3)	388 (248-473)
Tratament	
Terapia cu steroizi	237 (164-332)

TEZA.MD

Fără tratament dat	260 (164-430)
Boala coexistentă pe biopsie	
Nefroscleroza hipertensivă	330 (171-436)
Nefropatie diabetica	244 (168-245)
Co-existență nulă	242 (162-347)

Doar 12 pacienți au avut creatinină serică măsurată cu 3-12 luni înainte de biopsia renală

Toți pacienții au prezentat dovezi ale unui infiltrat interstițial pe histologia biopsiei renale. Limfocitele au fost prezente în infiltratul interstițial la toți pacienții, în timp ce eozinofile au fost observate la 32 de pacienți, celulele plasmatice la 17 pacienți și neutrofilele au fost observate la doar 3 pacienți. Tubulita a fost prezentă la 38 din cei 40 de pacienți. Imunofluorescența a fost negativă la majoritatea pacienților (30/40). Cinci pacienți au avut o colorație IgG de 1-2 +, care a fost liniară în membrana bazală glomerulară și tubulară la patru pacienți și distribuită difuz la pacientul rămas. Acei pacienți cu colorare liniară IgG au avut alte constatări histologice în concordanță cu nefropatia diabetică și pacientul cu colorare IgG difuză nu a avut o cauză a NIA identificată.

4 pacienți au avut colorație IgM de urmărire-1 + în mezangiu și 3 dintre acești pacienți au avut o cauză de NIA indusă de medicament (utilizarea de antibiotice sau hidroclorotiazide) în timp ce cauza NIA la celălalt pacient nu a fost identificată. Un pacient a avut 2+ colorare IgA în mezangiu și cauza NIA la acest pacient a fost utilizarea AINS.

Tabelul 3.3. descrie cauzele presupuse ale AIN. Cel mai frecvent, nu a fost identificată nicio cauză ca precipitant pentru NIA (cauză necunoscută). Utilizarea antibioticelor a fost a doua cauză cel mai frecvent raportată a NIA (7, 17,5%), penicilina fiind cea mai frecventă clasă de antibiotice care a precipitat NIA (4, 10%). Nefrita tubulo-interstițială cu uveită (4, 10%) a fost cea mai frecventă cauză mediată de imunitate, urmată de sarcoidoză (2, 5%) și Sindromul Sjogren (1, 2,5%).

Alte cauze au inclus un pacient cu nefropatie de oxalat, un pacient cu utilizare de hidroclorotiazide și un pacient cu utilizare de lamotrogină ca precipitant.

În comparație cu bărbații, femeile aveau mai multe șanse de NIA asociate cu AINS (4 femei față de 1 bărbat) și NIA mediat imun (5 femei față de 2 bărbați). NIA mediate imun și NIA asociate cu AINS au apărut doar la pacienți începând cu 2018.

Tabelul 3.3. NIA Etiologie

Cauza presupusă a AIN	**Total (%)**	**Masculin (%)**	**Femeie (%)**
Necunoscut	14 (35)	10 (56)	4 (18)
Antibiotic	7 (17.5)	3 (17)	4 (18)
Penicilină	4 (10)	1 (6)	3 (14)
Ciprofloxacină	1 (2.5)	1(6)	0 (0)
Nitrofurantoina	1 (2.5)	0 (0)	1 (5)
Vancomicină	1 (2.5)	1 (6)	0 (0)

TEZA.MD

AINS	5 (12.5)	1 (6)	4 (18)
Antagonist PPI / H2	4 (10)	1 (6)	3 (14)
Boli mediate de imunitate	7(17.5)	2 (11)	5 (23)
TINU	4 (10)	1 (6)	3 (14)
Sarcoidoză	2 (5)	1 (6)	1 (5)
Sindromul Sjogren	1 (2.5)	0 (0)	1 (5)
Alte	3 (7.5)	1 (6)	2 (9)

Peste jumătate dintre pacienți au primit tratament cu steroizi (23 pacienți; 57,5%). Majoritatea dintre aceștia au primit un curs de prednison orală cu doze mari (19 pacienți; 83%), în timp ce trei au primit inducție intravenoasă a metilprednisonului, urmată de doză mare de prednison orală, iar unuia i s-a administrat doză mare de prednison și azatioprină. Bărbații și femeile au fost tratați la rate similare cu 12 femei (55%) și 11 bărbați (61%) care au primit tratament. Majoritatea pacienților cu AINS (4/5) sau NIA mediat imun (6/7) au primit tratament în timp ce cei cu utilizare de antibiotice, utilizarea PPI / H2 sau o cauză necunoscută de NIA au fost mai puțin susceptibili de a primi terapie cu steroizi (7/14, 3/7 și respectiv 2/4 pacienți). Pacienții care au primit tratament cu steroizi au avut în medie creatinine serice mai scăzute comparativ cu cei care nu au primit tratament.

Șaisprezece pacienți au avut creatinine serice măsurate în 3-12 luni anterioare biopsiei. Stadiul AKIN a fost calculat pentru acești pacienți și, așa cum era de așteptat, creatininele serice în etapă au fost semnificativ diferite.

Douăzeci și opt de pacienți au avut o creatinină serică măsurată la două săptămâni după biopsie (tabelul 3.4.).

Gradul de creștere a creatininei nu a diferit în funcție de sex, cauza AIN, tratamentul administrat, boala coexistentă pe biopsie sau indicii urinari. La două săptămâni după biopsie, majoritatea pacienților au avut o îmbunătățire a creatininei serice (79%), iar aceasta nu a fost modulată în funcție de sexul pacientului, cauza NIA sau boala coexistentă la biopsie. Stadiul AKIN al AKI nu a afectat rata de recuperare renală, cu diferență minimă în creatinina serică la două săptămâni după biopsie între etape.

Tabelul 3.4. Creatinină serică mediană (μmol / L), ameliorarea creatininei serice delta și procentul pacienților cu scăderea creatininei serice la două săptămâni după biopsie

***N* = 28**	**SCr mediu la 2 săptămâni (IQR)**	**Scăderea SCr la 2 săptămâni (IQR)**	**Procent de pacienți cu SCr scăzut la 2 săptămâni (%)**
Toți pacienții (28)	136 (112–197)	93 (14–158)	79
Gen			
Bărbat (14)	133 (112–185)	123 (87–170)	86
Femeie (14)	141 (119–119)	58 (4–104)	71
Comorbidități			
Boală cardiacă ischemică (5)	193 (159–209)	124 (68–152)	100
Hipertensiune (10)	129 (113–163)	110 (6–209)	70
Dislipidemie (7)	193 (133–265)	88 (47–138)	86

TEZA.MD

Diabet zaharat (tip 1 sau 2) (9)	170 (159–290)	88 (30–124)	78
Condiții autoimune (6)	129 (113–141)	44 (113–141)	67
Utilizare PPI (10)	173 (115–244)	91 (51–170)	90
Cancer (9)	129 (112–193)	90 (3–176)	78
Stare mentală și comportamentală (5)	208 (142–290)	96 (68–188)	100
Cauza presupusă a AIN			
Necunoscut (9)	170 (114–248)	90 (−3–146)	67
Antibiotic (5)	127 (112–131)	176 (68–303)	100
Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) (3)	139 (128–149)	88 (43–105)	67
Antagonist PPI / H2 (4)	184 (129–245)	72 (39–130)	100
Boli mediate imun (6)	119 (99–136)	90 (16–104)	67
Altele (1)	314	241	100
Tratament			
Terapie cu steroizi (16)	135 (110–159)	189 (14–158)	81
Fără tratament dat (12)	154 (113–218)	102 (34–170)	75
Boala coexistentă pe biopsie			
Nefroscleroză hipertensivă (3)	157 (143–176)	124 (64–214)	100
Nefropatie diabetică (3)	170 (116–231)	–3 (−4–21)	33%
No co-existent disease (22)	134 (112–196)	96 (36–170)	82
Terapia de înlocuire renală		**N (%)**	
RRT la două săptămâni		2 (5)	
RRT la 3 luni sau mai târziu		3 (7.5)	

Douăzeci și cinci de pacienți au avut o creatinină serică finală măsurată la cel puțin 3 luni după biopsie. A existat o variație semnificativă între momentul biopsiei și creatinina serică finală înregistrată, care a limitat analiza (interval 0,3-9,6 ani de la data biopsiei). Creatinina serică mediană pe ultima măsură înregistrată a fost de 99 µmol / L (IQR 90-135). Creatinina serică mediană pe ultima creatinină serică înregistrată a fost mai mică la pacienții care au primit terapie cu steroizi (92 µmol / L; IQR 76-107) comparativ cu cei care nu au primit terapie (116 µmol / L; IQR 101-127), deși această diferență nu a atins semnificație. Doi pacienți au necesitat terapie de substituție renală (RRT) la două săptămâni și trei pacienți (inclusiv cei la două săptămâni) au necesitat RRT pe termen lung. Doi dintre cei trei pacienți care au necesitat RRT pe termen lung aveau co-existentă CKD la biopsia renală.

Opt pacienți au murit pe parcursul perioadei de 16 ani revizuită. Cauza decesului nu a fost înregistrată în dosarul clinic. Vârsta medie la deces a fost de 66,2 ani (IQR 55,2-75,4). Doi pacienți au murit în decurs de 2 săptămâni de la diagnostic. Timpul mediu până la moarte din cauza biopsiei a fost de 3,0 ani (IQR 0,4-7,2).

Doi dintre pacienții decedați au necesitat RRT pe termen lung înainte de moartea lor. A existat o distribuție egală a sexului la acești pacienți. Cea mai frecventă cauză identificată a NIA la pacienții care au murit a fost NIA asociată cu antibiotice (3 pacienți), totuși au murit și 5 pacienți cu o cauză necunoscută a AIN.

TEZA.MD

Concluzie: Astăzi, nefritele interstițiale acute sunt induse în principal de medicamente. NIA sunt cea mai frecventă cauză a insuficienței renale permanente după nefrită interstițială acută.

Din punct de vedere clinic, simptomele subacute, un aport prelungit de medicament suspect și analgezicul cronic sau utilizarea NIA sunt legate de un curs mai cronic de nefrită interstițială.

Studiile de diagnostic, cum ar fi eozinofilele din urină și scanarea renală a galiului 67 oferă dovezi sugestive, dar nu pot confirma sau exclude în mod fiabil diagnosticul de nefrită interstițială acută.

În histologie, atrofia tubulară, granulomul interstițial și infiltrarea pronunțată a celulelor interstițiale indică cronicitate.

Biopsia renală rămâne standardul de aur pentru diagnostic, dar s-ar putea să nu fie necesară în cazurile ușoare sau când îmbunătățirea clinică este rapidă după îndepărtarea unui agent sau medicament care a ofensat. Timpul până la îndepărtarea acestor agenți și descoperirile biopsiei renale oferă cele mai bune informații prognostice pentru revenirea la funcția renală inițială.

Corticosteroizii par să ofere unele beneficii în ceea ce privește îmbunătățirea clinică și revenirea funcției renale, dar nu au fost efectuate studii clinice controlate care să confirme acest lucru. Timpul până la îndepărtarea acestor agenți și descoperirile biopsiei renale oferă cele mai bune informații prognostice pentru revenirea la funcția renală inițială.

3.2. Discuții

Discutarea datelor studiului s-a efectuat printr-o analiză a articolelor din PubMed privind nefrotoxicitatea. Aceste studii au relevat o creștere continuă a rapoartelor de cercetare în domeniul nefrotoxicității induse de medicamente, de la 80 de articole în anii 1930-1969 până la peste 6000 în anii 2010-2021 (figura 3.1).

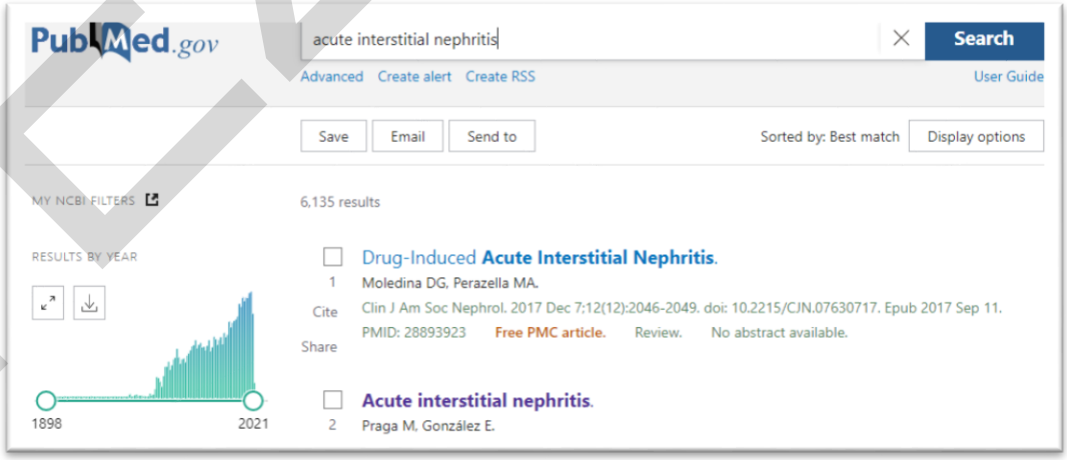


Figura 3.2. Rezultatele căutării termenilor cheie PubMed: Nefropatie interstițială acută.

TEZA MD

Lista categoriilor de boli din NIA este foarte lungă. Această listă include tulburări asociate cu infecții, medicamente și toxine, tulburări metabolice, hematologice și ereditare. Pentru a oferi o analiză aprofundată a spectrului de AIN, am ales să discutăm patru tulburări specifice care sunt fie frecvente și, prin urmare, importante din punct de vedere clinic și / sau exemplifică un tip unic de leziune a tubulointerstitiului. Aceste boli sunt NIA indus de analgezic, nefrită interstițială granulomatoasă a sarcoidozei, nefropatie de plumb și nefrită interstițială alergică indusă de medicamente.

Pentru a stabili un diagnostic specific, este necesar un antrenament suplimentar și ar trebui să fie ghidat de istoricul clinic și de constatările inițiale. Acest proces poate include imagistica specializată, studii serologice, biochimice și toxicologice și / sau biopsie renală. Rolul biopsiei renale în diagnosticul NIA nu a fost examinat în mod sistematic.

În anumite circumstanțe, biopsia renală este efectuată pentru a exclude patologia glomerulară. La pacienții selectați cu posibilă nefrită interstițială alergică sau granulomatoasă și nefrită interstițială asociată cu discrazii cu celule plasmatice, este adesea diagnostic. Cu toate acestea, în multe circumstanțe, cum ar fi nefropatia cu litiu sau plumb, constatările sunt nespecifice. Pe scurt, formarea pacienților suspectați de NIA ar trebui să fie ghidată în mare măsură de **istoricul clinic și profesional, de epidemiologia bolilor cunoscute.**

Debutul nefritei tubulointerstitiale acute. Nefrita tubulointerstițială (TIN) este o problemă în contextul clinic, deoarece terapia medicamentoasă este cauza în majoritatea cazurilor. Clasic, nefrita tubulointerstitiala acută debutează brusc, manifestându-se prin insuficienţă renală acută. În majoritatea cazurilor, forma acută a bolii apare la câteva zile de la expunerea la medicamentul toxic. În unele cazuri, mai ales la cele determinate de AIN, nefrita tubulointerstitiala acută debutează după câteva luni de la expunere. Pacienții prezintă adesea simptome nespecifice, care pot duce la întârzieri în diagnosticul și tratamentul bolii. [41]

Cu excepţia nefritei tubulointerstitiale acute indusă de rifampicina şi AIN, pacienţii se prezintă de obicei cu erupţie, febră, eozinofilurie şi nivele ridicate ale imunoglobulinelor E. în cazurile uşoare, tabloul clinic constă din anomalii ale funcţiilor tubulare renale, cum este sindromul Fanconi (aminoaciduria, glicozurie, acidoza renală tubulara).

Aproximativ toate nefritidele tubulointerstitiale sunt cauzate de reacţiile de hipersensibilizare la medicamente şi nu sunt mediate de toxicitatea directă.[25, 41]

Deşi orice medicament poate determina o reacţie de hipersensibilizare implicând rinichii, următorii agenţi sunt cel mai adesea implicaţi: antibioticele (penicilinele, cefalosporinele, quinolonele, medicamentele cu grupări sulf); antiinflamatoriile nonsteroidiene AIN

TEZA.MD

- diureticele (thiazidele, furosemidul); alopurinolul, fenitoinul, rifampina, inhibitorii pompei de protoni, interferonul alfa.

Deşi prezenta erupţiei poate susţine etiologia alergică a unei insuficienţe renale acute, absenţa acesteia nu va exclude o nefrită acută interstiţiala alergică.

Nefrita tubulointerstitiala acută determinată de AIN. Nefrita interstitială alergică (AIN) este cea mai comună formă de nefrită interstițială acută. Este cel mai adesea cauzată de expunerea la un medicament. NIA este adesea asociat cu un declin acut al funcției renale și poate fi asociat cu insuficiență renală permanentă. Constatarea patologică distinctivă a NIA este un infiltrat inflamator marcat al interstitiului renal. Tabloul clinic clasic al NIA (adică febră, erupție cutanată, eozinofilie) a fost bine descris odată cu utilizarea meticilinei, care a cauzat NIA în aproximativ 17% din cazuri. Identificarea și întreruperea medicamentului contravențional au fost pilonii de tratament, cu dovezi contradictorii cu privire la beneficiile tratamentului cu steroizi. [12]

Leziunea renală acută în contextul sindromului nefrotic este o problemă clinică gravă și alarmantă. În mare parte, leziunea renală acută este o complicație relativ frecventă la pacienții cu comorbidități, în timp ce a fost asociată independent cu un risc crescut de rezultate adverse, inclusiv deces și boli renale cronice. Sindromul nefrotic, fără hematurie sau cu hematurie minimă, include o listă a anumitor glomerulopatii; boală cu modificări minime, glomerulosclerozа focală segmentară și nefropatie membranară. În lumina sindromului nefrotic primar, fiziopatologia leziunii renale acute se diferențiază prin natura bolii primare și severitatea stării nefrotice. [33]

Condiţia este mai frecvenţă la bătrâni, probabil datorită incidentei mări a tulburărilor artritice la această populaţie.

Nefrita interstiţială acută alergică nu trebuie confundată cu insuficientă renală acută vasomotorie care apare la un rinichi subperfuzat anterior. O caracteristică unică a nefritei interstiţiale alergice cauzate de NIA este prezentă sindromului nefrotic. La aceşti pacienţi, proteinuria masivă cu hipoalbuminurie şi edeme este prezentă alături de caracteristicele nefritei interstiţiale acute. Biopsia renală evidenţiază modificări minime de nefroza alături de elementele clasice ale nefritei interstiţiale.

Nefrita tubulointerstitiala acută indusă de antibiotic. Aceasta nefrită este observată mai ales la pacienţii internaţi în spital pentru alte condiţii patologice decât cele renale. Pacienţii dezvolta condiţia la câteva zile până la săptămâni de la iniţierea antibioterapiei. Erupţiile, eozinofilia şi eozinofiluria, cât şi piuria sterile, hematuria şi proteinuria modestă (sub 1 g/zi) sunt comune. [37]

TEZA.MD

Totuşi, faţă de nefrita indusă de AIN, proteinuria nefrotică este foarte rară. Dacă se efectuează o biopsie renală, eozinofilele pot reprezenta o componentă importantă a nefritei interstiţiale. Ocazional sunt prezente granuloame rău definite.

Dintre antibiotice, rifampina determina episoade de nefrita interstiţială şi la reintroducerea antibioticului după un interval de timp. Mai mult, nefrita interstiţială asociată cu acest antibiotic nu se manifesta prin eozinofilie. În unele cazuri, aceasta nefrită a prezentat lanţuri uşoare de imunoglobuline în lumenul tubular renal fără semne de mielon la pacient. Simptomele de gripă, durerea în flanc, hipertensiunea şi insuficienţă renală acută oligurica sunt frecvente. La unii pacienţi au fost raportate anticorpii circulanţi antirifampina şi depozitele de imunoglobulina G de-a lungul membranei bazale. [39]

Nefrita tubulointerstitiala acută cauzată de alţi agenţi. Infecţiile cu agenţi virali, bacterii şi fungi sunt ocazional asociate cu nefrita interstiţială acută hantavirus, citomegalovirus şi HIV sunt agenţii infecţioşi frecvent asociaţi cu nefrita interstiţială acută. [28]

În cadrul infecţiei HIV, nefrita interstiţială acută se observă alături de boala glomerulară (glomeruloscleroza segmentală focala). [58]

Invazia parenchimului de către virus nu este întotdeauna prezenta, iar alte caracteristici precum eozinofilia şi febra sunt de obicei absenţe. Infecţia bacteriană cu invazia parenchimului renal este uneori responsabilă de nefrita interstiţială acută, dar este foarte rară în absenţa unei obstrucţii. Alte infecţii cum este tuberculoza şi histoplasmoza sunt de asemenea printre cauzele rare ale nefritei tubulointerstitiale şi pot fi greu de diagnosticat.

Nefropatia la analgezice. Este cea mai comună categorie de nefrita interstiţială cronica în lume. Condiţia apare după ingestia pe termen lung a fenacetinei, aspirinei, cafeinei sau acetaminofenului şi alte AIN. [40]

În forma sa cea mai severă, nefropatia la analgezice este asociată cu necroza papilelor renale. Cantitatea de acetaminofen necesară pentru a determina boală a fost estimată la cel puţin 2-3 kg cumulate în mai mulţi ani. Este o nefrită comună femeilor peste 50 de ani cu istoric de algie lombară, migrenă sau alte dureri musculoscheletice.

Clinic aceşti pacienţi se prezintă cu insuficientă renală, proteinuria modestă, piurie sterilă şi anemie. Diagnosticul condiţiei este susţinut de evidenţierea microcalcificarilor în vârfurile papilelor la scanarea CT.

Nefropatia la litiu. Deși litiul este cel mai eficient tratament pentru tulburarea bipolară, utilizarea sa a scăzut cel puțin parțial din cauza îngrijorărilor cu privire la potențialul său de a provoca nefrotoxicitate semnificativă. [11]

TEZA.MD

Riscurile pentru dezvoltarea nefropatiei induse de litiu sunt mai puțin bine definite, dar par să includă durata terapiei, precum și vârsta în creștere, precum și episoadele de supradozaj / niveluri crescute de litiu. [32]

În timp ce există linii directoare pentru monitorizarea de rutină a nivelurilor de litiu și a funcției renale, rămâne neclar când ar trebui să aibă loc evaluarea nefrologică, precum și când întreruperea terapiei cu litiu este adecvată, echilibrând riscurile semnificative asociate sănătății mintale, precum și potențialul de progresie, în ciuda faptului că încetarea terapiei împotriva riscurilor și morbidității tulburării bipolare în sine. Un efect advers bine recunoscut al expunerii la litiu este apariția diabetului insipid nefrotic (NDI) care duce la poliurie și polidipsie, care apare la 20% dintre pacienții tratați cu litiu pe termen lung. Acest efect secundar este legat de un deficit în capacitatea de concentrare a urinei. Apariția sa este asociată cu durata terapiei cu litiu. [45]

Disfuncţia tubulilor distali renali (poliurie, defecte de concentrare a urinii, dispariţia aquaporinelor 2) apar la peste 50% dintre pacienţii care primesc litiu. Nefrita cronică apare la un grup mic de pacienţi care primesc litiu că terapie pe termen lung. [13]

Nefropatia la ciclosporina şi tacrolimus. Deşi indispensabile în terapia transpantului de organe solide, ciclosporina şi tacrolimusul pot determina nefrotoxicitate acută şi cronică. Mecanismul este vasoconstrictiv. Nefropatia este frecvenţa la pacienţii care primesc transplant de rinichi, cord, ficat şi pancreas. Totuşi, condiţia este rară la persoanele care primesc transplante medulare, deoarece acestea primesc medicamentele în doze mici şi pe perioade scurte. [36]

Ciclosporina şi tacrolimusul determina frecvent hipertensiune şi hiperpotasemie. Hipomagnezemia este de asemenea comună. Folosirea concomitentă a blocanţilor canalelor de calciu reduce nefrotoxicitatea.

Uropatia obstructivă. Obstrucţia fluxului urinar cum se întâmplă în boală de prostată, litiaza, neoplasm şi fibroză retroperitoneala, poate cauza boala tubulointerstitiala cronică. Proteinuria modestă şi acidoza renală tubulara sunt comune. Boala de reflux vezicoureteral, congenitala de obicei, determina caracteristic glomeruloscleroza focală cu sindrom nefrotic şi componentă importantă tubulointerstitiala în viaţa de adult, chiar dacă refluxul a fost corectat. Infecţia recurenta urinara poate determina calculi struvitici, care vor agrava boala tubulointerstitiala şi vor perpetua infecţia. Similar, necroza papilelor renale poate complica evoluţia şi poate conduce la pielonefrita acută cu febră, durere lombară, hematuria şi, mai ales la bătrâni, urosepsis. [8]

Boala renală aterosclerotica. Pe măsură ce speranţa de viaţa creşte, boala ATS renala reprezintă o categorie majoră a nefropatiei tubulointerstitiale cronice. Boală mai este denumită nefropatie ischemica, boala renovasculara sau nefroscleroza. Afectarea ischemică

TEZA.MD

cronică datorată stenozei arteriale renale critice induce stres oxidativ și inflamații intra-renale, rezultând fibroză și remodelare microvasculară, care este tabloul histologic al bolii vasculare renale aterosclerotice (ARVD).

Prezența concomitentă a unui istoric lung de hipertensiune arterială poate genera îngroșare intimă și îngustare luminală a arterelor renale și arteriole, glomerulosclerozа, fibroză interstițială și atrofie tubulară, mai tipic expresie a nefropatiei hipertensive. Aceste mecanisme complexe contribuie la dezvoltarea CKD și la progresia către stadiul final al bolii renale. La pacienții vârstnici cu CKD, distincția dintre aceste nefropatii poate fi problematică; prin urmare, nefropatiile ischemice și hipertensive pot fi unite într-un sindrom clinic unic definit ca nefropatie aterosclerotică. Disponibilitatea unor noi proceduri de diagnostic, cum ar fi ultrasunetele intra-vasculare și BOLD-RMN, pe lângă imagistica tradițională, au deschis noi scenarii, deoarece aceste instrumente permit identificarea leziunilor ischemice care răspund la revascularizarea renală. Într-adevăr, deși studiile au dezumflat rolul revascularizării renale asupra rezultatelor renale, ar trebui să fie încă utilizat pentru a evita inițierea dializei și / sau pentru a reduce tensiunea arterială la pacienții vârstnici selectați cu risc crescut. Cu toate acestea, modificările stilului de viață (renunțarea la fumat, creșterea activității fizice), utilizarea statinelor și a antiplachetelor, precum și utilizarea precaută a inhibitorilor sistemului renină-angiotensină, rămân principala abordare terapeutică care vizează încetinirea progresiei afectării renale. Celulele stem mezenchimale și Micro-ARN sunt ținta promițătoare a terapiei anti-fibrotice, care ar putea oferi beneficii potențiale la pacienții cu ARVD, deși profilul de siguranță și eficacitate la om este, de asemenea, necunoscut. [48]

Boala renală ATS este observată mai ales la bărbaţii caucazieni în vârstă care fumează. Mulţi indivizi au dislipidemie şi alte fenomene ATS, cum este boală arterială coronariana, boala arterei carotide şi boala arterială periferică, fiind predispuşi la afectarea arterelor renale, indiferent de vârstă. Frecvent, aceşti pacienţi au hipertensiune moderată, cu creatinina şi uree serice crescute şi proteinuria 1-2 g/zi. Cursul bolii renale este mai lent decât la pacienţii cu boala glomerulară cum este nefropatia diabetică. [57]

Condiţiile metabolice şi nefropatia. Hipercalcemia, depleţia cronică de potasiu şi cistinoza pot conduce la nefrita tubulointerstitiala cronică. hipercalcemia este cauza cea mai comună. Hipercalcemia cronică poate apare în hiperparatiroidismul primar, sarcoidoza, mielom multiplu şi alte neoplasme, mai ales cu MTS osoase şi intoxicaţia cu vitamina D. Chiar şi hipercalcemia tranzitorie poate duce la insuficienţă renală cronică. Clinic, poliuria şi defectele de concentrare a urinei sunt comune. În timpul hipercalcemiei acute, defectele de concentrare urinara pot duce la deshidratare şi pot agrava insuficienţă renală acută. examenul radiologic poate

TEZA.MD

arăta nefrocalcinoza şi formarea de calculi renali. Mai multe mecanisme sunt implicate în determinarea leziunilor renale glomerulare, tubulare și interstițiale în hipertensiune. Prezentul articol de revizuire discută despre mecanismele moleculare contribuționale relevante care stau la baza promovării leziunilor renale hipertensive, cum ar fi sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), stresul oxidativ, disfuncția endotelială și factorii determinanți genetici și epigenetici. Am evidențiat căile majore implicate în progresia inflamației și fibrozei care duc la scleroză glomerulară, atrofie tubulară și fibroză interstițială, oferind astfel o revizuire de ultimă oră a fundalului patogenetic utilă pentru o mai bună înțelegere a strategiilor terapeutice actuale și viitoare spre nefropatie hipertensivă. Un control adecvat al tensiunii arteriale crescute, obținut printr-o intervenție terapeutică adecvată, reprezintă în continuare strategia cheie pentru a realiza un control satisfăcător al afectării renale în hipertensiune. [35]

Nefropatia endemică balcanică. Condiţia este o boală endemică renala întâlnită la locuitorii de pe malurile Dunării (Bosnia, Croaţia, Iugoslavia, România şi Bulgaria). În vecinătatea satelor endemice se găsesc zăcăminte de cărbune din Pliocen, care conțin substanțe toxice care prin mobilizarea apelor subterane pot să se scurge în sursele de apă utilizate de locuitori. [18]

Boala, care a fost descrisă pentru prima dată în România acum 50 de ani, se manifestă adesea ca o formă de nefrită cronică care este asociată și cu cancerele uroteliale superioare (UUC).

Boala apare la persoanele care trăiesc în aceste localităţi de peste 20 de ani şi nu la cei care au imigrat în regiunile endemice. [55]

Acest fapt implică factori de mediu. Totuşi nu s-a descoperit nici un factor încă. Tipic pacienţii sunt nonhipertensivi şi au anemie severă. Majoritatea pacienţilor dezvolta boala renală terminală şi necesită dializă. Până la 40% dintre aceştia vor dezvolta tumori uroepiteliale ale tractului renal superior. [17]

Leziunea renală acută în nefritele interstiţiale. Afectarea numeroaselor tipuri de celule ale nefronului poate induce leziuni renale şi insuficienţă renală. [7]

Există diferite mecanisme de nefrotoxicitate, inclusiv alterarea hemodinamicii intraglomerulare renale, toxicitate tubulară renală, inflamaţie (glomerulonefrită şi nefrită interstiţială), leziuni glomerulare, nefropatie cauzată de cristale, sindrom nefrotic şi microangiopatie trombotică.

Incidenţa nefrotoxicităţii produse de medicamente este determinată de creşterea numărului de preparate utilizate, inclusiv a celor eliberate fără prescripţie medicală (lista OTC). În circa 14-26% dintre cazuri, insuficienţa renală acută (IRA) este cauzată de administrarea medicamentelor,

TEZA.MD

care creşte până la 50-66% la pacienţii cu afecţiuni cardiovasculare, diabet zaharat şi politerapie sau polipragmazie. [38]

Afectarea renală în glomerulonefrită se datorează reacţiilor inflamatorii, infiltrării proteinelor şi proceselor imune celulare. Acest mecanism poate fi cauzat de preparatele aurului, interferoni, AIN, litiu, hidralazină, ampicilină, rifampicină, foscarnet şi pamidronat. Răspunsul alergic la medicamente poate provoca nefrită interstiţială ca în cazul alopurinolului, rifampicinei, sulfamidelor, lansoprazolului şi chinolonelor. Unele medicamente, precum ciclosporina, plante medicinale chinezeşti şi AIN, pot provoca nefrită interstiţială cronică. Antibioticele b-lactamice, vancomicina, NIA şi inhibitorii calcineurinei pot dezvolta nefrite interstiţiale acute alergice, mediate de reacţii inflamatorii la nivelul tubilor renali şi interstiţiului. [1]

În figura 3.6 sunt ilustrate procesele patologice, biomarkerii caracteristici şi preparatele nefrotoxice responsabile de acestea.

Segmentul nefronului	Medicamentul nefrotoxic	Biomarkeri
Glomerula	IEC ARA AINS Mitomicina-C Medicamente antiagregante, ciclosporina	Proteinuria, albumina, transferina, imunoglobulina G β2-microglobulina; α1-microglobulina; cistatina C Proteina de legare a retinolului Citokine; interferoni Interleukine, TNF, CSFs, colagenul tip IV
Tubul proximal	Aminoglicozide Amfotericina B Adefovir Cisplatina Foscarnet Substanțele de contrast Cocaina; heroina Metadona Metamfetamina	Proteine urinare cu activitate enzimatică specifică α-GST, N-Acetyl-D-glucozaminidază, proteinuria, albumina, transferina Imunoglobulina G β2-microglobulina; α1-microglobulina; cistatina C Proteina de legare a retinolului Citokine Interferoni, interleukine, TNF, CSFs KIM-1, NGAL Clusterina Osteopontina
Tubul distal	Amfotericina B Litiu, aciclovir, indinavir Sulfamide	NGAL Clusterina Osteopontina

Figura 3.6. Biomarkerii pentru depistarea nefrotoxicității și medicamentele implicate.

A) Filtrarea pasivă este primul proces care poate fi realizat de glomerulă în cazul în care modificările hemodinamice şi/sau microangiopatia trombotică, induse de medicamente nefrotoxice, determină dezvoltarea insuficienţei renale acute.

B) Tubul proximal este ţinta primară a toxicelor, cu dezvoltarea insuficienţei renale acute care duce la pierderea integrităţii şi cumularea biomarkerilor în urină.

C) Ansa Henle, tubul distal şi tubul colector pot fi compromise în insuficienţa renală acută, cu dezvoltarea nefritei interstiţiale şi cumularea biomarkerilor în urină.

Un număr de cercetători au încercat să identifice alte caracteristici clinice și biopsice renale care vor oferi informații de prognostic în ceea ce privește recuperarea funcției renale. Un studiu [29]

TEZA.MD

ª remarcat două faze ale recuperării în AIN: o fază inițială rapidă de îmbunătățire care durează șase până la opt săptămâni, urmată de o fază de îmbunătățire mai lentă față de funcția renală anterioară sau nouă de bază care durează aproximativ un an.

Factorii de prognostic advers în recuperarea NIA includ inflamația difuză (versus parțială) la biopsie; excesul de neutrofile (1 până la 6%); și amploarea sau severitatea fibrozei interstițiale, care s-a observat că se corelează cel mai strâns cu rata de filtrare glomerulară finală.

Indicații și contraindicații pentru biopsia renală în NIA suspectat:

Indicații

- Insuficiență renală acută de la NIA suspectată clinic
- Expunerea la medicamente potențiale ofensatoare
- Simptome tipice de erupție cutanată, febră, artralgii
- Dovezi sugestive privind datele de laborator
- Nicio îmbunătățire după retragerea medicamentului
- Pacientul este de acord cu procedura

Contraindicații

- Diateza sângerării
- Rinichi solitar
- Pacientul nu poate coopera cu procedura percutanată
- Boală renală în stadiul final cu rinichi mici
- Hipertensiune arterială severă necontrolată
- Refuzul pacientului
- Sepsis sau infecție renală parenchimatoasă

Retragerea medicamentelor care sunt susceptibile de a provoca NIA este cel mai semnificativ pas în gestionarea timpurie a NIA suspectat sau dovedit de biopsie.

Dacă pacientul folosește mai multe medicamente cu potențial precipitare, este rezonabil să înlocuiți alte medicamente cu cât mai multe dintre acestea și să retrageți cel mai probabil agent etiologic dintre medicamentele care nu pot fi substituite. Majoritatea pacienților cu NIA se ameliorează spontan după retragerea medicamentelor care au dus la insuficiență renală, iar acești pacienți ar trebui menționați ca având o reacție adversă la aceste medicamente.

Un studiu retrospectiv, realizat între ianuarie 1979 și iunie 1985[20], la 10 pacienți cu nefrită interstițială alergică acută au fost văzuți într-un serviciu de nefrologie clinică la un spital regional mare. Debutul insuficienței renale a fost legat temporar de utilizarea unui medicament: un agent antiinflamator nesteroidian (AIN) (la patru pacienți), cimetidină (la trei), antibiotice (la doi) sau alopurinol (la unul). Debutul insuficienței renale a fost acut la trei pacienți și insidios la

TEZA.MD

șapte. Doi pacienți au prezentat, de asemenea, proteinurie marcată. Caracteristicile clinice, cum ar fi febra, erupția cutanată, hematuria, piuria cu sau fără eozinofilurie și proteinuria ușoară până la marcată au dus la suspiciunea bolii. Diagnosticul a fost confirmat de rezultatele biopsiei renale a celulelor inflamatorii, predominant limfocite, plasmocite și eozinofile. Trei pacienți au necesitat hemodializă; doi dintre ei au primit și steroizi. Terapia cu steroizi a fost, de asemenea, utilizată la doi pacienți cu proteinurie indusă de AIN. Funcția renală s-a îmbunătățit la nouă pacienți cu 35 de zile, dar un pacient a continuat să aibă o deteriorare lentă, dar progresivă a funcției renale.

Nefrita interstițială acută se poate distinge de alte forme de insuficiență renală acută prin absorbția renală puternică de galiu 67, maxim 48 de ore sau mai mult după injectare. Îmbunătățirea funcției renale după întreruperea administrării medicamentului implicat, constatările histopatologice caracteristice ale nefritei interstițiale alergice și prezența eozinofilelor și uneori a IgE în sânge sugerează o reacție de hipersensibilitate. dar un pacient a continuat să aibă o deteriorare lentă, dar progresivă a funcției renale.

Factori de risc pentru tranziția de la nefrită interstițială acută la cronică. Datele despre nefrotoxicitatea inhibitorilor selectivi de ciclooxigenază-2 sunt încă în evoluție. [23]

NIA pot provoca, de asemenea, o nefrită alergică interstițială acută (AIN) și sindromul nefrotic, caracterizat prin patologie histologică în concordanță cu boala cu modificări minime la pacienții cu funcție renală normală anterior. [2]

Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene, penicilinele și sulfonamidele sunt cele mai frecvent raportate. Prezentarea clinică a NIA indus de medicament s-a schimbat în timp și cu utilizarea de noi medicamente. De fapt, triada clasică de febră, erupție cutanată și eozinofilie este mai puțin frecventă. Omeprazolul este un medicament utilizat pe scară largă în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian și a bolii ulcerului peptic. Efectele secundare grave sunt rare la acest medicament, dar, în ciuda siguranței sale, putem observa efecte adverse grave, cum ar fi insuficiența renală acută. [53]

Nefrita interstițială acută poate urma utilizarea aproape tuturor AIN, dar numărul cazurilor raportate este scăzut. Majoritatea acestor pacienți sunt vârstnici și dezvoltă un sindrom nefrotic cu insuficiență renală acută în timp ce iau NIA luni de zile. [30]

Inhibitorii pompei de protoni (IPP) sunt o clasă larg prescrisă de medicamente, iar utilizarea lor la nivel mondial este în creștere. Deși bine tolerat, au existat rapoarte de cazuri și o serie recentă de cazuri care implică aceste medicamente în nefritele interstițiale acute (AIN) și progresia către insuficiență renală acută (ARF). Odată cu utilizarea din ce în ce mai răspândită a acestei clase de medicamente, este probabil ca NIA indusă de IPP să devină mai frecventă. Acum există dovezi care să incrimineze toate IPP-urile disponibile comercial, sugerând că există un efect de

TEZA.MD

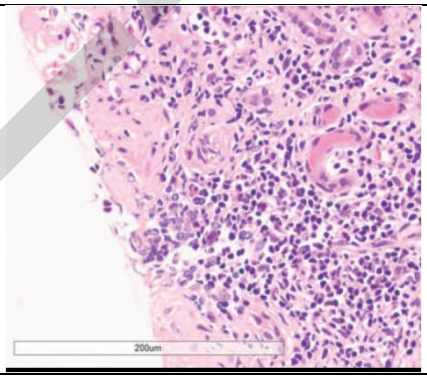
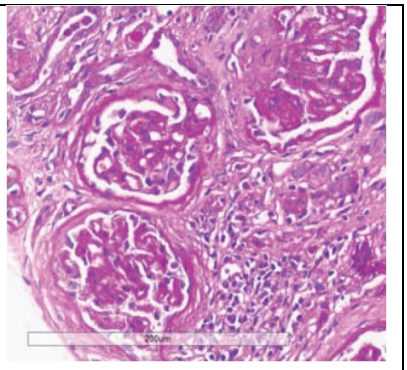
clasă. Nerecunoașterea acestei entități ar putea avea consecințe catastrofale pe termen lung, inclusiv boli renale cronice. Conștientizarea sporită ar putea facilita diagnosticarea și gestionarea mai rapidă a acestei afecțiuni potențial reversibile. [15]

Neutropenia și agranulocitoza sunt evenimente adverse rare asociate cu tratamentul PPI. [42] Prezența reactivității încrucișate între diferiții membri ai grupului nu este clară. [34]

Într-un raport publicat în anul 2010, s-a descries un caz de neutropenie indusă de omeprazol cu recurență ulterioară la tratamentul cu pantoprazol. Un bărbat în vârstă de 60 de ani cu alcoolism cronic și antecedente medicale de tuberculoză pulmonară, hepatită C cronică netratată, boală a arterei periferice, boala pulmonară obstructivă cronică și boala cronică renală stadiul 3 stabilă a fost admisă cu deshidratare și malnutriție. Omeprazol 20 mg / zi și sucralfat 3 g / zi au fost începute pentru gastrită difuză pe endoscopie gastrică. În timp ce numărul de celule sanguine al pacientului se situase în intervalul normal înainte de acest tratament, examenul de rutină de laborator a relevat neutropenie moderată (0,9 x 109 / L) după 9 zile de tratament.

Numărul său de celule sanguine a revenit la intervalul normal după întreruperea omeprazolului și nu au fost observate alte episoade de neutropenie în lunile următoare. Un an mai târziu, esofag-gastroscopia a dezvăluit o hernie hiatală cu o zonă extinsă a esofagului Barrett.

Deoarece leziunile nu s-au ameliorat cu terapia cu ranitidină și sucralfat, pacientul a început să ia 40 mg pantoprazol / zi. Numărul inițial de celule albe din sânge a fost normal, dar neutropenia moderată (0,8 x 109 / L) a fost observată din nou după doar 2 zile de tratament cu pantoprazol. Normalizarea completă și stabilă în continuare a fost obținută în termen de 3 zile de la înlocuirea pantoprazolului cu ranitidină. [19]

		
Figura 3.4. Prurit și erupții cutanate asupra întregului corp (inclusiv membrele) pacientului, cu caracteristici care includ descuamare, papule, macule, vezicule parțial integrate și cruste.	Figura 3.5. Colorarea hematoxilinei și eozinei a specimenelor de biopsie renală care prezintă inflamație cronică tubular-interstițială, atrofie difuză a epiteliului tubular renal, infiltrare limfocitară extinsă a interstițialului renal și ocazional eozinofile (200 ×).	**Figura 3.6.** Interstitial renal care prezintă limfocite și infiltrare de celule mononucleare cu fibroză, modificări vitroase în peretele arteriolelor, grosime crescută a peretelui arterelor mici, hiperplazie intimă, stenoză a lumenului, fără necroză asemănătoare celulozei (200 ×)

Clinicienii ar trebui să rămână în stare de alertă la potențialele complicații care pun viața în pericol atunci când prescriu IPP.

Dacă apare un prejudiciu renal inexplicabil la un pacient care ia un IPP, biopsia renală poate ajuta la identificarea patogeniei și ar putea facilita intervenția în timp util. [22]

Există dovezi că nefrita interstițială rezultă în principal dintr-un răspuns de hipersensibilitate întârziat la AIN, iar sindromul nefrotic rezultă din modificările permeabilității glomerulare mediate de prostaglandine și alți hormoni. Sindromul nefrotic fără nefrită interstițială poate apărea, precum și glomerulopatia imun-complexă, la un subgrup mic de pacienți cărora li se administrează AIN. Pacienții care iau NIA timp de luni sau ani pot dezvolta necroză papilară, nefrită interstițială cronică sau chiar ESRD. Studiile caz-control sugerează că pacienții cu risc sunt bărbați mai în vârstă care suferă de boli cronice de inimă și hipoperfuzie renală. Deficitul circulației medulare și toxicitatea directă datorată unui metabolit al medicamentului par să joace un rol critic în inducerea fibrozei interstițiale, care poate fi facilitată de o producție susținută a unor factori de creștere și citokine.

Mai mult, insuficiența renală cronică poate apărea din cauza unei nefrite cronice interstițiale sau a unei nefropatii analgezice care se caracterizează prin scleroză capilară și necroză papilară pe lângă nefrită interstițială cronică. Spre deosebire de insuficiența renală acută care poate să apară deja după o singură doză de AIN, nefropatia analgezică este o boală cauzată de aportul pe termen lung de analgezice compuse NIA și care afectează predominant vârsta mijlocie și cea înaintată. [29]

3.3. Studii de caz

Studiu de caz: NIA asociată cu sindromul Fanconi.

Prezentăm un caz de nefropatie interstițială acută (AIN) asociată cu sindromul Fanconi, rezolvată după tratamentul precoce cu steroizi.

Un bărbat în vârstă de 49 de ani cu antecedente medicale de pancreatită alcoolică și boli hepatice, hipertrigliceridemie și hipertensiune (HTN) tratat cu gemfibrozil și valsartan timp de peste un an.

În urmă cu două luni, a suferit o reparație a herniei ombilicale. În acel moment, creatinina plasmatică era de 0,79mg / dl și analiza urinei au fost normale. A primit o cefalosporină și 3 săptămâni de analgezie sub formă de metamizol și paracetamol, cu recuperare completă. Două săptămâni mai târziu, metamizolul a fost repornit în doză de 575mg / 8h oral pentru simptome asemănătoare gripei. A dezvoltat slăbiciune progresivă, dureri abdominale și greață. Aportul oral

TEZA.MD

a fost redus și controlul TA a fost înrăutățit, prin urmare dozele de valsartan și metamizol au fost crescute, cu paracetamol suplimentar, după cum este necesar. Starea sa generală s-a înrăutățit, prin urmare a participat la secția de urgență, unde BP era 135/85. Pielea și membranele mucoase erau uscate, era afebril, fără leziuni ale pielii și fără alte descoperiri fizice. Avea o cantitate mare de urină (3.5L / zi), care a fost macroscopic normal. Testele de sânge au arătat o hemoleucogramă completă fără eozinofilie, acidoză metabolică cu acid lactic normal, CK normal, rata de filtrare glomerulară redusă (GFR), hipouricemie și o proteinurie mixtă de 1,4g / 24h. Analiza urinei a evidențiat un pH alcalin, glicozuria cu normoglicemie, microhematurie, izostenenurie și prezența unor jeturi granulare de hialină. [4,5] S-a redus reabsorbția tubulară a fosfatului, potasiului, calciului și acidului uric și a hiperaminoaciduriei generalizate. Ecografia abdominală a arătat rinichi de 146mm cu diferențiere corticomedulară conservată și fără semne de hidronefroză. Nu au existat anomalii ale vezicii urinare sau ale prostatei. Serologia virală și markerii tumorali au fost negativi. Imunologia a fost normală, incluzând complementul, ANA, ANCA, anti-GBM și electroforeza proteinelor și imunoglobulinele. Hormonul paratiroidian intact, 72pg / ml; 25-OH-vitamina D, 6,0ng / ml; ACE, negativ normal Mantoux; și CXR, normal (rezultatele investigației, **Tabelul 3.5**).

Factorii pre-renali au fost corectați, dar fără nicio îmbunătățire a GFR, prin urmare a fost efectuată biopsia renală. Aceasta a arătat 13 glomeruli fără anomalii, edem interstițial, un infiltrat limfoid intens însoțit de neutrofile polimorfonucleare și eozinofile, fără granulom, necroză tubulară acută, artere și arteriole normale și fără depuneri de complement sau imun-complex pe imunofluorescență directă. S-a pus un diagnostic de insuficiență renală acută datorată necrozei tubulare și nefritei interstițiale acute (AIN) secundare metamizolului și sindromului Fanconi. Tratamentul a fost început cu metilprednisolon 250mg / zi timp de 3 zile și apoi a fost trecut la prednison 1mg / kg / zi la o doză reducătoare până când a fost oprită 12 săptămâni mai târziu, după ce GFR s-a recuperat și anomaliile tubulare s-au remediat.

Tabelul 3.5. Rezultatele anchetei.

Valori	**Inițială**	**Nadir**	**12 săptămâni**
Uree (mg / dl)	88		40
FE uree (%)	24	64	35
Creatinină (mg / dl)	4.4		1.14
ClCr (ml / min)	19	15	GFR estimat utilizând MDRD-IDMS> 60
BUN / Cr	9	7	16
pH plasmă	7.25		7.35
Bicarbonat (mEq / l)	15		23
Albumină (g / dl)	2.6	2.4	4.3
Anion gap (mMol / l)	17	15	16
UAG (mEq / l)	+5	+17	-
Calciu (mg / dl)	8.9	8.0	8.7

TEZA.MD

Fosfor (mg / dl)	4.2	5.6	2.7
Acid uric (mg / dl)	3.6	2.1	6.0
Potasiu (mMol / l)	5.8	3.8	4.7
Ca / GFR (mg / dl)		0,24	
TRF (%)	80	54	90
FE AU (%)		33	9
FE K + (%)	23	44	9
FE Na + (%)	2.6	4.8	0,5
PH-ul urinei	6.0	7.0	6.0
Proteinurie	99mg / dl	1.4g / 24h	Joja neg.
Glicozuria	100mg / dl		Joja neg.
Aminoacidurie		Pozitiv, generalizat	Normal

În ultimii ani s-a observat o schimbare a tiparului clinic și a agenților cauzali. [24]

Deși a fost descris anterior[44], nu este comun să se găsească o tubulopatie proximală de tip sindromul Fanconi (FS). [27]

FS se caracterizează printr-un defect de transport generalizat în tubii proximali, ducând la pierderi renale de glucoză, fosfat, calciu, acid uric, aminoacizi, bicarbonați și alți compuși organici. Simptomele cardinale ale sindromului sunt hiperaminoacidurie, glucozurie în fața unui nivel seric normal de glucoză și irosirea fosfatului. Pot fi asociate și alte simptome, cum ar fi defecte în reabsorbția bicarbonatului; acidifiere renală; reabsorbția uratului; concentrația urinară; conservarea potasiului; reabsorbția de sodiu, calciu și proteine cu greutate moleculară mică; și secreția acidului p-aminohippuric. Defectele tubulare renale dobândite care rezultă în FS au fost, de asemenea, descrise în asociere cu mulți agenți exogeni, indiferent dacă sunt administrați sau ingerați accidental. Această revizuire se concentrează pe FS induse de medicamente.

În acest caz, s-au găsit trăsături ale NIA (izotenurie, proteinurie nefrotică, deteriorare rapidă a RFG), împreună cu caracteristici tipice unei tubulopatii proximale (acidoză metabolică, glicozurie cu normoglicemie, hiperfosfaturie, hiperuricosurie și hiperaminoacidurie generalizată). Mecanismul principal a fost toxicitatea tubulară directă mediată de imunitate legată de metamizol. Al doilea mecanism a fost necroza tubulară secundară vasoconstricției renale cauzată de inhibarea prostaglandinelor de către metamizol (inhibarea enzimei COX-3) și gemfibrozol (stimularea receptorului PPAR-α [3, 4] activat de proliferatorul peroxizomului) și de inhibarea de angiotensină II de către valsartan.

Ca și în alte studii, insuficiența renală a apărut între 1 și 3 săptămâni după administrarea medicamentului, a fost nonoligurică, fără eozinofilie, modificări ale pielii sau febră și cu dureri abdominale caracteristice și proteinurie de aproximativ 1ziua g. Absența depunerilor pe DIF și faptul că pacientul a dezvoltat simptome la a doua expunere la medicament ne-a determinat să ne gândim la un mecanism de hipersensibilitate de tip I mediat de IgE.

TEZA.MD

În special, a existat un decalaj anionic crescut (AG), care a fost neașteptat pentru o acidoză tubulară renală proximală. A fost exclus consumul de salicilați, etanol, propilen glicol și etilen glicol, metanol, toluen și alte cauze care ar explica acidoza l - și d- lactică. Nu au existat dovezi de rabdomioliză și nu au existat modificări măsurabile ale concentrațiilor plasmatice de calciu, magneziu sau albumină. Nu am găsit nicio dovadă în literatura medicală că metamizolul, valsartanul sau gemfibrozolul au crescut AG prin producerea de metaboliți intermediari. Este posibil ca consumul de paracetamol, prin producerea metabolitului 5-oxoprolină, să explice constatarea.

De fapt, pacienții îl consumaseră înainte de internare, în timpul internării în spital și după externare. Acumularea acumulată de 5-oxiprolină se găsește la utilizatorii de paracetamol pe termen lung și apare cu niveluri normale de paracetamol din sânge. Circumstanțele predispozante sunt sexul feminin, malnutriția, sarcina, dieta vegetariană, sepsis, insuficiență renală cronică, boli hepatice (în special alcoolice) și utilizarea anumitor antibiotice și anticonvulsivante.

Acțiunea combinată a medicamentelor care afectează sinergic tubul distal (valsartan) și tubul proximal (metamizol și genfibrozil [21]) ar putea crește șansele de afectare renală [3-4].

Acest lucru trebuie luat în considerare la momentul prescrierii concomitente. Merită luată în considerare posibilitatea ca fibratul să fi jucat un rol în dezvoltarea sindromului Fanconi, având în vedere acțiunea sa asupra tubului proximal, deși calendarul prezentării clinice face acest lucru mai puțin probabil.

Studiu de caz: NIA asociată cu sindromul Alport.

Progresele în genetică medicală din ultimele decenii au permis îmbunătățiri în diagnosticul nefropatiilor familiale cu variabilitate fenotipică largă, care până acum erau denumite nefropatii nespecifice.

În general, aceste nefropatii se pot manifesta ca boală glomerulară (sediment activ de urină cu proteinurie și / sau hematurie) sau ca nefropatie interstițială (hiperuricemie cu sau fără gută, sediment urinar inactiv sau abia activ, și adesea cu simptome de poliurie și polidipsie). Cu toate acestea, variabilitatea ridicată în cadrul familiilor face adesea diagnosticul dificil.

Boala renală interstițială autosomal dominantă se caracterizează printr-o progresie lentă a bolii renale cronice la pacienții cu sediment urinar bland și fără proteinurie sau cu un nivel scăzut de proteinurie.

Există cel puțin trei subtipuri. Pacienții cu mutații ale genei UMOD care codifică uromodulina suferă de gută precoce, pe lângă insuficiența renală cronică. Diagnosticul poate fi realizat prin analiza genetică a genei UMOD. Pacienții cu mutații ale genei REN care codifică renina suferă de anemie în copilărie, hiperuricemie, hiperkaliemie ușoară și boală renală

TEZA.MD

progresivă. Analiza genetică a genei REN poate fi efectuată pentru a diagnostica persoanele afectate. Există o a treia formă de boală renală interstițială moștenită pentru care cauza nu a fost găsită. Aceste persoane suferă de boli renale cronice, fără alte semne clinice identificate. Legătura cu cromozomul 1 a fost identificată într-un număr dintre aceste familii. [5-6]

Diagnosticul adecvat este valoros nu numai pentru persoana afectată, ci și pentru întreaga familie și poate facilita tratamentul, transplantul și eforturile de cercetare.

Sindromul Alport clasic este o boală rară legată de X la bărbați (85%) care prezintă precoce hematurie, disfuncții oculare și defecte auditive. Proteinuria și insuficiența renală sunt mai puțin frecvente în stadiile incipiente.

Raportăm cazul unei femei tinere cu proteinurie de gamă nefrotică, hematurie microscopică și insuficiență renală. O observație atentă a celulelor abundente de spumă interstițială cu modificări suspecte ale membranei bazale glomerulare la biopsia renală a sugerat posibilitatea sindromului Alport. Pacienta nu a avut parte de analiza genetică, însă pe linia paternă sindromul Alport a fost certificat. Analiza genealogică a arătat că moștenirea specifică s-ar putea datora izodisomiei uniparentale a genelor paterne.

O femeie în vârstă de 26 de ani, născută dintr-o căsătorie consanguină de gradul trei, a prezentat plângeri legate de edem generalizat și urină spumoasă de două săptămâni.

Nu a avut febră, dureri articulare, urină colorată, ulcere orale, erupții cutanate. A fost căsătorită de cinci ani, și a conceput 2 copii. Nu au existat antecedente de episoade similare, disurie, hematurie, însă a existat antecedente familiale de boli de rinichi.

Tensiunea arterială a fost normală (130/80 mm Hg), iar examinarea generală a relevat umflarea feței.

Analiza urinei a arătat 4+ proteinurie, 5-10 celule roșii din sânge.

Raportul creatininei proteinei din urină (PCR) a fost de 6,2, iar proteina de urină de 24 de ore a fost de 4226 mg.

Creatinina serică a fost crescută (2,1);

Albumina serică a fost scăzută (2,9);

Colesterol (226),

ANA, HBsAg, HIV, și serologiile VHC au fost negative.

O ultrasunogramă a arătat rinichi de dimensiuni normali și astfel a fost efectuată o biopsie renală.

Microscopia cu lumină a arătat șase glomeruli, dintre care doi erau sclerotici la nivel global.

TEZA.MD

Alți doi glomeruli au arătat scleroză segmentară cu aderențe la capsula Bowmans în regiunea perihilară, creștere ușoară a celularității mezangiale și matrice cu fibroză interstițială și atrofie tubulară (IFTA) în 30% -40% din câmp, stabilind diagnosticul de segment focal glomerulosclerozа (FSGS) - variantă perihilară cu IFTA moderat.

Patologul a făcut o observație atentă a numeroaselor grupuri de celule de spumă din interstitiu și a sugerat excluderea sindromului Alport.**[Figura 3.6]**.

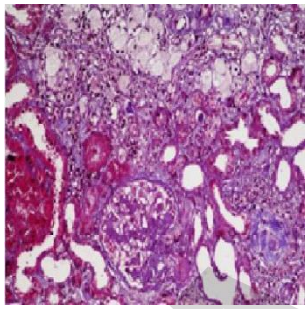


Figura 3.6. Pata tricromă Massons a cazului index care prezintă celule abundente de spumă în interstițiu.

Evaluarea oftalmologică a pacientului a relevat lenticonul anterior al ambilor ochi **[Figura 3.7.]** și **[Figura 3.8]**.

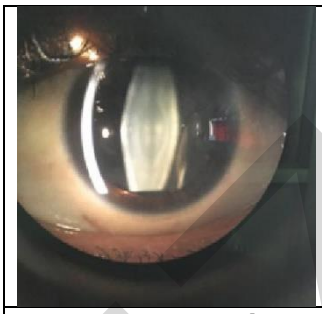
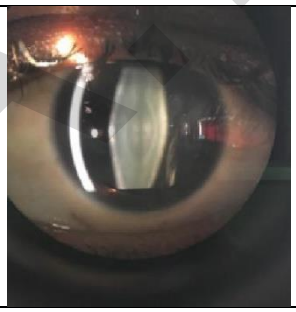
	

Figura 3.7: Lenticonul anterior al ochiului drept (caz index).	Figura 3.8: Lenticonul anterior al ochiului stâng (caz index).

Petele au fost absente și nu a existat nicio pierdere de auz senzorială prin audio-gram în ton pur și audiometrie de răspuns evocată de trunchiul cerebral (BERA).

Părinții, frații și alte rude ale pacientei au fost evaluați pozitiv pentru caracteristicile sindromului Alport (7 verișori de gradul I și gradul II au fost diagnosticați cu insuficiență renașă urmând hemodializa). Unul dintre frați nu a prezentat plângeri de hematurie sau edem, deși bunelul pacientei a decedat de insuficiență renală. Examenul său ocular a relevat un lenticon anterior anterior unilateral și o retină pătată. Microscopia cu lumină nu a arătat celule de spumă, dar microscopia electronică a relevat o modificare ușoară a membranei glomerulare bazale (GBM) **[Figura 3.9.]** și **[Figura 3.10.]**.

TEZA MD

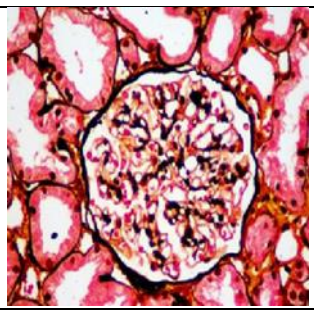
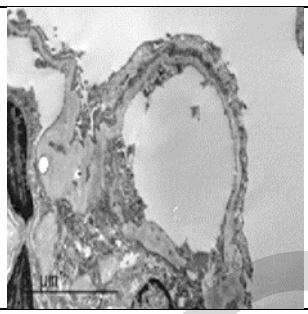
	

Figura 3.9: Biopsia renală a tatălui cazului index. Microscopie cu lumină normală.	Figura 3.10: Microscopia electronică a tatălui indicelui arată o modificare ușoară a membranei bazale glomerulare.

Prin urmaree s-a pus problema unei mutații moștenite și având în vedere că pacientul nostru index este o femeie cu caracteristici ale sindromului Alport, a fost suspectată o formă de boală moștenită auto-somal. La o analiză genetică a pacientului index (deoarece nu a fost dispusă pentru o biopsie renală repetată și un examen microscopic electronic) s-a descoperit că aceasta poartă mutația homozigotă COL4A4 (intron 10) pe cromozomul 2, făcând diagnosticul final autosomal recesiv (AR) Sindrom Alport cu FSGS secundar, sindrom nefrotic și insuficiență renală. Pacientului și membrilor familiei sale i s-au oferit consiliere genetică.

Sindromul Alports, identificat pentru prima dată de Dr. Cecil A. Alport în 1927, este o nefrită ereditară datorată anomaliilor colagenului de tip IV, o componentă cheie a membranei bazale glomerulare. [5-6]

În ceea ce privește managementul, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor de angiotensină II sunt piatra de temelie a reducerii proteinuriei, deoarece nu există un tratament specific pentru sindromul Alports.

Deși analiza genetică nu a fost efectuată la părinți, consanguinitatea părinților și prezența lenticonului anterior unilateral la tată afectat și la mama neafectată sugerează prezența mutației COL4A4 la tată și al doilea mutant furnizat de mozaicismul gonadal matern sau un caz de izodisomie uniparentală din tată singur.

TEZA.MD

CONCLUZII

Nefrita interstițială este o inflamație acută sau cronică nesupurativă a stromei și a tubulilor rinichilor, cauzată de un răspuns imun hiperergic.

Se manifestă ca dureri de spate, tulburări de diureză (oligoanurie, poliurie), sindrom de intoxicație. Este diagnosticat cu ajutorul analizelor generale și biochimice ale urinei, sângelui, ultrasunetelor rinichilor, determinării β2-microglobulinei, examinării histologice a unui specimen de biopsie.

Regimul de tratament combină detoxifierea în caz de otrăvire, terapia etiopatogenetică a bolii subiacente cu numirea imunosupresoarelor, antihistaminice, anticoagulante, agenți antiplachete. În cazurile severe, sunt necesare RRT și transplant de rinichi.

În absența unei terapii adecvate, nefritele interstițiale acute devin adesea cronice. Modificările interstitiului renal în timp duc la scăderea numărului de nefroni funcționali. Consecința acestui fapt este dezvoltarea insuficienței renale cronice, dezactivarea pacientului și necesitatea terapiei de substituție.

Procesul inflamator poate provoca activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, stimulează sinteza crescută a substanțelor vasoconstrictoare, care se manifestă prin hipertensiune arterială persistentă refractară la terapia medicamentoasă. Încălcarea sintezei eritropoietinelor în nefritele interstițiale cronice devine cauza anemiei severe.

Numărul anual al pacienților cu IRA în Republica Moldova este mereu în creștere, cu predominarea formelor grave ce necesită spitalizare în secțiile de terapie intensivă. Aceasta a contribuit la majorarea letalității de la 22,9% în perioada anilor 1979-2000, până la 38,6% în perioada anilor 2001-2018.

O serie de factori sociali, economici, medicali au contribuit evolutiv la modificarea formelor etiopatogenetice ale IRA: micșorarea formelor prerenale, de la 48,7 la 30,9%, și majorarea celor renale, de la 45,7 la 51,2%, și postrenale, de la 5,6 la 17,9%.

În conformitate cu recomandările de specialitate, la etapa contemporană în tratamentul IRA sunt utilizate pe larg metodele intermitente și continue de epurație extrarenală. În caz de asociere a IRA și sepsisului, tratamentul necesită a fi suplinit cu metode de hemocorecție moleculară.

Nefrita interstițială acută indusă de medicamente este o cauză rară, potențial corectabilă, a insuficienței renale acute.

Recunoașterea timpurie și terapia adecvată sunt esențiale pentru gestionarea acesteia.

Mai multe medicamente au fost asociate cu dezvoltarea AIN, inclusiv antibiotice și agenți antiinflamatori nesteroidieni, toate cu mecanisme caracteristice de toxicitate.

TEZA.MD

BIBLIOGRAFIE

1. Al-Naimi MS, Rasheed HA, Hussien NR et al. Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. J Adv Pharm Technol Res. 2019 Jul-Sep;10(3):95-99.
2. Alper AB Jr, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. Am J Kidney Dis. 2002 Nov;40(5):1086-90. doi: 10.1053/ajkd.2002.36349. PMID: 12407655.
3. Angeles C, Lane BP, Miller F, Nord EP. Fenofibrate-associated reversible acute allograft dysfunction in 3 renal transplant recipients: biopsy evidence of tubular toxicity. Am J Kidney Dis. 2004 Sep;44(3):543-50. PMID: 15332227.
4. Angeles C, Lane BP, Miller F, Nord EP. Fenofibrate-associated reversible acute allograft dysfunction in 3 renal transplant recipients: biopsy evidence of tubular toxicity. Am J Kidney Dis. 2004 Sep;44(3):543-50. PMID: 15332227.
5. Bleyer AJ, Hart PS, Kmoch S. Hereditary interstitial kidney disease. Semin Nephrol. 2010 Jul;30(4):366-73. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.06.003. PMID: 20807609; PMCID: PMC4264385.
6. Bleyer AJ, Hart PS, Kmoch S. Hereditary interstitial kidney disease. Semin Nephrol. 2010 Jul;30(4):366-73. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.06.003. PMID: 20807609; PMCID: PMC4264385.
7. Caravaca-Fontán F, Fernández-Juárez G, Praga M. Acute kidney injury in interstitial nephritis. Curr Opin Crit Care. 2019 Dec;25(6):558-564. doi: 10.1097/MCC.0000000000000654. PMID: 31503026.
8. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. Kidney Int. 2009 Jun;75(11):1145-1152. doi: 10.1038/ki.2009.86. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19340094.
9. Ciuntu Angela,1 Gavriluța Valeriu,3 Postolachi S.,3 Gruzinschi A.,1 Bernic Jana1,2, PROGRESAREA LEZIUNII RENALE ACUTE SPRE BOALĂ RENALĂ CRONICĂ (CAZ CLINIC), https://artamedica.md/old_issues/ArtaMedica_70.pdf
10. CORNEA, Natalia. Unele modificări ale hemogramei la pacienţii uremici cu diferite regimuri de tratament. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2011, nr. 3(31), pp. 249-253. ISSN 1857-0011.

TEZA.MD

11. Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. BMC Nephrol. 2018 Nov 3;19(1):305. doi: 10.1186/s12882-018-1101-4. PMID: 30390660; PMCID: PMC6215627.

12. Finnigan NA, Bashir K. Allergic Interstitial Nephritis. 2021 Jan 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29493948.

13. Gabutti L, Gugger M, Marti HP. Eingeschränkte Nierenfunktion bei Lithium-Therapie [Impaired kidney function in lithium therapy]. Ther Umsch. 1998 Sep;55(9):562-4. German. PMID: 9789472.

14. GAIBU, Sergiu; TĂNASE, Adrian; CORNEA, Natalia; VISTERNICEANU, Dorian; CEPOIDA, Petru; EVDOCHIMOVA, Larisa; POSTOLACHI, Lilia; CODREANU, Igor; CALESTRU, Liliana. Evoluţia tratamentului insuficienţei renale cronice terminale în centrul de dializă al IMSP SCR. In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. 2011, nr. 3(31), pp. 107-110. ISSN 1857-0011.

15. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 May;4(5):597-604. doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.004. PMID: 16630752.

16. Girardi A, Raschi E, Galletti S et al. Drug-Induced Renal Damage in Preterm Neonates: State of the Art and Methods for Early Detection. Drug Saf. 2015,38, 535–551.

17. Gluhovschi G, Margineanu F, Velciov S, Gluhovschi C, Bob F, Petrica L, Bozdog G, Trandafirescu V, Modalca M. Fifty years of Balkan endemic nephropathy in Romania: some aspects of the endemic focus in the Mehedinti county. Clin Nephrol. 2011 Jan;75(1):34-48. PMID: 21176749.

18. Gluhovschi G, Modalca M, Mărgineanu F, Velciov S, Gluhovschi C, Bob F, Petrica L, Bozdog G, Trandafirescu V, Gădălean F. Epidemiological data regarding Balkan endemic nephropathy in relationship with the Pliocene coal etiological hypothesis. Rom J Intern Med. 2011;49(1):11-24. PMID: 22026248.

19. Gouraud A, Vochelle V, Descotes J, Vial T. Proton pump inhibitor-induced neutropenia: possible cross-reactivity between omeprazole and pantoprazole. Clin Drug Investig. 2010;30(8):559-63. doi: 10.2165/11537230-000000000-00000. PMID: 20586518.

20. Handa SP. Drug-induced acute interstitial nephritis: report of 10 cases. CMAJ. 1986 Dec 1;135(11):1278-81. PMID: 3779558; PMCID: PMC1491384.

21. Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. Ren Fail. 2011;33(5):544-7. doi: 10.3109/0886022X.2011.569107. Epub 2011 Mar 29. PMID: 21446784.

TEZA.MD

22. He Q, Ying G, Fei X, Zha C, Chen Z, Bao Y, Long J, Wang Z, He X, Xia M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and severe renal injury induced by proton pump inhibitor therapy: A case report. Medicine (Baltimore). 2020 Oct 16;99(42):e22509. doi: 10.1097/MD.0000000000022509. PMID: 33080685; PMCID: PMC7572029.

23. Henao J, Hisamuddin I, Nzerue CM, Vasandani G, Hewan-Lowe K. Celecoxib-induced acute interstitial nephritis. Am J Kidney Dis. 2002 Jun;39(6):1313-7. doi: 10.1053/ajkd.2002.33412. PMID: 12046048.

24. Hogan MC, Masyuk TV, Page L, Holmes DR 3rd, Li X, Bergstralh EJ, Irazabal MV, Kim B, King BF, Glockner JF, Larusso NF, Torres VE. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. Nephrol Dial Transplant. 2012 Sep;27(9):3532-9. doi: 10.1093/ndt/gfs152. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22773240; PMCID: PMC3433774.

25. Hosohata K, Inada A, Oyama S, Furushima D, Yamada H, Iwanaga K. Surveillance of drugs that most frequently induce acute kidney injury: A pharmacovigilance approach. J Clin Pharm Ther. 2019 Feb;44(1):49-53. doi: 10.1111/jcpt.12748. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30014591.

26. Insuficiența Renală Acută. Protocol Clinic Național. Chișinău, 2008.

27. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. Am J Kidney Dis. 2003 Feb;41(2):292-309. doi: 10.1053/ajkd.2003.50037. PMID: 12552490.

28. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. Epub 2013 May 31. Erratum in: Lancet. 2013 Jul 20;382(9888):208. PMID: 23727169.

29. Jochum E, Janssen U. Chronisch-interstitielle Nephritis bei einem 18-Jährigen durch Einnahme eines Mischanalgetikums [Chronic interstitial nephritis in an 18-year-old due to intake of a compound analgesic]. Med Klin (Munich). 2006 Oct 15;101(10):830-4. German. doi: 10.1007/s00063-006-1111-z. PMID: 17039326.

30. Kleinknecht D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Semin Nephrol. 1995 May;15(3):228-35. PMID: 7631049.

31. Kleinknecht D. Les néphrites interstitielles aiguës par hypersensibilité médicamenteuse. Controverses actuelles [Acute interstitial nephritis caused by drug hypersensitivity. Current controversies]. Ann Med Interne (Paris). 1988;139(2):100-2. French. PMID: 3293497.

TEZA.MD

32. Le Roy V, Delmas Y, Verdoux H. Complications rénales chroniques induites par le lithium: revue de la littérature [Chronic renal complications induced by lithium]. Encephale. 2009 Dec;35(6):605-10. French. doi: 10.1016/j.encep.2008.12.007. PMID: 20004292.

33. Lionaki S, Liapis G, Boletis JN. Pathogenesis and Management of Acute Kidney Injury in Patients with Nephrotic Syndrome Due to Primary Glomerulopathies. Medicina (Kaunas). 2019 Jul 11;55(7):365. doi: 10.3390/medicina55070365. PMID: 31336742; PMCID: PMC6681356.

34. Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, González I, Blasco A, Escudero R, Venturini M, Alarcón E. Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(1):57-60. PMID: 19274931.

35. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. J Hum Hypertens. 2014 Feb;28(2):74-9. doi: 10.1038/jhh.2013.55. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23803592.

36. Mishra NN, Riedl C, Shah S, Pathak N. Intravesical tacrolimus in treatment of intractable interstitial cystitis/bladder pain syndrome - A pilot study. Int J Urol. 2019 Jun;26 Suppl 1:68-72. doi: 10.1111/iju.13978. PMID: 31144739.

37. Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):2046-2049. doi: 10.2215/CJN.07630717. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28893923; PMCID: PMC5718279.

38. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. Am J Kidney Dis. 2014 Oct;64(4):558-66. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.027. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24927897.

39. Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. Adv Chronic Kidney Dis. 2017 Mar;24(2):72-79. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.016. PMID: 28284382.

40. Niscola P, Scaramucci L, Vischini G, Giovannini M, Ferrannini M, Massa P, Tatangelo P, Galletti M, Palumbo R. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. Curr Drug Targets. 2010 Jun;11(6):752-8. doi: 10.2174/138945010791170879. PMID: 20041843.

41. Oyama S, Hosohata K, Inada A, Niinomi I, Mori Y, Yamaguchi Y, Uchida M, Iwanaga K. Drug-induced tubulointerstitial nephritis in a retrospective study using spontaneous reporting system database. Ther Clin Risk Manag. 2018 Sep 5;14:1599-1604. doi: 10.2147/TCRM.S168696. PMID: 30233195; PMCID: PMC6130309.

42. Pérez-Ezquerra PR, Morillas LS, Martínez JJ, Fernández GD, Gomez-Tembleque Mdel P, Alvarez AS, Sanz ML. Anaphylaxis to omeprazole. Cross-reactivity with the other proton pump inhibitors. Allergol Immunopathol (Madr). 2011 Jan-Feb;39(1):54. doi: 10.1016/j.aller.2010.03.009. Epub 2010 Aug 3. PMID: 20678852.

TEZA MD

43. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int. 2010 Jun;77(11):956-61. doi: 10.1038/ki.2010.89. Epub 2010 Mar 24. PMID: 20336051.

44. Redondo-Pachon MD, Enriquez R, Sirvent AE, Millan I, Romero A, Amorós F. Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014 Jan;25(1):121-5. doi: 10.4103/1319-2442.124524. PMID: 24434395.

45. Rybakowski J, Drogowska J, Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, Czekalski S. Wpływ długotrwałego podawania litu na czynność nerek [The effect of long-term lithium treatment on kidney function]. Psychiatr Pol. 2012 Jul-Aug;46(4):627-36. Polish. PMID: 23214164.

46. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. Rev. Assoc. Med. Bras. 2020; 66(l.), 82-90.

47. Shahrbaf FG, Assadi F. Drug-induced renal disorders. J. Renal Inj Prev. 2015; 4(3): 57–60.

48. Simeoni M, Borrelli S, Garofalo C, Fuiano G, Esposito C, Comi A, Provenzano M. Atherosclerotic-nephropathy: an updated narrative review. J Nephrol. 2021 Feb;34(1):125-136. doi: 10.1007/s40620-020-00733-0. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32270411.

49. Tănase A., Cepoida P., Insuficiența Renală. Chișinău, 2009, 380 p

50. Tănase A., sub redacţie, Urologie şi Nefrologie Chirurgicală, Chişinău, 2005, 354p., https://library.usmf.md/sites/default/files/2020-06/Tanase%20A.%20Insuficienta%20renala%202009_Optimized.pdf

51. Tănase Adrian, Cuiban Elena, Gaibu Sergiu, Iacob Sergiu Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, USMF ”N.Testemițanu”; Secția de hemodializă și transplant renal, IMSP Spitalul Clinic Republican ”T.Moșneaga”, https://artamedica.md/old_issues/ArtaMedica_70.pdf

52. TĂNASE, Adrian; CEPOIDA, Petru; GAIBU, Sergiu; POSTOLACHI, Lilia; EVDOCHIMOVA, Larisa; CORNEA, Natalia; SALI, Vera. Eficienţa terapiei cu repretină la pacienţii cu insuficienţă renală cronică terminală, trataţi prin hemodializă programată. In: *Arta Medica.* 2011, nr. 1(44), pp. 63-67. ISSN 1810-1852.

53. Torregrosa E, Rovira RE, Calvo C, Hernández-Jaras J, Maduell F, García H. Nefritis intersticial aguda por omeprazol [Acute interstitial nephritis associated with omeprazole therapy]. Nefrologia. 2004;24 Suppl 3:61-3. Spanish. PMID: 15219071.

54. VISTERNICEANU, Dorian; TĂNASE, Adrian; CEPOIDA, Petru; CORNEA, Natalia; GAIBU, Sergiu; EVDOCHIMOVA, Larisa. Evaluarea insuficienţei renale acute în ultimii 31 de ani. In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. 2011, nr. 3(31), pp. 105-107. ISSN 1857-0011.

TEZA MD

55. Voice TC, McElmurry SP, Long DT, Dimitrov P, Ganev VS, Peptropoulos EA. Evaluation of the hypothesis that Balkan endemic nephropathy is caused by drinking water exposure to contaminants leaching from Pliocene coal deposits. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2006 Nov;16(6):515-24. doi: 10.1038/sj.jes.7500489. Epub 2006 May 3. PMID: 16670710.

56. Weber EJ, Himmelfarb J, Kelly EJ. Concise Review: Current and Emerging Biomarkers of Nephrotoxicity. Curr Opin Toxicol. 2017 Jun; 4: 16–21.

57. Wright JR, Duggal A, Thomas R, Reeve R, Roberts IS, Kalra PA. Clinicopathological correlation in biopsy-proven atherosclerotic nephropathy: implications for renal functional outcome in atherosclerotic renovascular disease. Nephrol Dial Transplant. 2001 Apr;16(4):765-70. doi: 10.1093/ndt/16.4.765. PMID: 11274271.

58. Zaidan M, Lescure FX, Brochériou I, Dettwiler S, Guiard-Schmid JB, Pacanowski J, Rondeau E, Pialoux G, Girard PM, Ronco P, Plaisier E. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Jun;8(6):930-8. doi: 10.2215/CJN.10051012. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23430209; PMCID: PMC3675854.

59. Лисовая НА, Носкин ЛА, Эмануэль ВЛ, и др. Дифференциация механизмов камнеобразования на основе комплексного изучения субфракционного состава, осмолярности и кристализацией солей мочи у детей с различной патологии почек. Вестник нефрологии. 2001;1:18-22

60. Переверзев АС, Мозжаков ПВ. Современные воззрения об этиологии и патогенезе мочекаменной болезни. Мочекаменная болезнь: Материалы научных трудов VII Международного Конгресса. Харьков, 1999;22-41.

TEZA.MD

ANEXE

Anexa 1 Criterii pentru diagnosticarea bolii renale cronice (ERC) conform KDIGO 2012	
Criteriu	**cometariu**
durata> 3 luni	criteriul este necesar pentru stabilirea diagnosticului de BCR
GFR <60 ml / min / 1,73 m^2 (categoriile G3a - G5)	estimare (eGFR [ml / min / 1,73 m^2]) folosind formule bazate pe concentrația de creatinină (S_{kreat}): 1) **Formula CKD-EPI** - femeie caucaziană: $eGFR = 144 \times [S_{kreat} / 0,7]^{a} \times 0,993^{vârstă}$ $a = -_{0,329}$ pentru $S_{kreat} \leq 0,7$ mg / dL sau a = - 1,209 pentru $S_{kreat} >$ 0,7 mg / dL - bărbat caucazian: $eGFR = 141 \times [S_{kreat} / 0,9]^{a} \times 0,993^{vârstă}$ a = - 0,411 pentru $S_{kreat \leq}$ 0,9 mg / dl sau a = - 1,209 pentru $S_{kreat} >$ 0,9 mg / dl **2) formula MDRD prescurtată** $eGFR = 186 \times [S_{kreat}]^{-1,154} \times [vârstă]^{-0,203} \times$ [0,742 pentru femei] × [1,21 pentru negri]
albuminurie	- pierderea de urină ≥30 mg / zi. sau un indice de albumină / creatinină ≥30 mg / g - categorii de albuminurie
modificări ale sedimentului de urină	- microhematurie izolată cu eritrocite modificate - eritrocite, leucocite, grăsimi, piese granulare sau celule epiteliale
afectarea funcției tubulare renale	acidoză tubulară renală, diabet insipid renal, pierderea rinichiului de potasiu sau magneziu, sindrom Fanconi, cistinurie, proteinurie cu excepția albuminuriei
anomalii structurale detectate prin studii imagistice	boală renală polichistică [a], displazie renală, hidronefroză ca urmare a obstrucției scurgerii urinei, cicatrizarea cortexului renal din cauza atacurilor de cord, pielonefrita sau refluxului vezicoureteral, tumori renale sau boli infiltrative, stenoza arterei renale, rinichi mici cu ecogenitate crescută ecografie multe boli parenchimatoase)
modificări histopatologice cunoscute (biopsie renală) sau suspiciune rezonabilă a acestora	- glomerulopatii (GN, diabet zaharat, boli autoimune, amiloidoză, infecție sistemică, medicamente, neoplasme) - boli vasculare (ateroscleroză, hipertensiune arterială, anemie, vasculită, microangiopatie trombotică, embolie a colesterolului) - boli tubulointerstiționale (ITU, nefrolitiază, obstrucție a tractului urinar, sarcoidoză, toxicitate medicamentoasă, toxine de mediu) - boli însoțite de boli chistice, precum și boli congenitale (boala Alport, boala Fabry)
afecțiune după transplant de rinichi	în majoritatea cazurilor, biopsia rinichiului transplantat relevă modificări patologice, chiar dacă RFG> 60 ml / min / 1,73 m^2 și nu există albuminurie

TEZA MD

Anexa 2 . Categorii GFR de boli cronice ale rinichilor (CKD) de KDIGO 2012		
Categoria SKF	**SCF**	**Numele descriptiv**
G1	≥90	GFR normal sau crescut
G2	60–89	ușoară scădere a GFR
G3a	45–59	scăderea GFR între neglijabilă și moderată
G3b	30–44	scăderea GFR între moderată și severă
G4	15–29	scăderea severă a GFR
G5	<15	insuficiență renală în stadiul final
GFR - rata de filtrare glomerulară (ml / min / 1,73 m^2)		

TEZA.MD

Anexa 3. Categorii de albuminurie în bolile renale cronice (ERC) conform KDIGO 2012		
Categorie	**Pierderea zilnică în urină (mg / 24 ore)**	**Indice de albumină / creatinină (mg / g)**
A1	<30	<30
A2	30–300	30–300
A3	> 300	> 300

Insuficiența renală cronică (CRF) se referă la etapele G3-G5 ale CKD; Stadiul G5 este **boala renală în stadiul final** (ESRD) sau **uremia.**

TEZA.MD