

TÜBÜLO-İNTERSİTİSYEL HASTALIKLAR

Yrd. Doç. Dr. Saba KİREMITÇİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji ABD

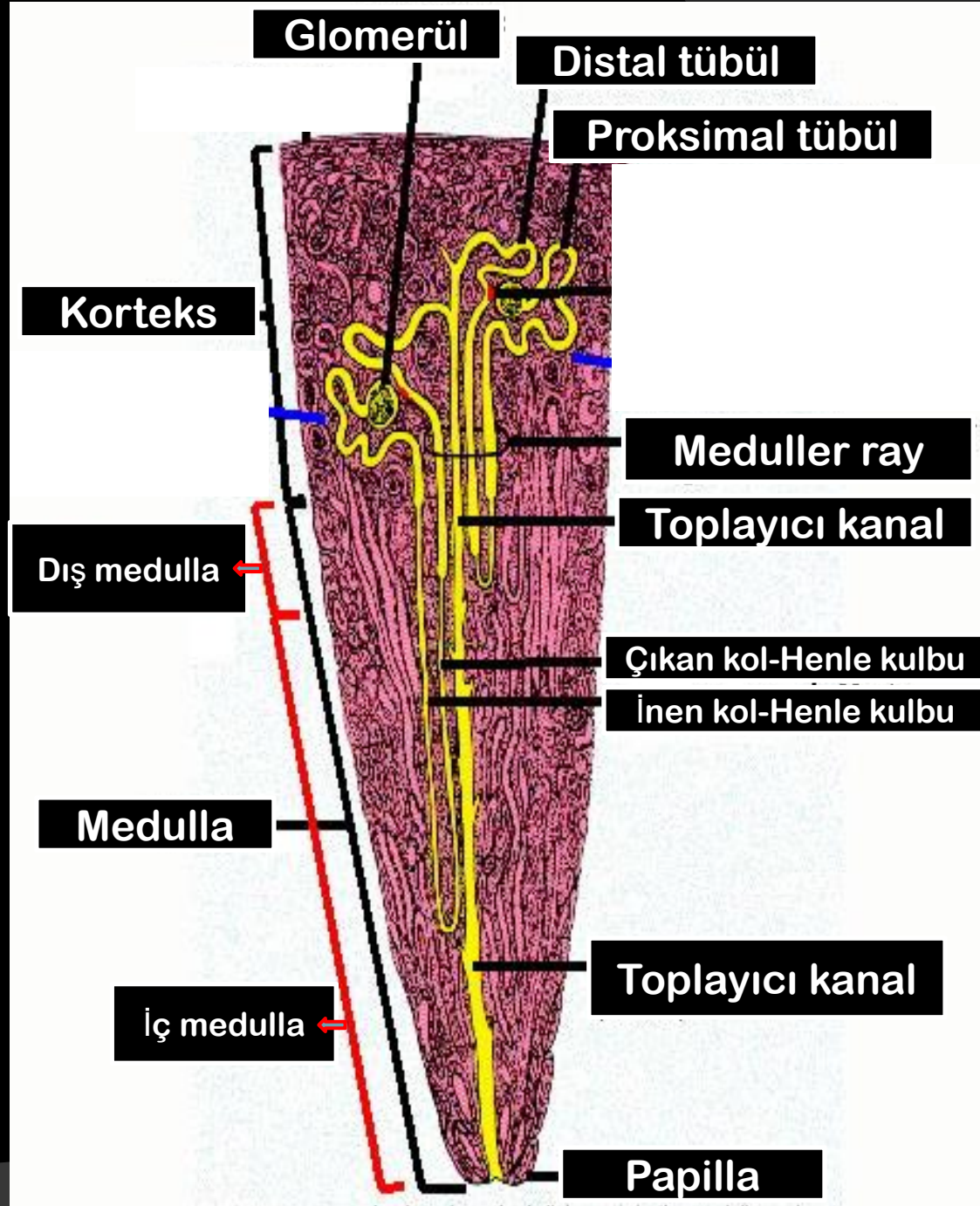
Renal Histoloji

Tübüler organizasyon

Renal tübül

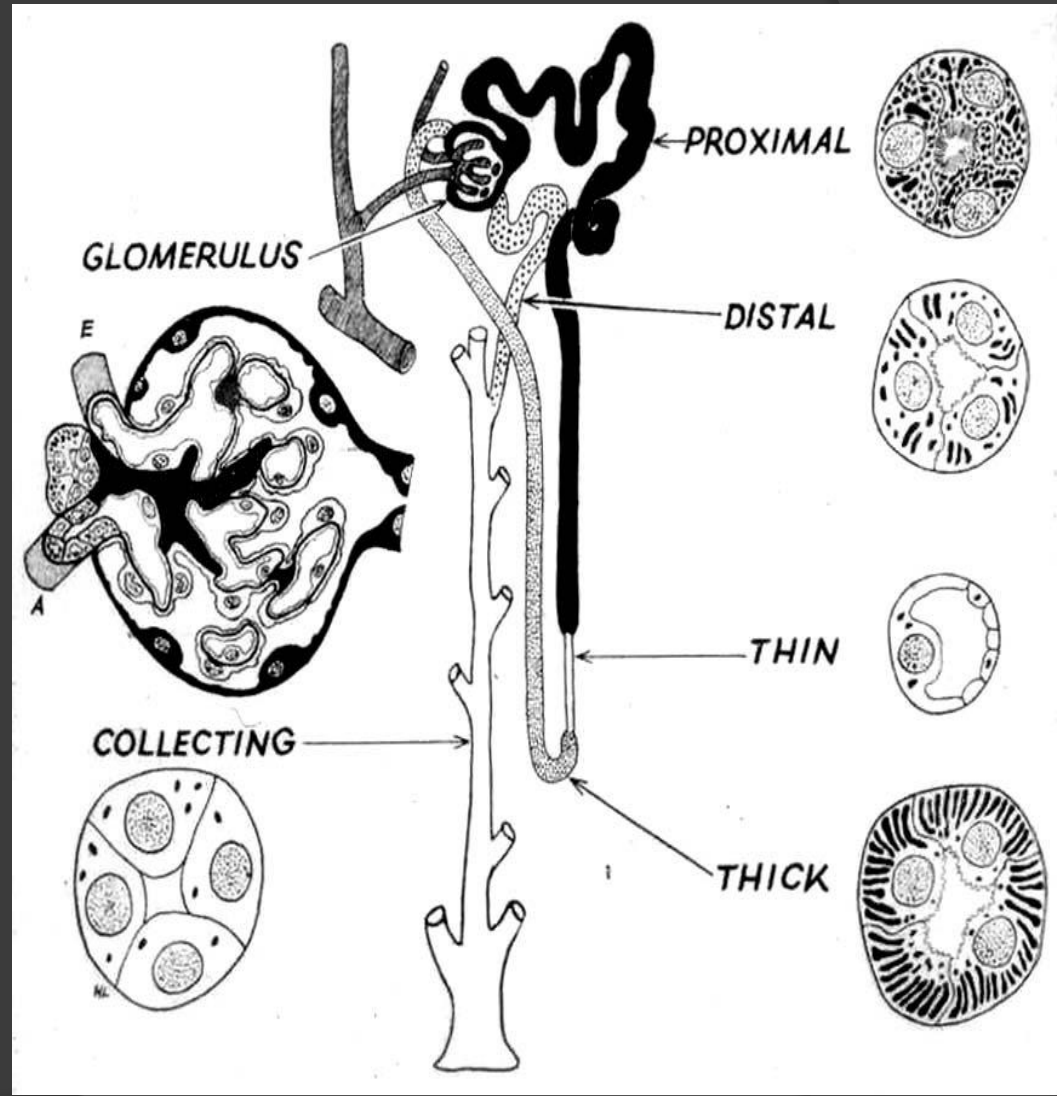
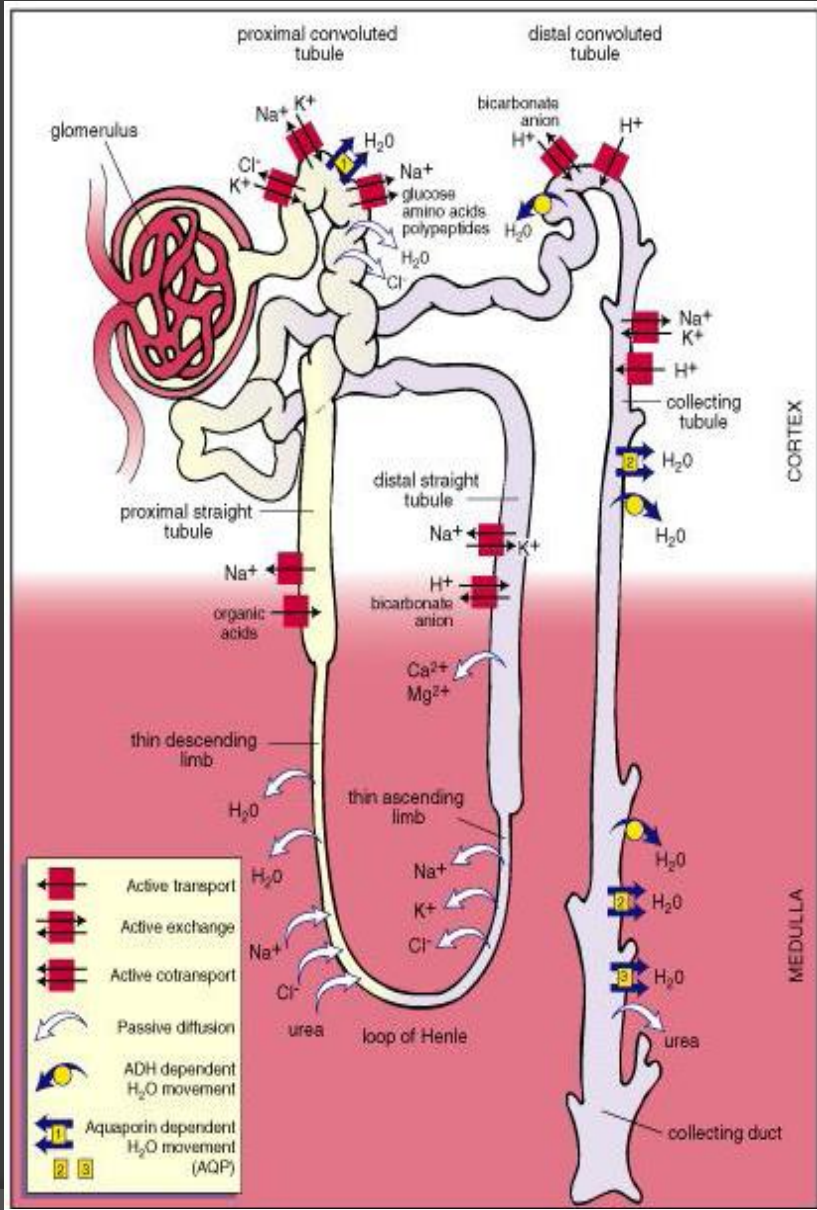


- Nefronun tübüler komponentleri ve bütün toplayıcı kanal sistemini içerir.
- Yapısal ve fonksiyonel olarak heterojen yapıdadır.

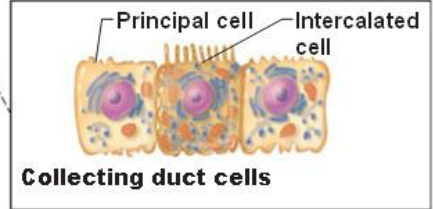
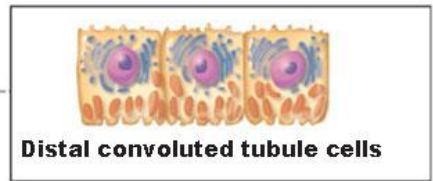
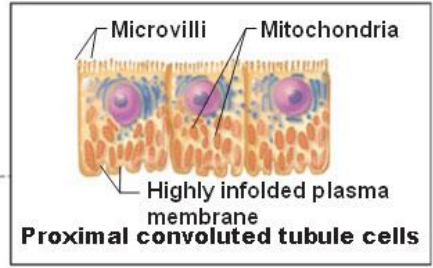
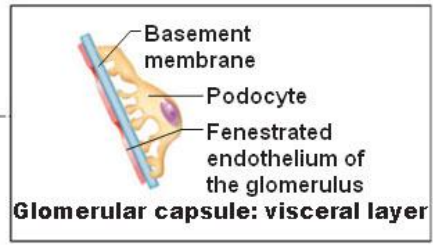
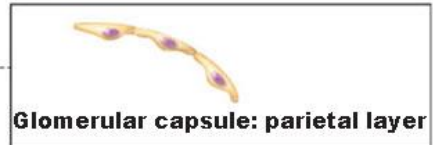
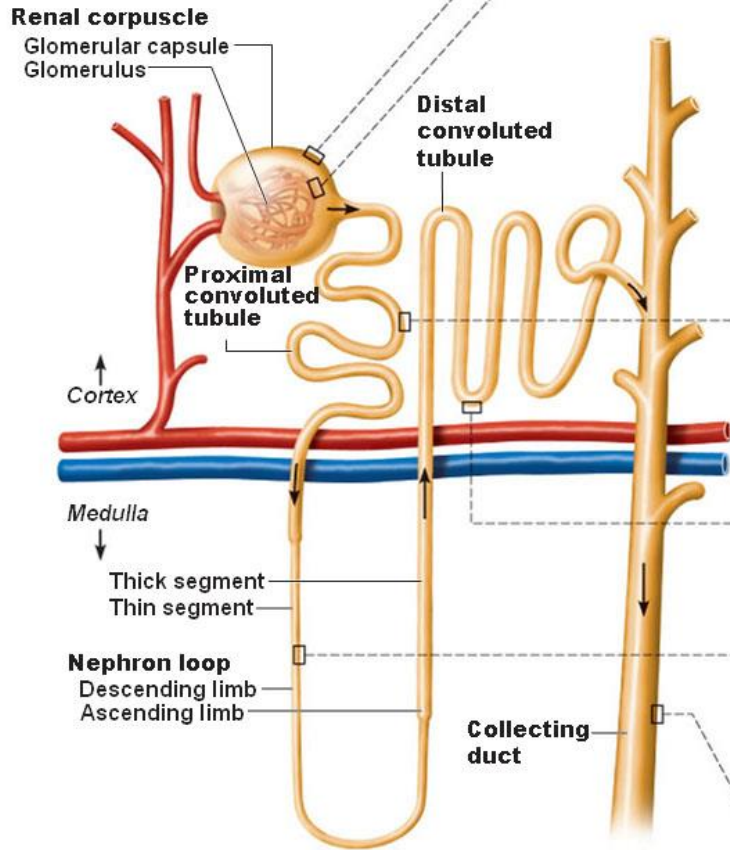
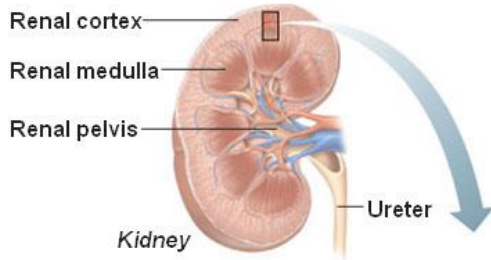


Tübül segmentlerinin fonksiyonel heterojenitesi

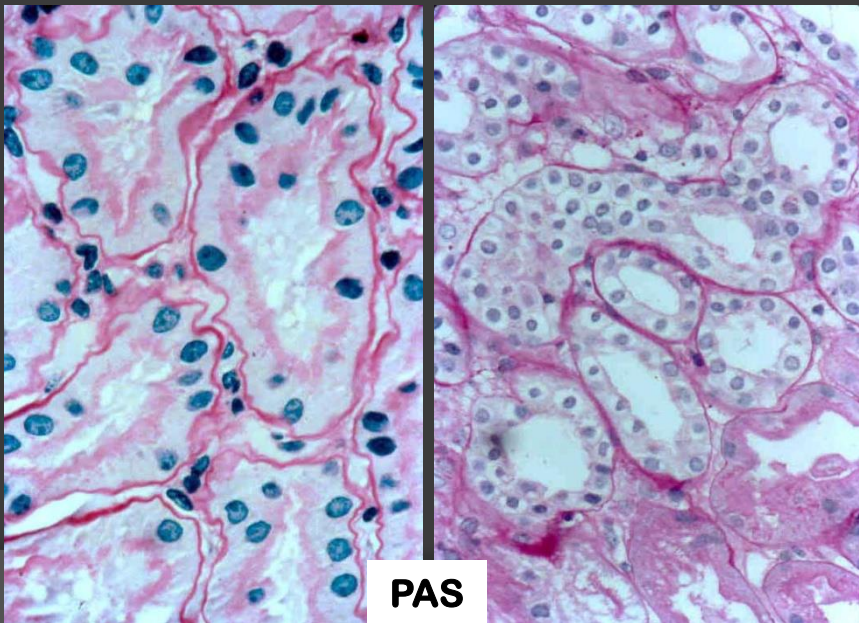
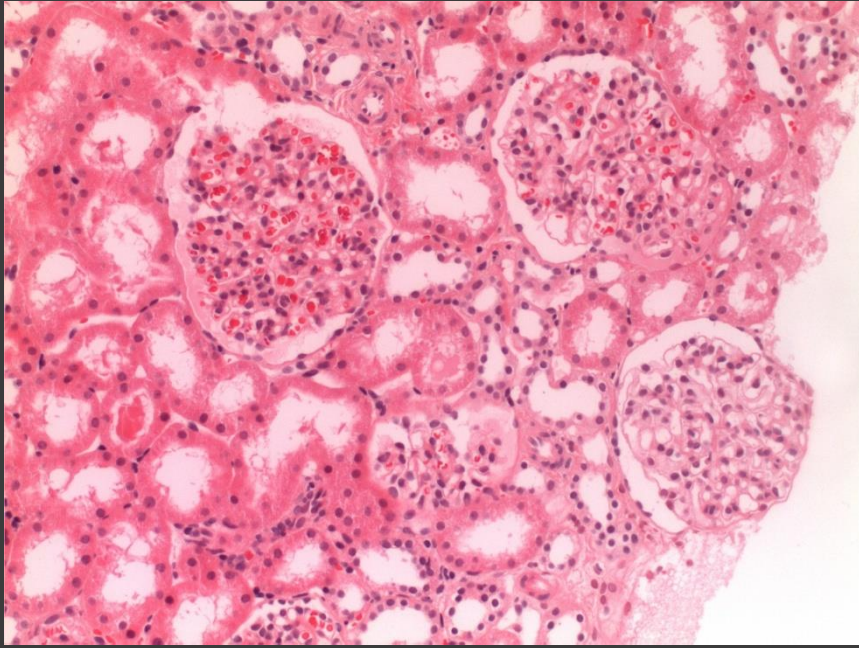
→ Tübül histolojisi fonksiyonel heterojeniteye göre değişiklik gösterir



Renal Tubule

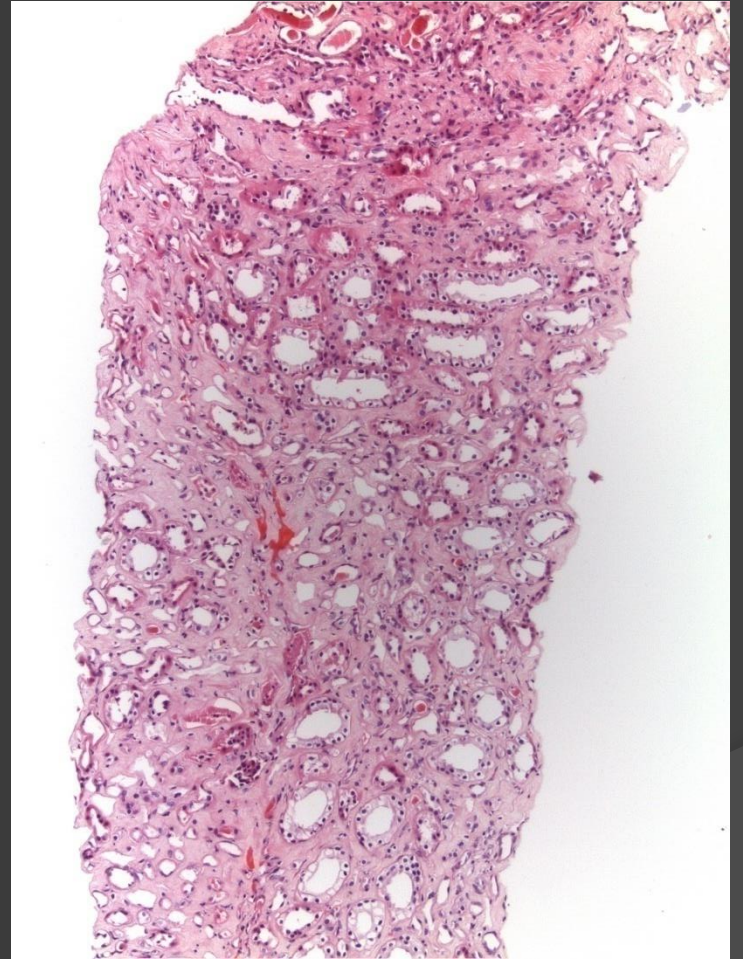


-Korteks-



PAS

-Medulla-



Tübulo-İntersitisyel Hastalıklar



Morfolojik değişikliklerin predominant olarak tübül ve intersitisyumda olduğu çeşitli renal hastalıklar

Farklı etyolojik ajanlar ve farklı patogenetik mekanizmalar benzer histolojik değişiklikler oluşturarak **tübulointersitisyel hasara** neden olabilir.

İdeal bir histolojik klasifikasyon şeması yok

Klinik, etyolojik, patolojik veya patogenetik mekanizmalar baz alınarak farklı klasifikasyon şemaları kullanılmakta.

Patolojik →

* etyoloji (mikroorganizma / immün kompleks)

* morfolojik özellikler (granülom / eozinofiller / viral inklüzyonlar / kristaller)

intersitisyel

=

**tübulo-
intersitisyel**

- Renal tübüller ve intersitisyum anatomik olarak yakın, fonksiyonel olarak bağımlı komponentlerdir.

Primer Tübüler Hasar



intersitisyel değişiklikler



Primer İntersitisyel Hasar



tübüler değişiklikler



- Hangi komponentin primer etkilendiği ve başlangıç hasarı tetiklediği genellikle tespit edilebilir düzeydedir.

Tubüllerdeki yapısal değişikliklerin klinik yansıması ?



renal fonksiyon bozukluğu



Renal Yetmezlik

- Glomerül filtrasyon hızında azalma
- Serum kreatinin konsantrasyonunda artış
- İdrar çıkışında azalma (oligüri, anüri)

Tübüllerdeki yapısal değişikliklerin klinik yansıması ?

TÜBÜLER HASAR

Akut hasar

Kronik hasar

Akut Renal Yetmezlik

Kronik Renal Yetmezlik

Patolog:

Tübüler hasarın akut / kronik ayırımını yapmak önemli !

**kronik hasar geri dönüşümsüz iken
akut hasar geri dönüşümlü olabilmektedir.**

Nefrolog: terminoloji

Serum kreatinin [] artış
Geçici oligüri ↔ uzamış anüri

{ RIFLE Kriterleri }

Akut Renal
Hasar

Replasman
tedavisi ihtiyacı

+

Akut Renal
Yetmezlik



Tübulo-İntersitisyel Hastalıklar

Tübüler Hastalıklar

AKUT TÜBÜLER NEKROZ

Diğer Tübüler Anormallikler

Hyalin değişiklik

Hidropik değişiklik (osmotik nefrosis)

Tübüler epitelde hemosiderin

Hipokalemik nefrozis

Tübüler atrofi

Diğer çeşitli değişiklikler

İntersitisyel Hastalıklar

İNTERSİTİSYEL NEFRİT

Pyelonefrit

Papiller Nekroz

Analjezik Nefropati

Obstrüktif Nefropati

AKUT RENAL HASAR / YETMEZLİK

Pre-renal

Renal

Post-renal

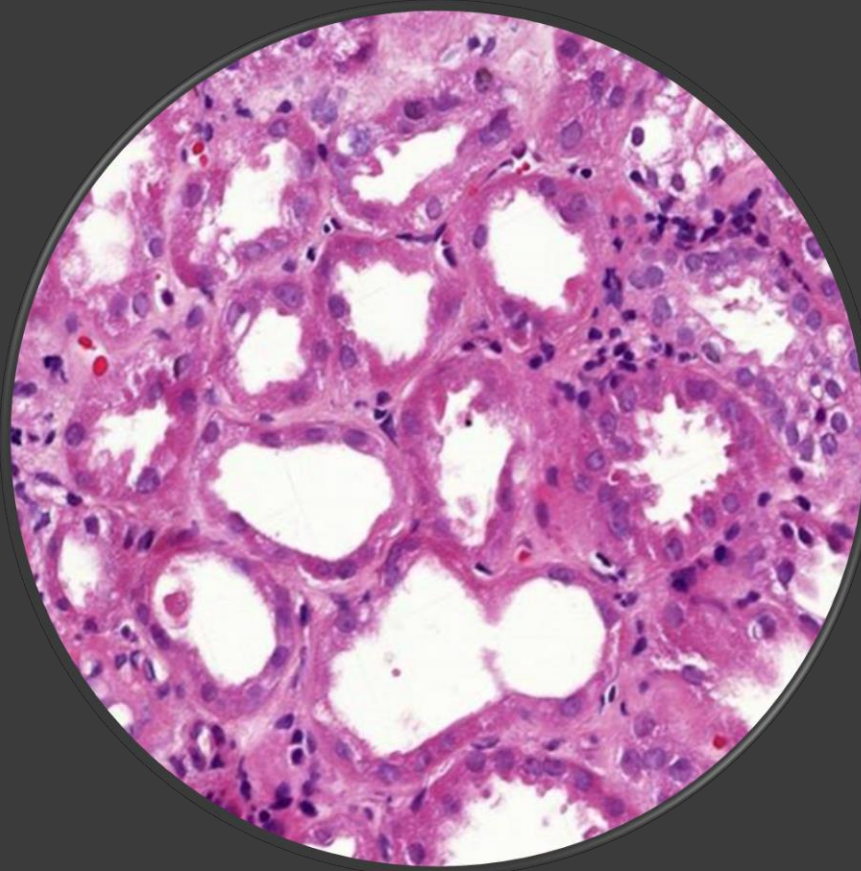
AKUT
TÜBÜLER
NEKROZ

İNTERSİTİYEL
NEFRİT

AKUT
GLOMERÜLONEFRİT

İskemi

Toksinler



AKUT TÜBÜLER NEKROZ

AKUT TUBÜLER NEKROZ

○ Klinik / Lab:

- oligüri / anüri
- kreatinin artışı
- proteinüri (nonselektif),
- nadiren hematüri
- hyalin ve granüler castler
- Dilue idrar
- Yüksek idrar Na konsantrasyonu ve fraksiyonel ekskresyonu

○ Patogenez: çeşitli mekanizmalar

(tubuler disfonksiyon / filtre olan bileşiklerin hasarlı tubül epiteli ve tubulus bazal membranından intersitisyuma kaçıışı/ castler ile tubül obstrüksiyonu /azalmış glomerüler filtrasyon basıncı ile intrarenal vazokonstrüksiyon / makula densa seviyesinde tubuloglomerüler feedback)

AKUT TUBULER NEKROZ SEBEPLERİ

İskemi

Hipovolemi / Şok

Cerrahi komplikasyonu,
Sepsis veya diğer infeksiyonlar,
İntravasküler hemoliz,
Travma ve obstetrik komplikasyonlar
Rabdomyoliz
Hepatorenal sendrom

İlaçlar

Antibiyotikler

Lityum
Sülfonamidler
Kemoterapötik ajanlar
Anestezikler
Mantar zehirlenmesi
Kontrast madde
Hipertonik solüsyonlar

Toksinler

Ağır metaller
Karbontetraklorür
Etilen glikol
Fosfor

Patogenez

- **Tübülüs epitel hasarı**
- **Kan akımında persistan ve ciddi bozulma**

- **Tübüller iskemiye çok hassastır !**
 - **Kortikal kan akımı çok yüksek (kardiyak output'un yaklaşık 1/4'ü)**

Tübül epiteli neden duyarlı?

- **Epitel hücre yüzeyinde reabsorpsiyon için gerekli elektrik yükü**
- **İyonlar ve organik asitler için aktif transport sistemi**
- **Yüksek metabolik hız**
- **Yüksek O2 gereksinimi**

**Akut Tübüler
Nekroz**



**Akut Tübüler
Hasar**



İnfarkt harici tubüler değişiklikler



**Bu túbüller normal fonksiyonlarını
tekrar kazanabilirler.**



AKUT TÜBÜLER NEKROZ

○ **Tübül epitel hasar bulguları:**

Proksimal tübüller etkilenir!

- Tübül miktarı normaldir, ancak yapısal değişiklikler gösterir.
- Tübüller farklı şiddette hasar gösterebilir.
- Sıklıkla hafif ve fokal lezyonlar izlenir
- Akut değişiklikler farklı görünümler içerebilir.

hücresel şişme



nekroz

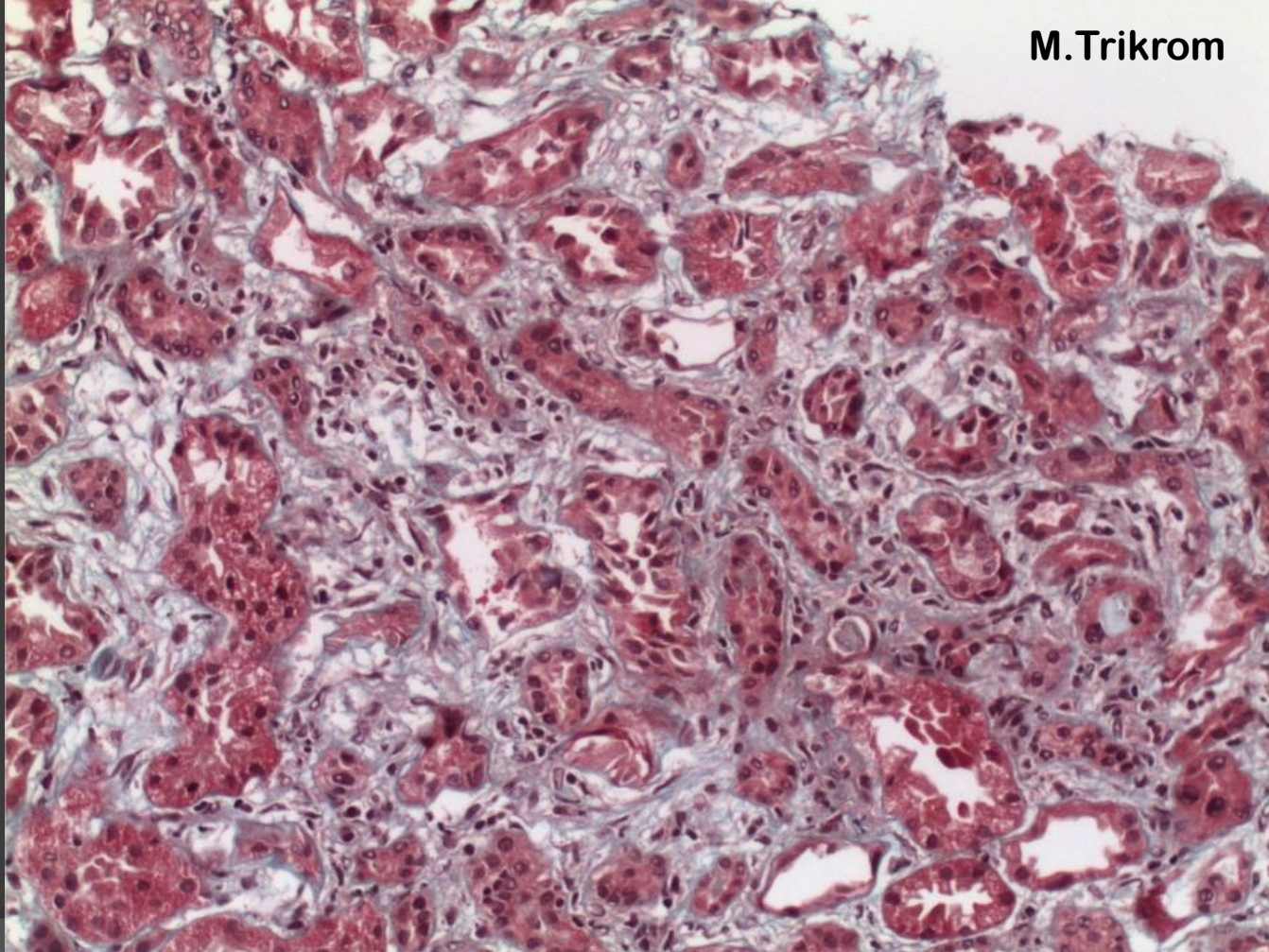
- ✓ Proksimal tübüllerde parsiyel/komplet fırçamsı kenar kaybı (PAS)
- ✓ Tübül epitelinde vakuolizasyon (ince / kaba)
- ✓ Tübül epitelinde atenüasyon, epitel kalınlığında irregülarite
- ✓ Tübüler dilatasyon
- ✓ Tek tek tübül epitel hücresi nekrozları, hücre kaybı (bazal membrandan ayrılma), irregüler aralıklar ve hücre nükleuslarında azalma
- ✓ Tübül lümenine dökülme (hücre, debri, aselüler cast)
- ✓ Nekroz ve karyoreksis ile karakterli şiddetli epitel hasarında TBM parçalanma (PAS ve Gümüş boyası)
- ✓ Tübül epitelinde rejeneratif değişiklikler
- ✓ Distal tübüllerde hyalin/granüler cast yapıları

AKUT TUBÜLER NEKROZ

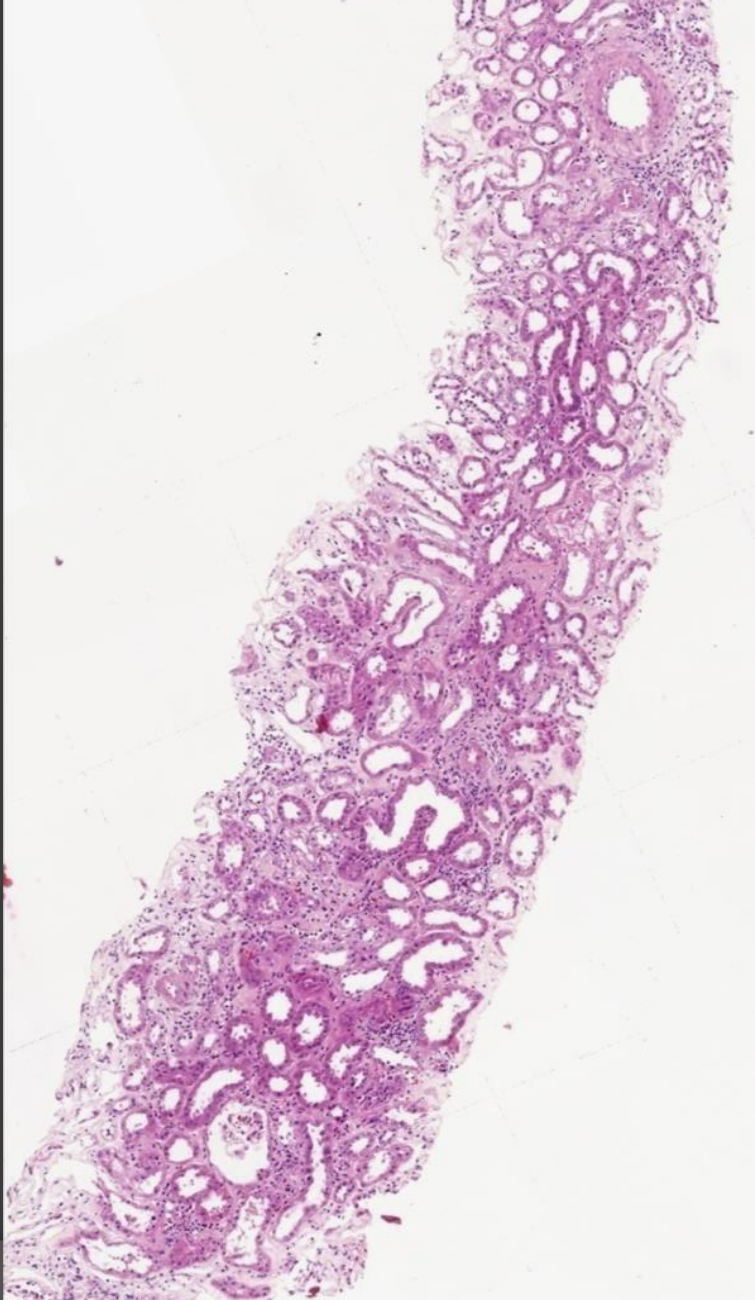
- En karakteristik histolojik lezyon:

* **intersitisyel ödem**

az miktarda intersitisyel inflamatuvar hücreler (lenfosit, plazma hücreleri) eşlik edebilir.

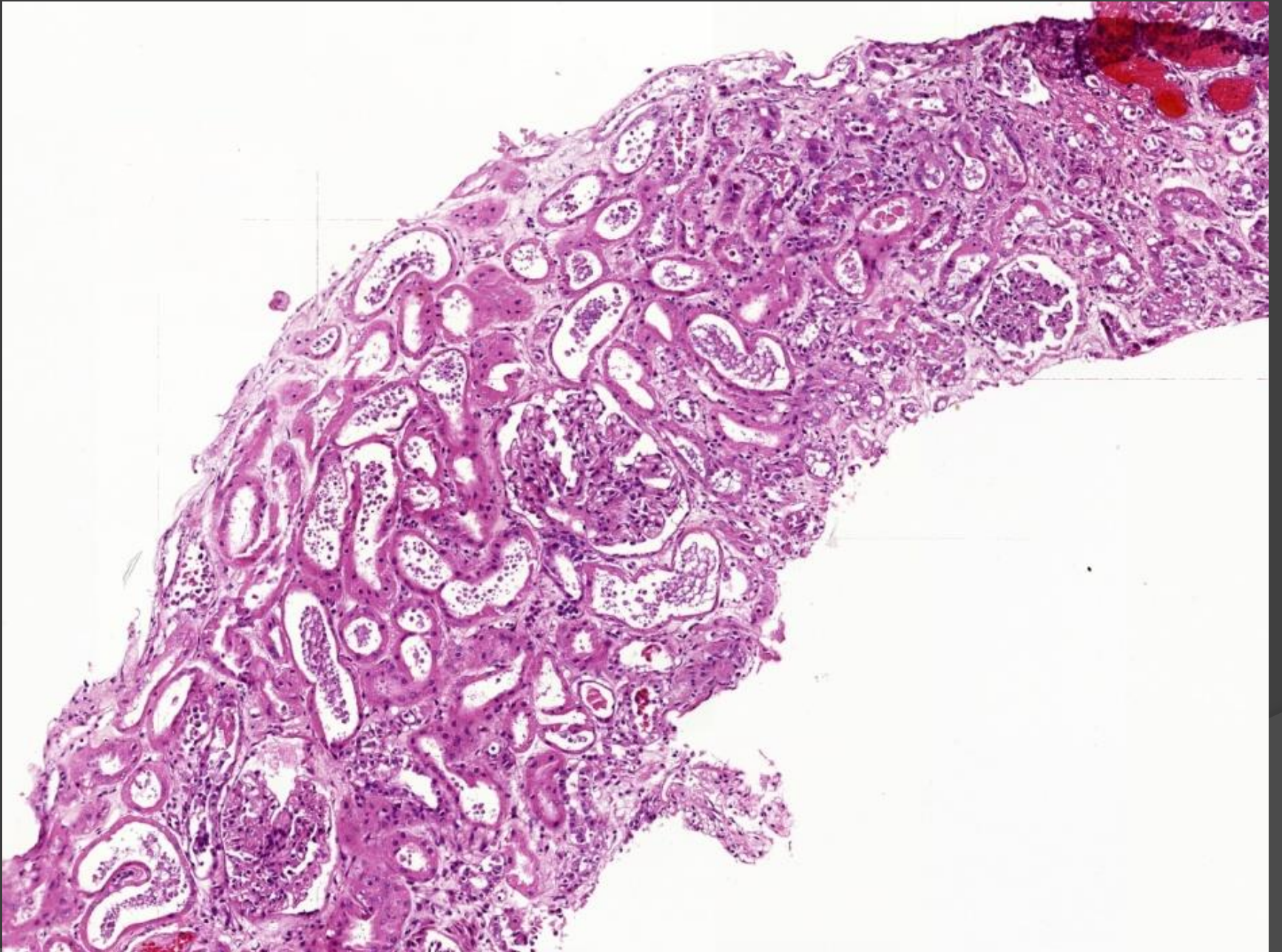


AKUT TÜBÜLER NEKROZ

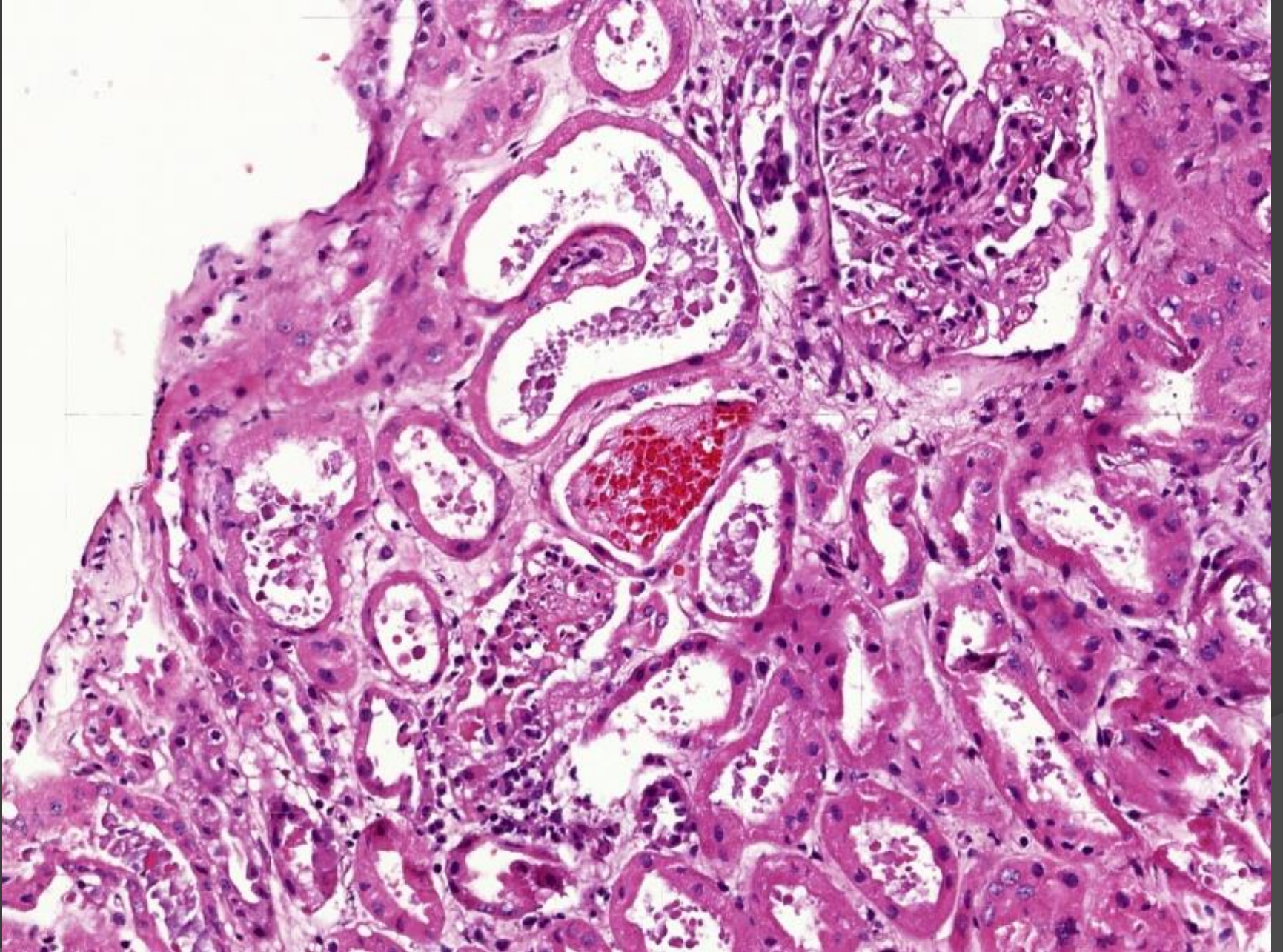


M. Trichrom

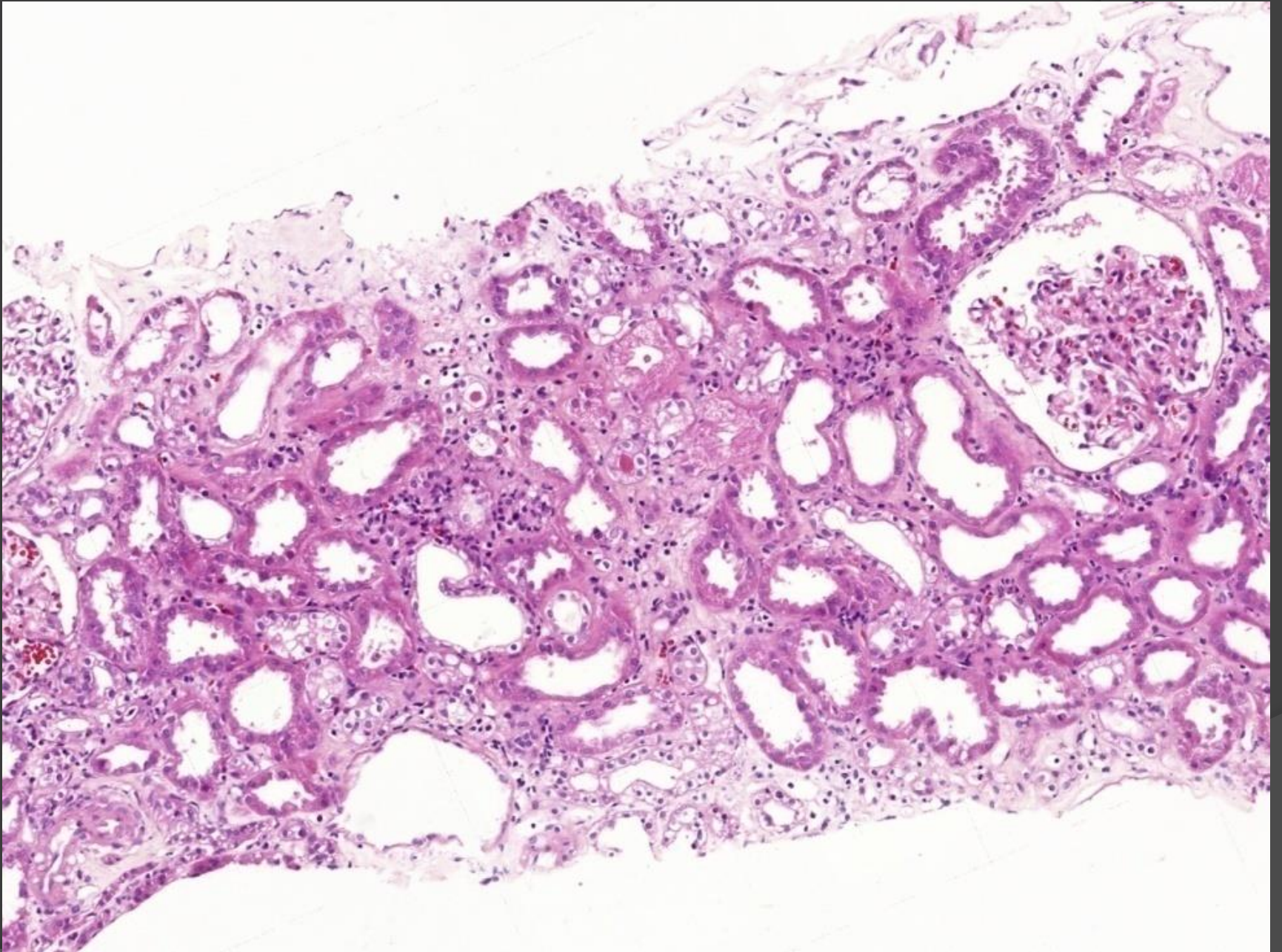
AKUT TÜBÜLER NEKROZ



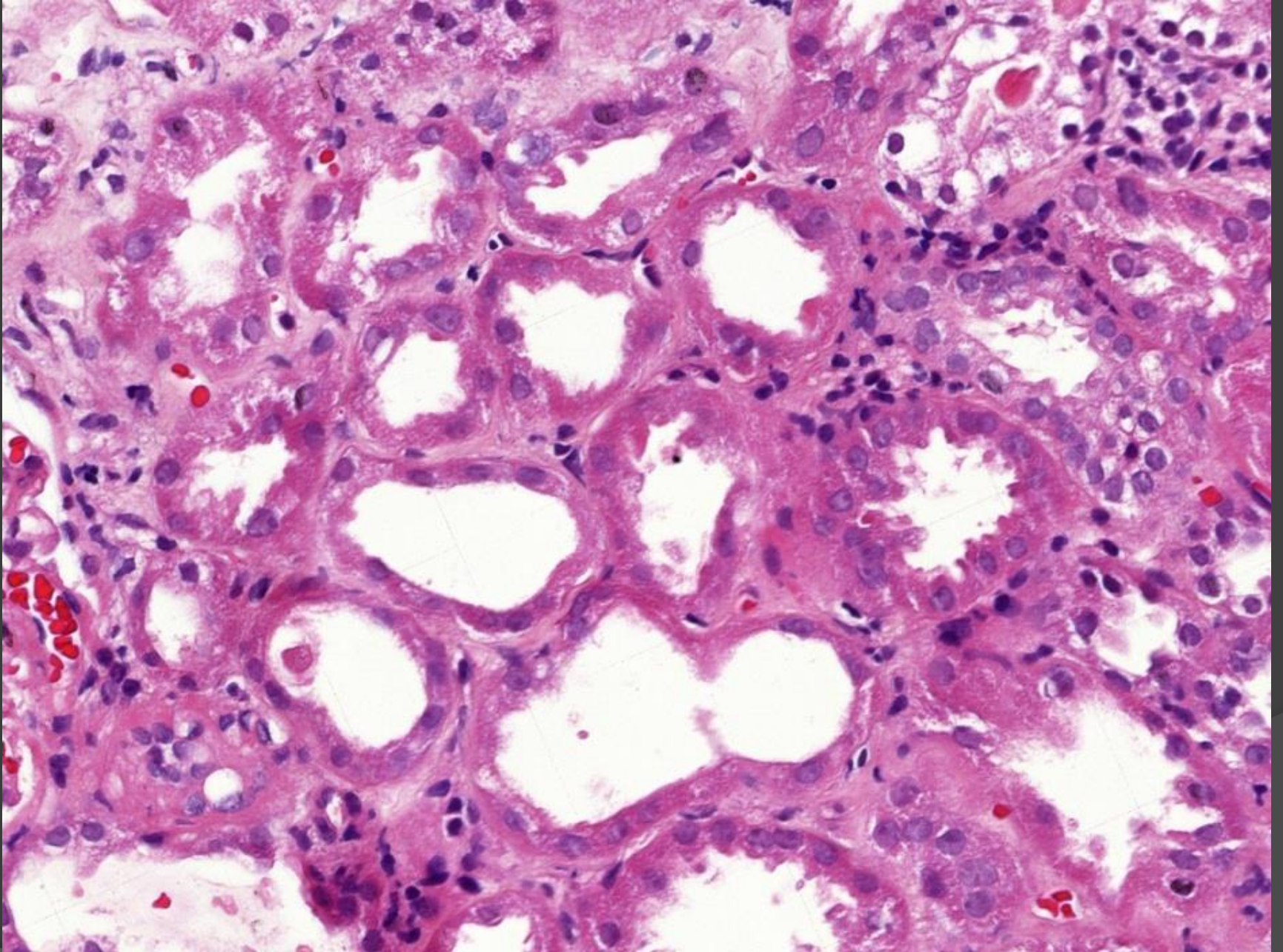
AKUT TÜBÜLER NEKROZ



AKUT TÜBÜLER NEKROZ

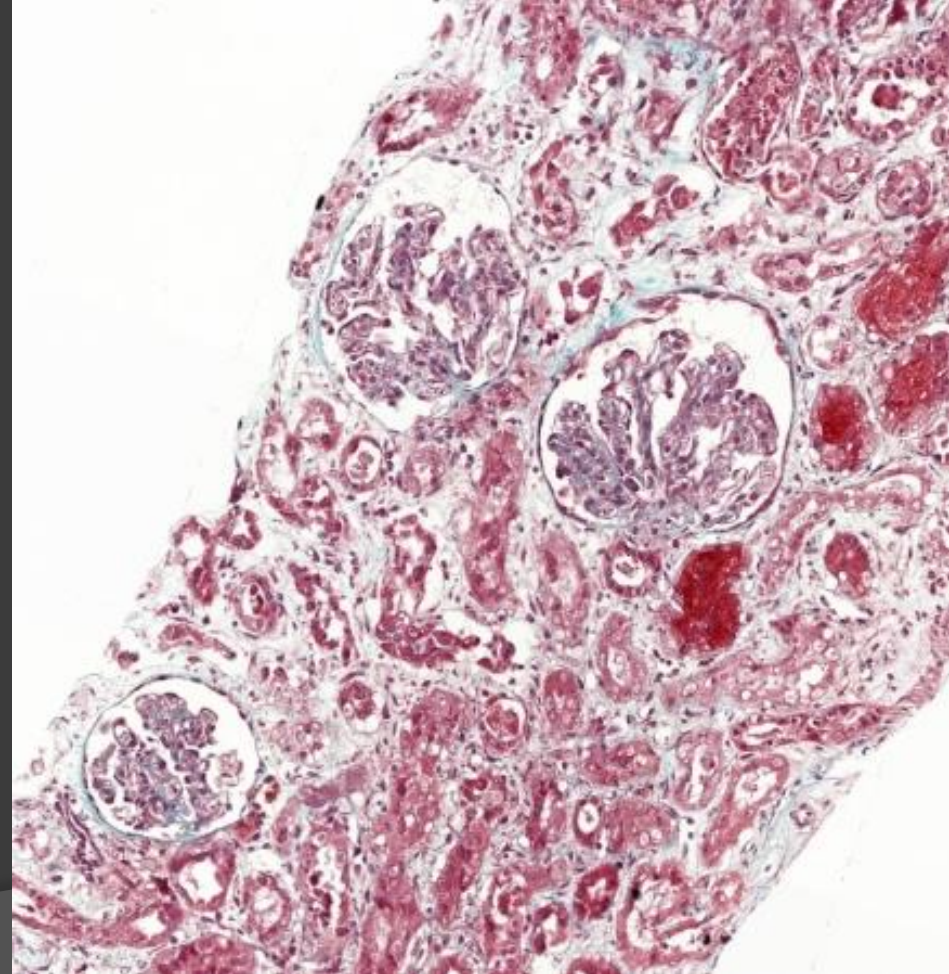


AKUT TÜBÜLER NEKROZ



AKUT TÜBÜLER NEKROZ

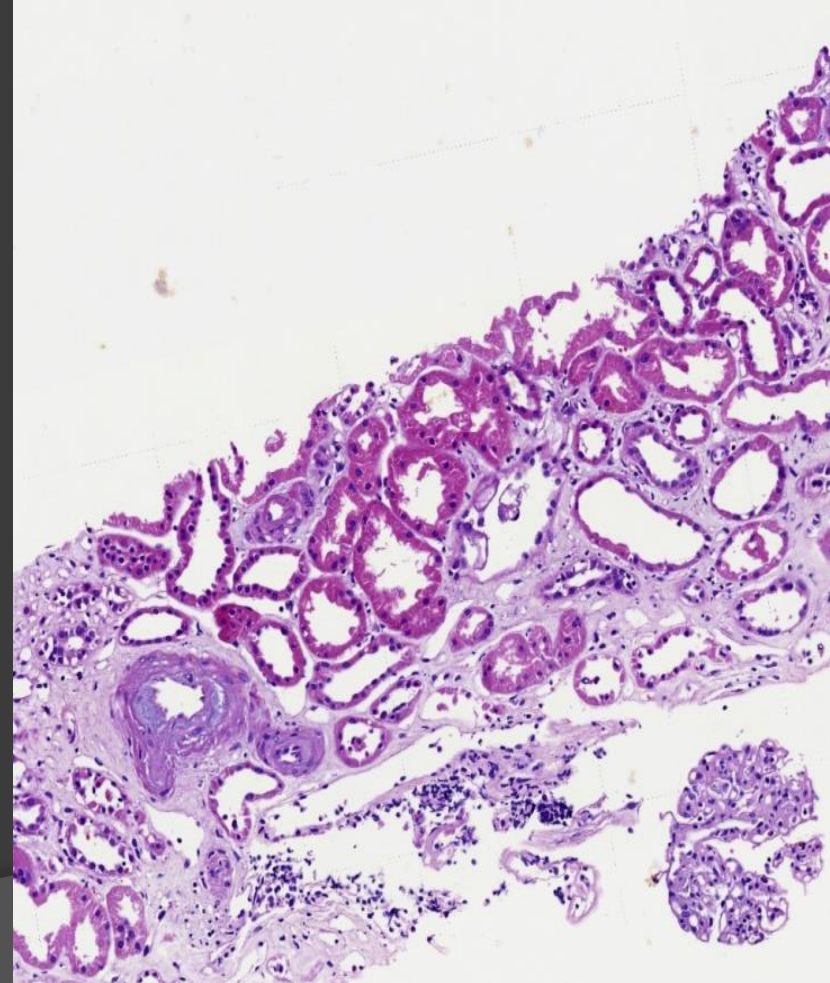
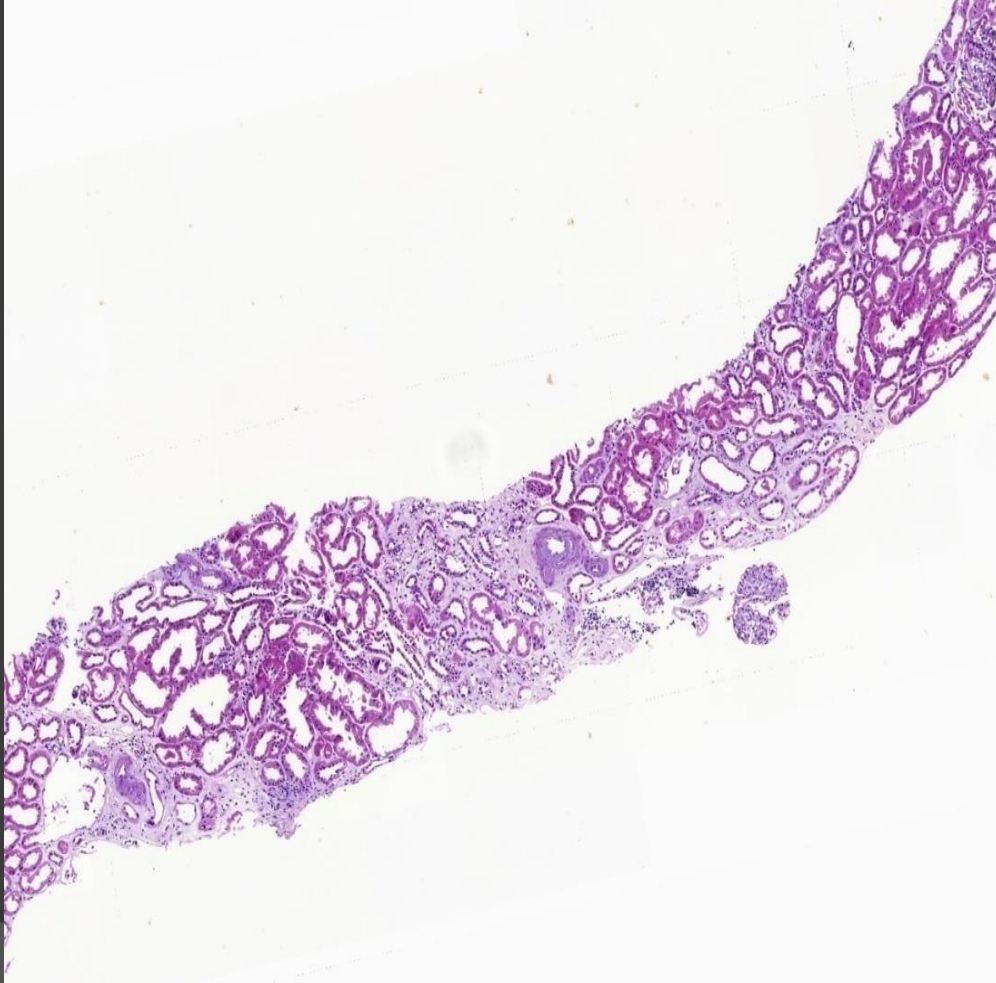
- Glomerüler değişiklikler minimaldir .



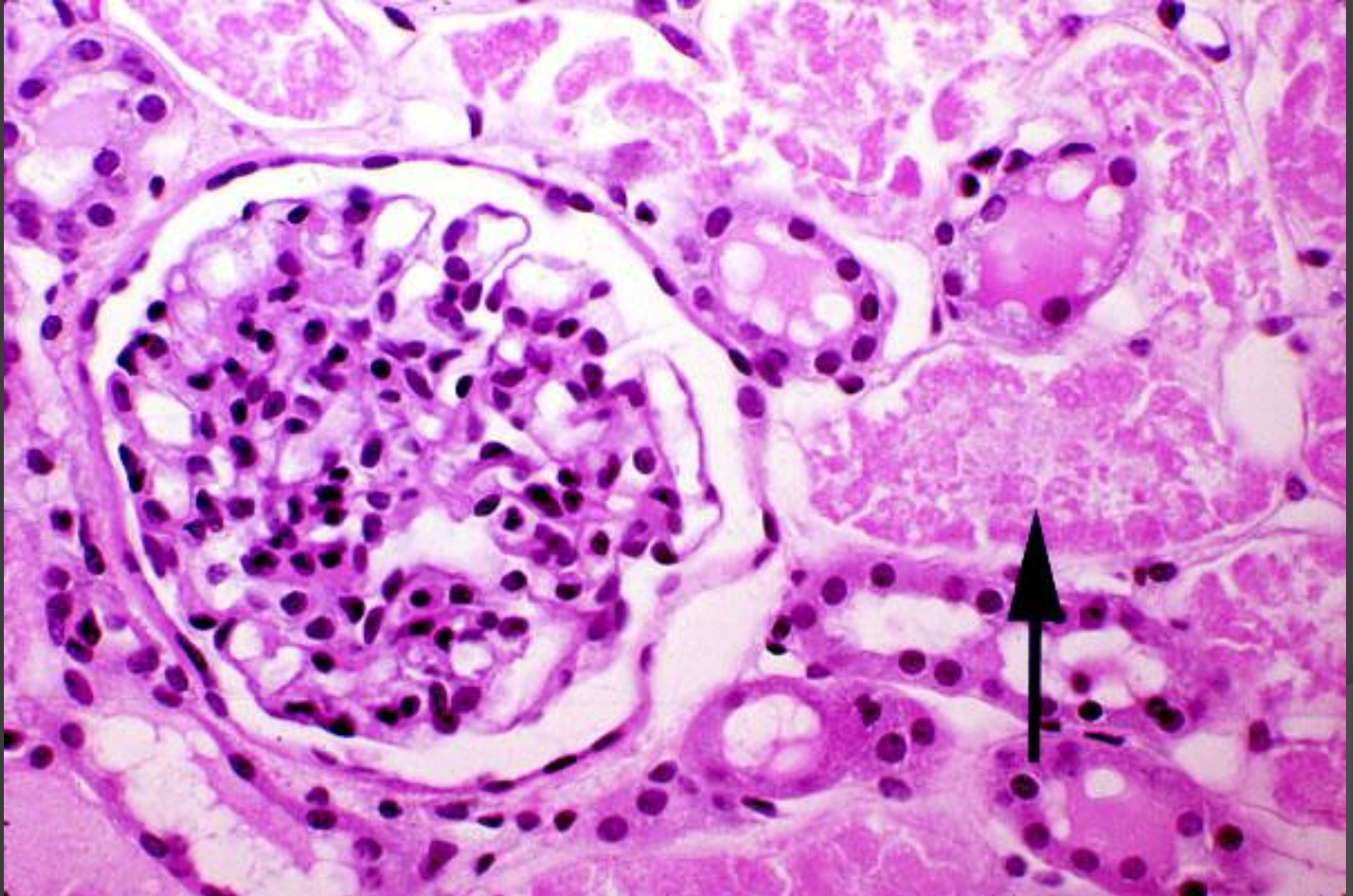
AKUT TÜBÜLER NEKROZ

○ Damarlar:

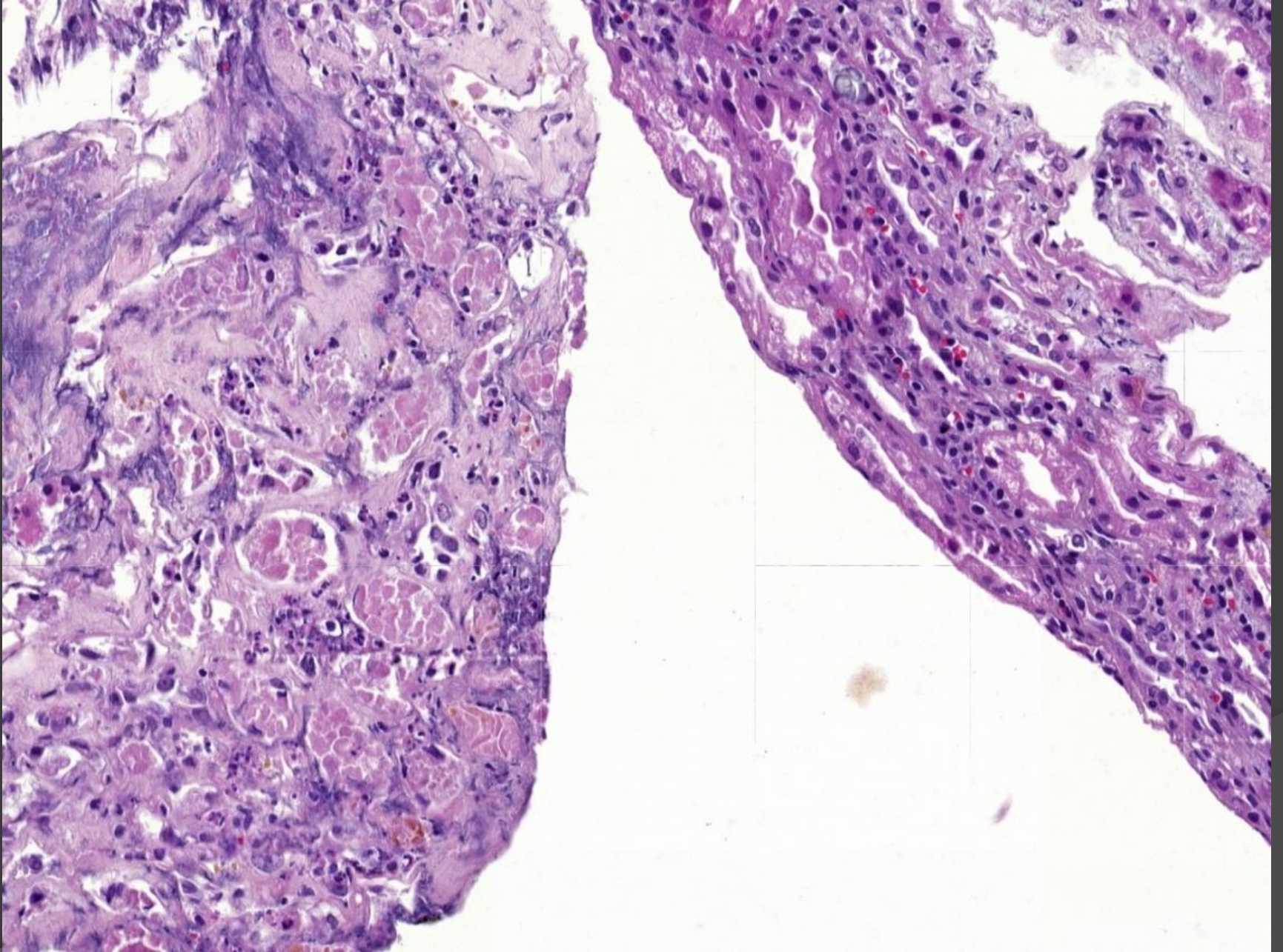
- damarlardaki değişiklikler daha önceden var olan lezyonları ifade eder.



AKUT TÜBÜLER NEKROZ → İNFARKT



AKUT TÜBÜLER NEKROZ → İNFARKT



Prognoz:

- Renal hasara neden olan sebep kısa sürede geri döndürülebilirse prognoz genellikle mükemmeldir.



Akut tubuler hasar bulguları
hemen tamamen sekelsiz iyileşir.

- Hasar tubülüs bazal membranı ve intersitisyel çatıda çözülmeye neden olacak kadar şiddetli olduğu durumlarda



skarlaşma ve arkitektürdeki bozulma ile iyileşme gerçekleşir.



İNTERSİTİSYEL NEFRİT

İntersitisyel Nefrit

- Dominant patolojik özelliğın intersitisyel inflamasyon olduğu birçok durumu içerir.
- Tubüllerde inflamasyon / hasar sıklıkla eşlik eder



**“Tübulo-İntersitisyel
Nefrit”**

İntersitisyel Nefrit Histolojik Tipleri

AKUT / AKTİF

İntersitisyel ödem

Tübülit / akut tübüler
hasar

Polimorfik infiltrat
(aktive lenfositler / PMNL)

KRONİK

İntersitisyel fibrozis
(erken / ileri)

Tübüler atrofi

Matür lenfositler / plazma
hücreleri

GRANÜLOMATÖZ

Akut / Kronik

Epiteloid hücreler /
multinükleer dev hücreler
/ lenfositler

Akut İntersitisyel Nefrit

- Klinik olarak akut renal yetmezlik, patolojik olarak kortikal intersitisyumun inflamatuvar hücreler ile infiltrasyonu ile karakterli klinikopatolojik durum

Klinik:

- Oligüri / anüri
- Kreatinin yüksekliği
- Proteinüri (<1gr/24h) +
Nefrotik düzeyde proteinüri → NSAID'lara bağlı IN
- Hematüri +
- **Eozinofilüri** (önemli bir ipucu) (<1/2 vakada)
Eozinofilüri: üst veya alt üriner trakt enfeksiyonları / papiller nekroz / kolesterol embolisi

Akut İntersitisyel Nefrit

- AIN'in bir çok sebebi ve ilişkili olduğu durum olabilir.
→ Birçok vakada kesin etyoloji tespit edilememektedir.
- Günümüzde en sık sebep **ilaçlardır**.
- Patogenez:
İmmünolojik veya allerjik reaksiyonlar !

İNTERSİTİSYEL NEFRİT SEBEPLERİ

İlaç Reaksiyonları

İnfeksiyonlar

İmmün-aracılı Hastalıklar

Metabolik Hastalıklar

Obstrüksiyon

Toksik Reaksiyonlar

Kalıtsal Hastalıklar

İdyopatik

Prognoz:

* Tetikleyici sebep hızlıca tespit edilip uzaklaştırıldığında hastaların büyük kısmında renal fonksiyonlar normale döner.

* **İntersitisyel fibrozis (+)** → bir miktar geri dönüşümsüz renal hasar / uzun dönemde renal fonksiyonlarda azalma

Akut İntersitisyel Nefrit

klasik histolojik bulgu



- 1. belirgin intersitisyel inflamatuvar infiltrat**
- 2. tübülitis**



AIN'i ATN'dan ayıran
temel histolojik özellikler



Akut İntersitisyel Nefrit

İnflamatuvar infiltrat



- Lenfosit ve plazma hücreleri dominant
- Makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller ve dev hücreler

Tübüler değişiklikler



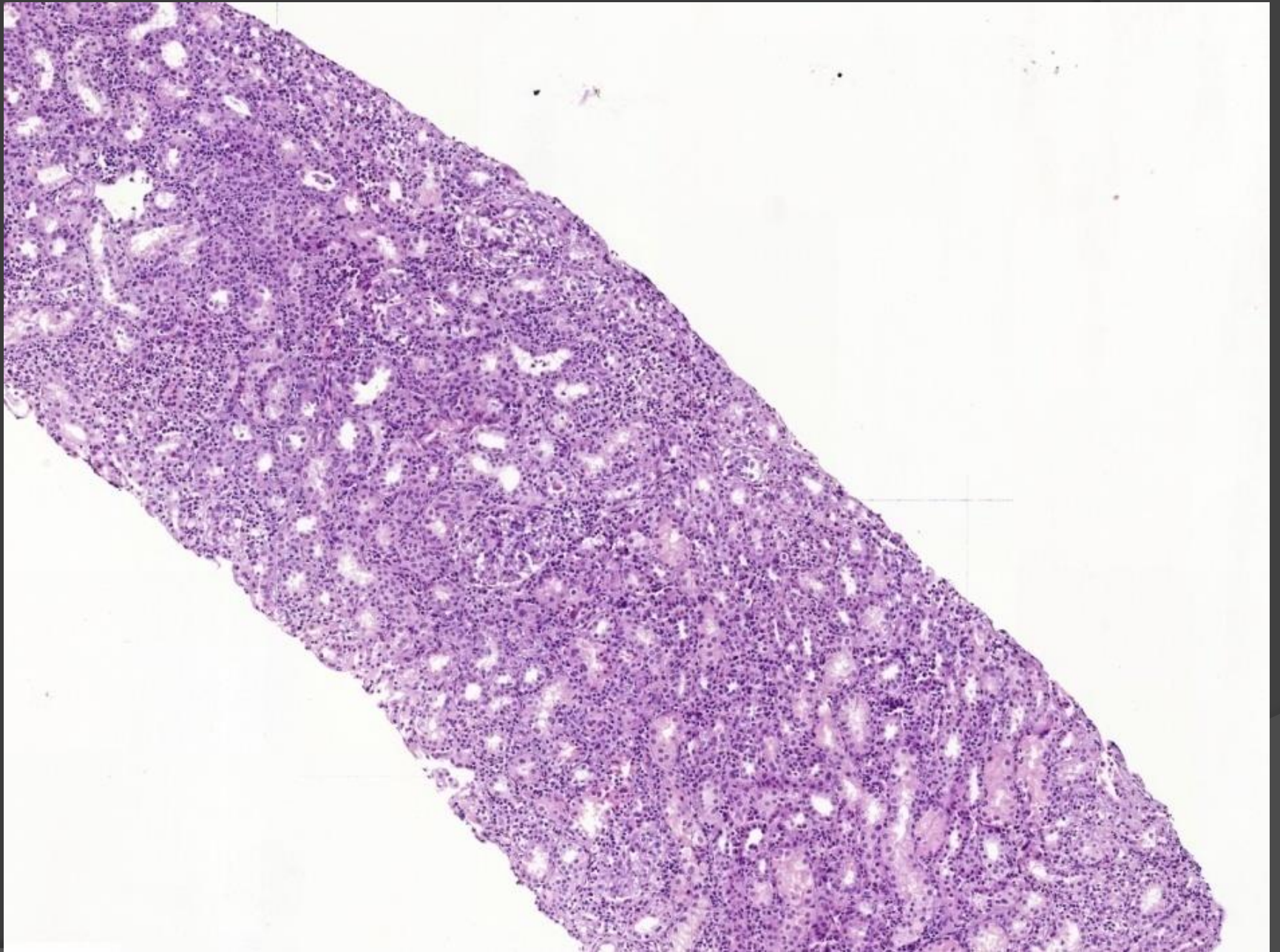
• Akut tübüler hasar / nekroz bulguları

Minimal =====> Şiddetli

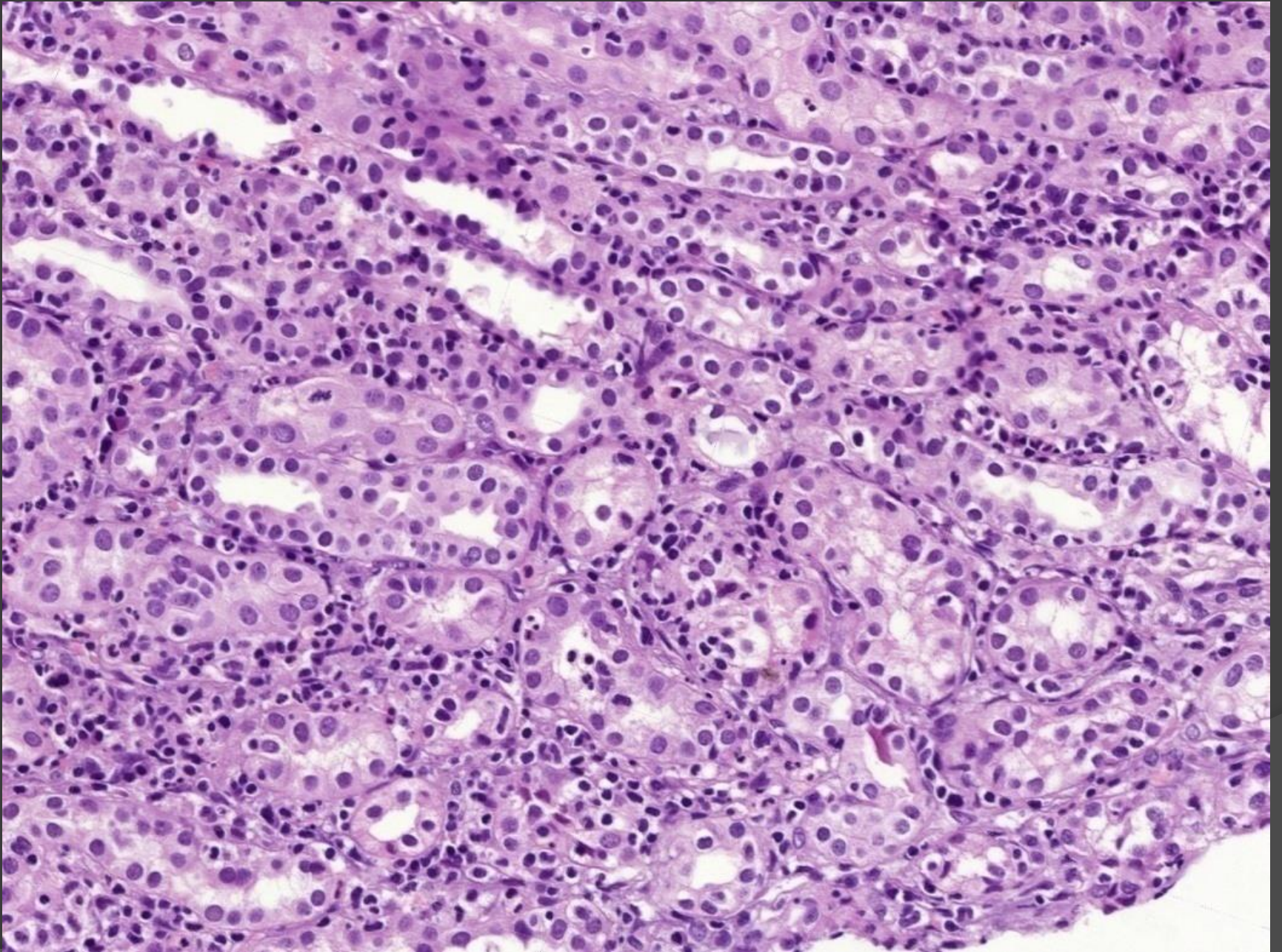
Tübüler hasar sıklıkla yamasaldır

- **Tübülit (tübül epitelinde nötrofil ve lenfositler)**

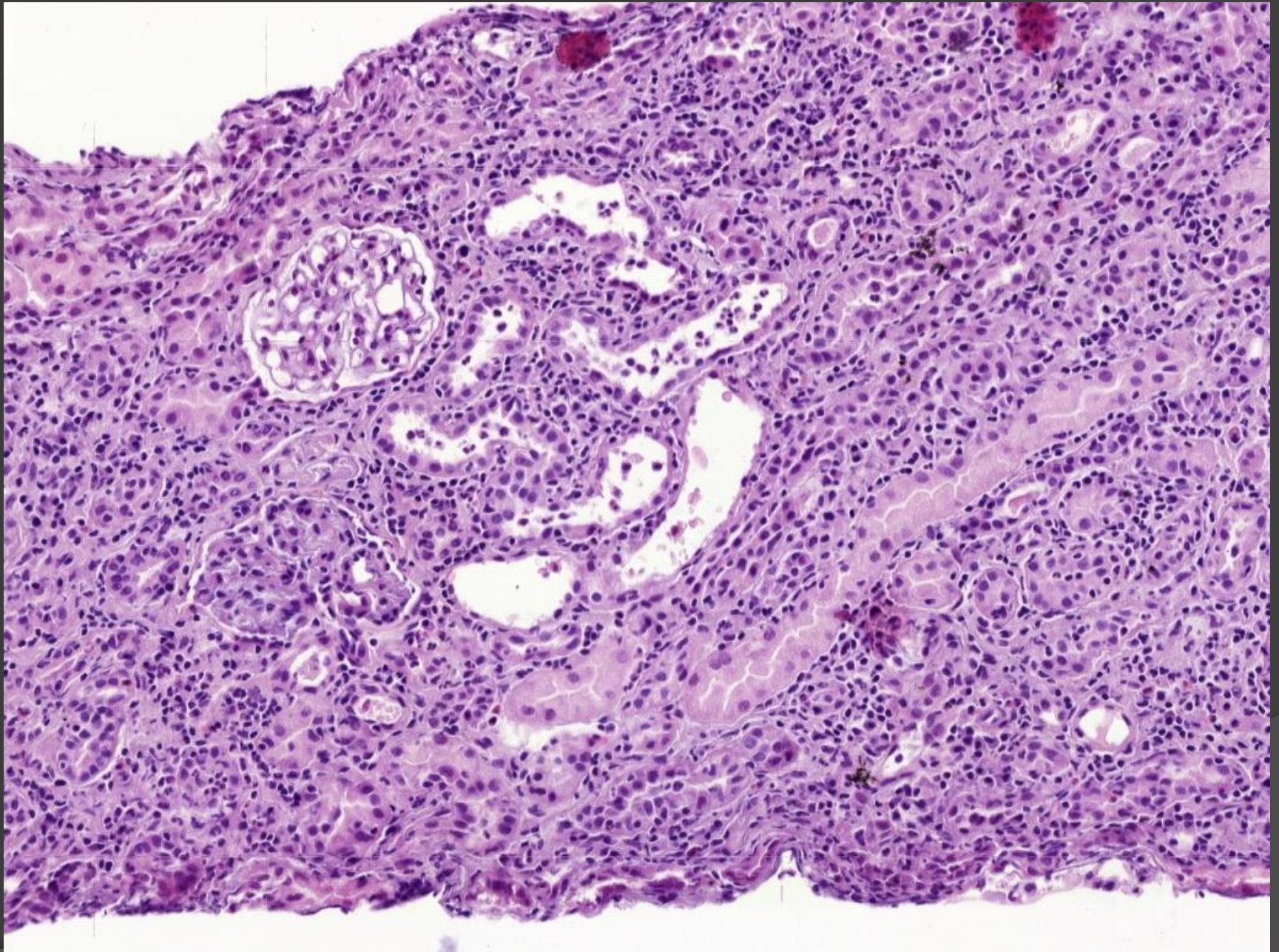
AKUT İNTERSİTİYEL NEFRİT



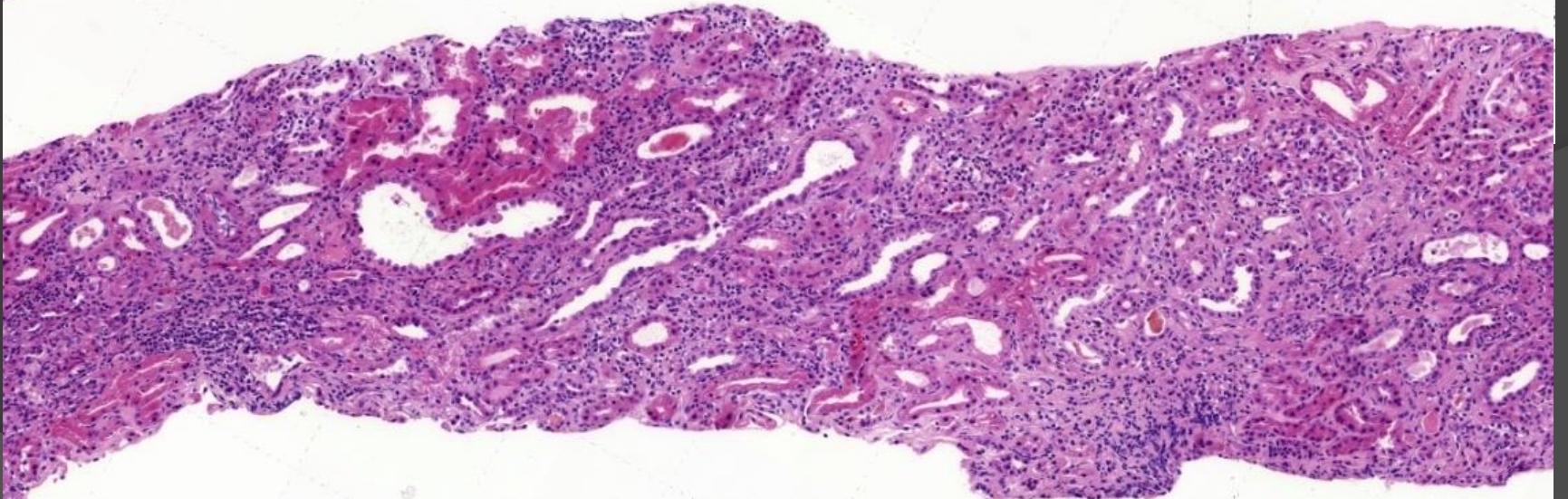
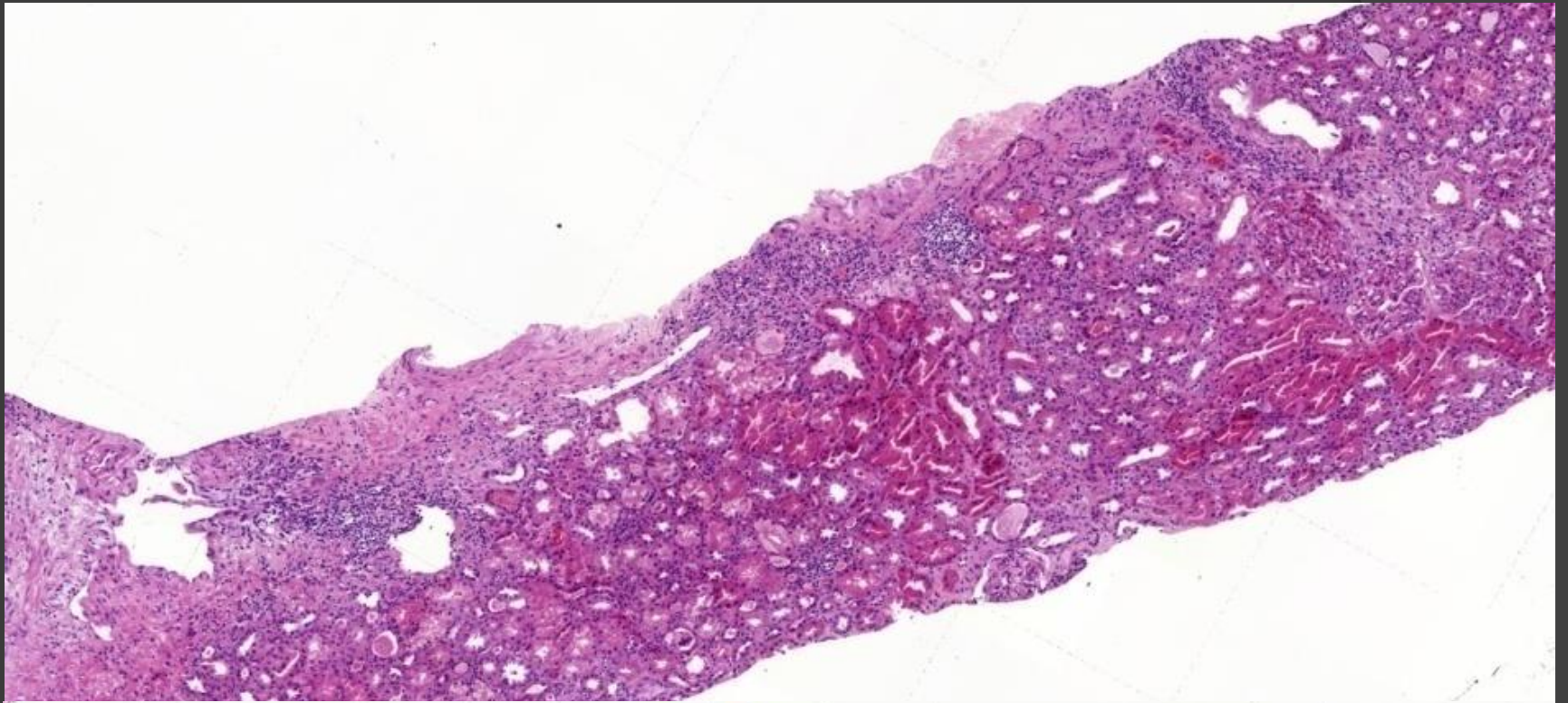
AKUT İNTERSİTİYEL NEFRİT



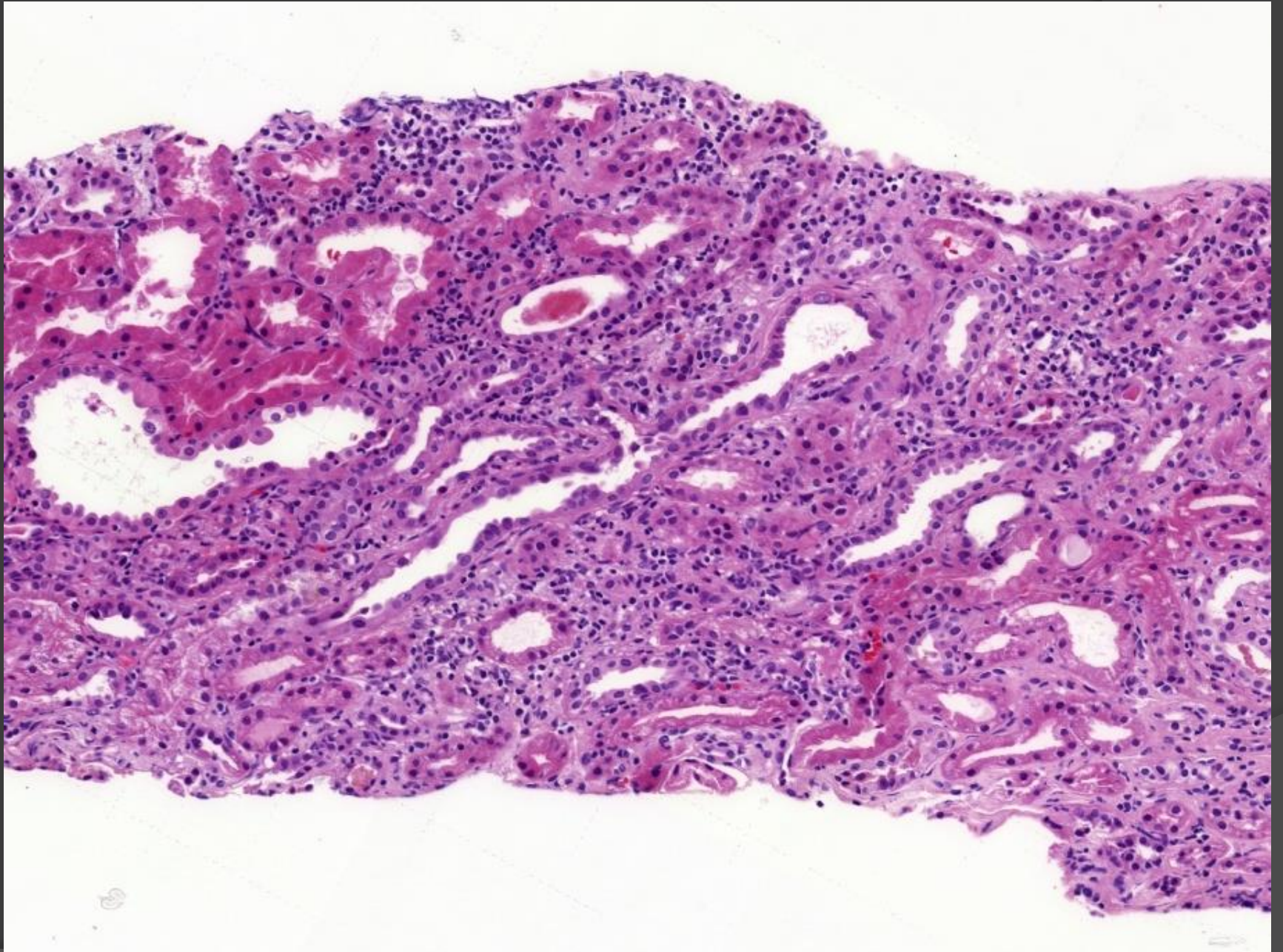
AKUT İNTERSİTİYEL NEFRİT



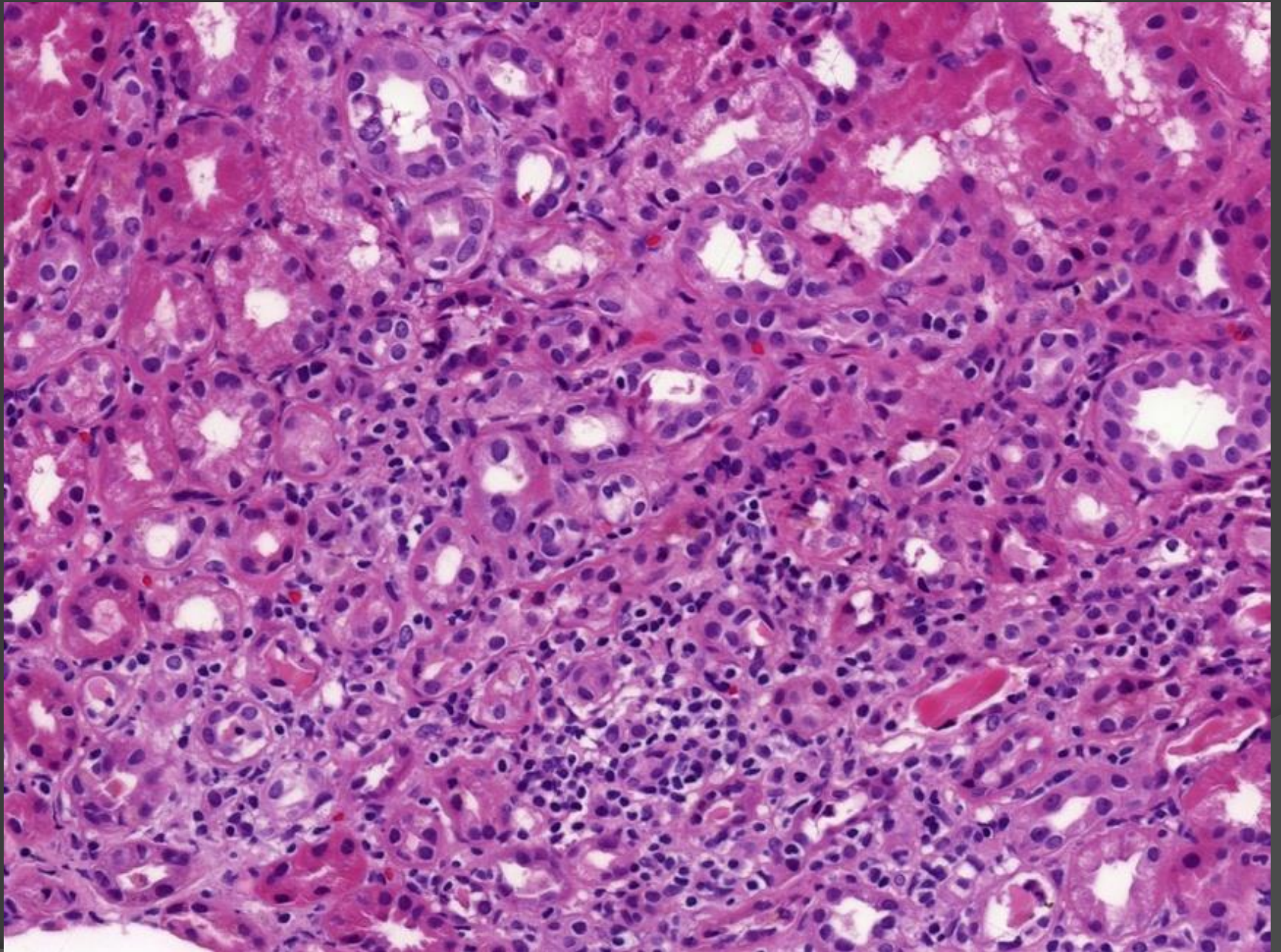
AKUT İNTERSİTİYEL NEFRİT



AKUT İNTERSİTİYEL NEFRİT



AKUT İNTERSİTİYEL NEFRİT



Akut İntersitisyel Nefrit

- Glomerüller ve damarlar genel olarak özelliksizdir
 - * daha çok yaşlı hastalar! → kronik vasküler lezyonlar / önceden varolan iskemik glomerüller

İNTERSİTİSYEL NEFRİT SEBEPLERİ

İlaç Reaksiyonları

İnfeksiyonlar

İmmün-aracılı Hastalıklar

Metabolik Hastalıklar

Obstrüksiyon

Toksik Reaksiyonlar

Kalıtsal Hastalıklar

İdyopatik

TIN'in bir çok tipinde klinik ve patolojik özellikler benzerdir ve nonspesifiktir

- teşhis için klinik şüphenin kuvvetli olması önemli !
- kesin teşhis için renal biyopsi gerekebiliyor.

İlaç İlişkili Akut İntersitisyel Nefrit



Eozinofil lökositlerde belirginlik

* sabit bir bulgu değil

* yoğunluğu değişken; fokal olma eğilimi / küçük gruplar oluşturma

Nötrofiller beklenen bir bulgu değil !

* Çok sayıda nötrofil lökosit → infeksiyon



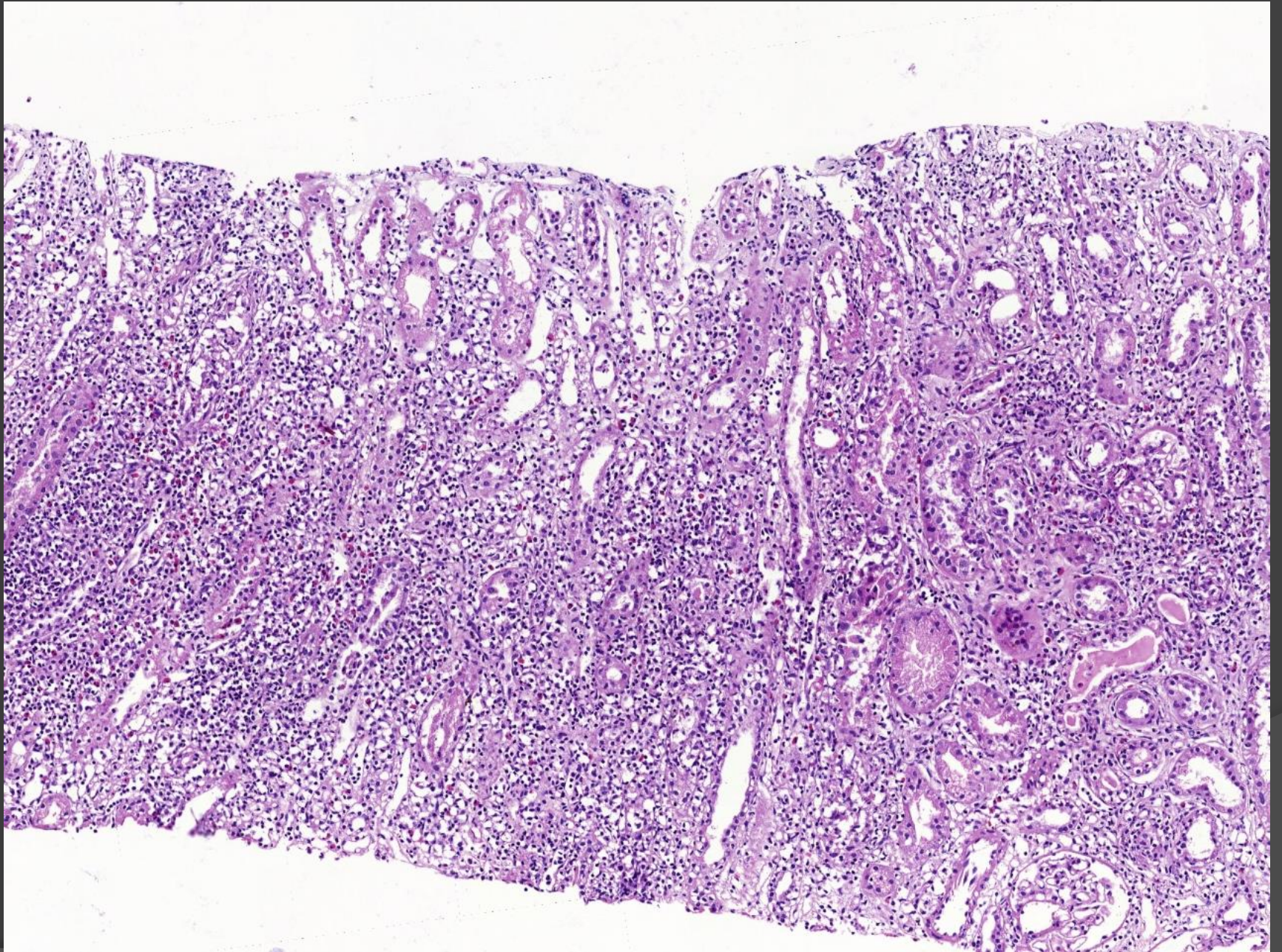
Granülom formasyonu (%30 vakada)

* her türlü ilaçta izlenebilir

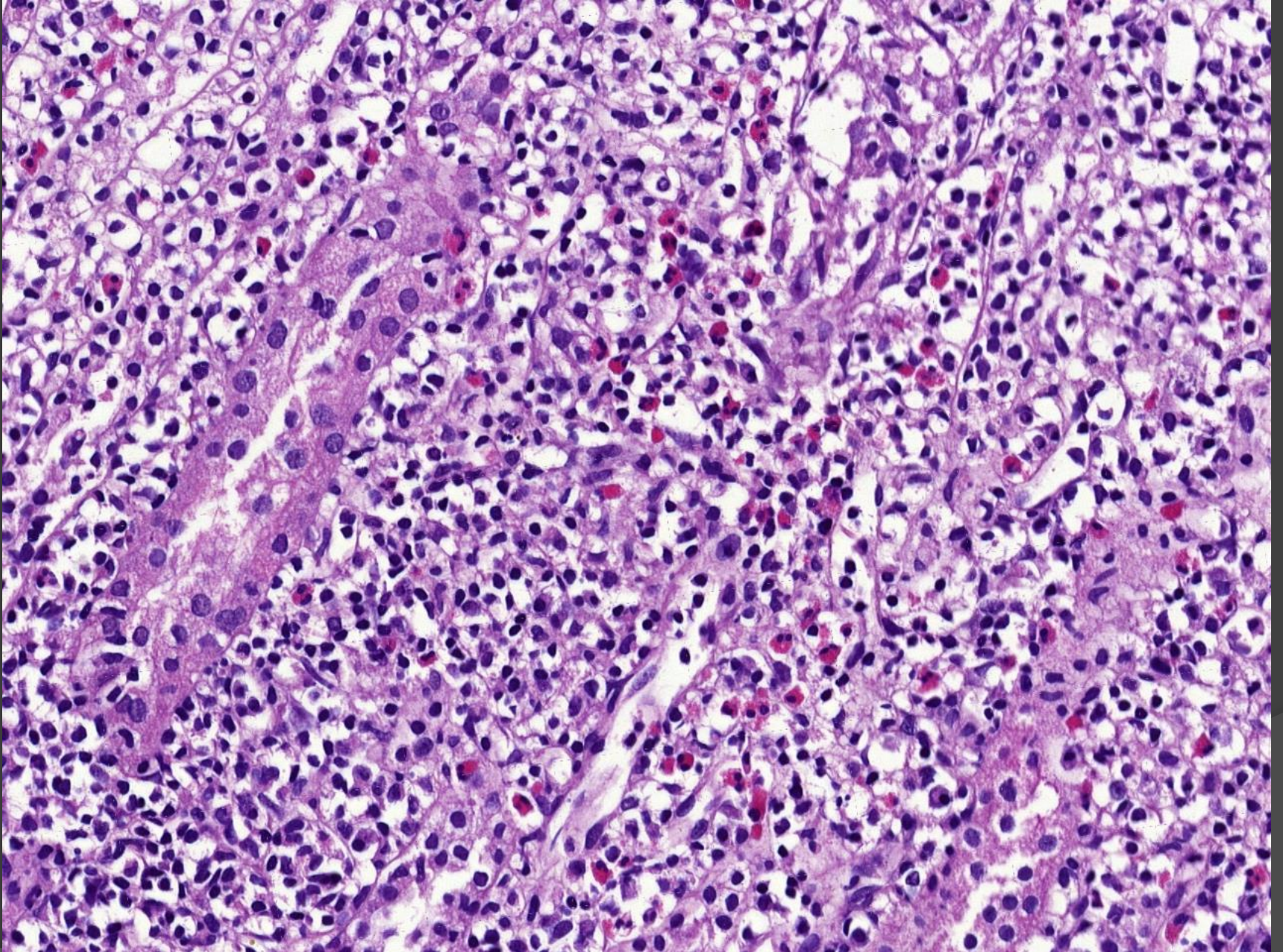
* küçük ve nonkazeifiye granülomlar;
nadir multinükleer dev hücreler

* intersitisyel veya peritubuler yerleşim
(hasarlanmış tubüllerle ilişkili)

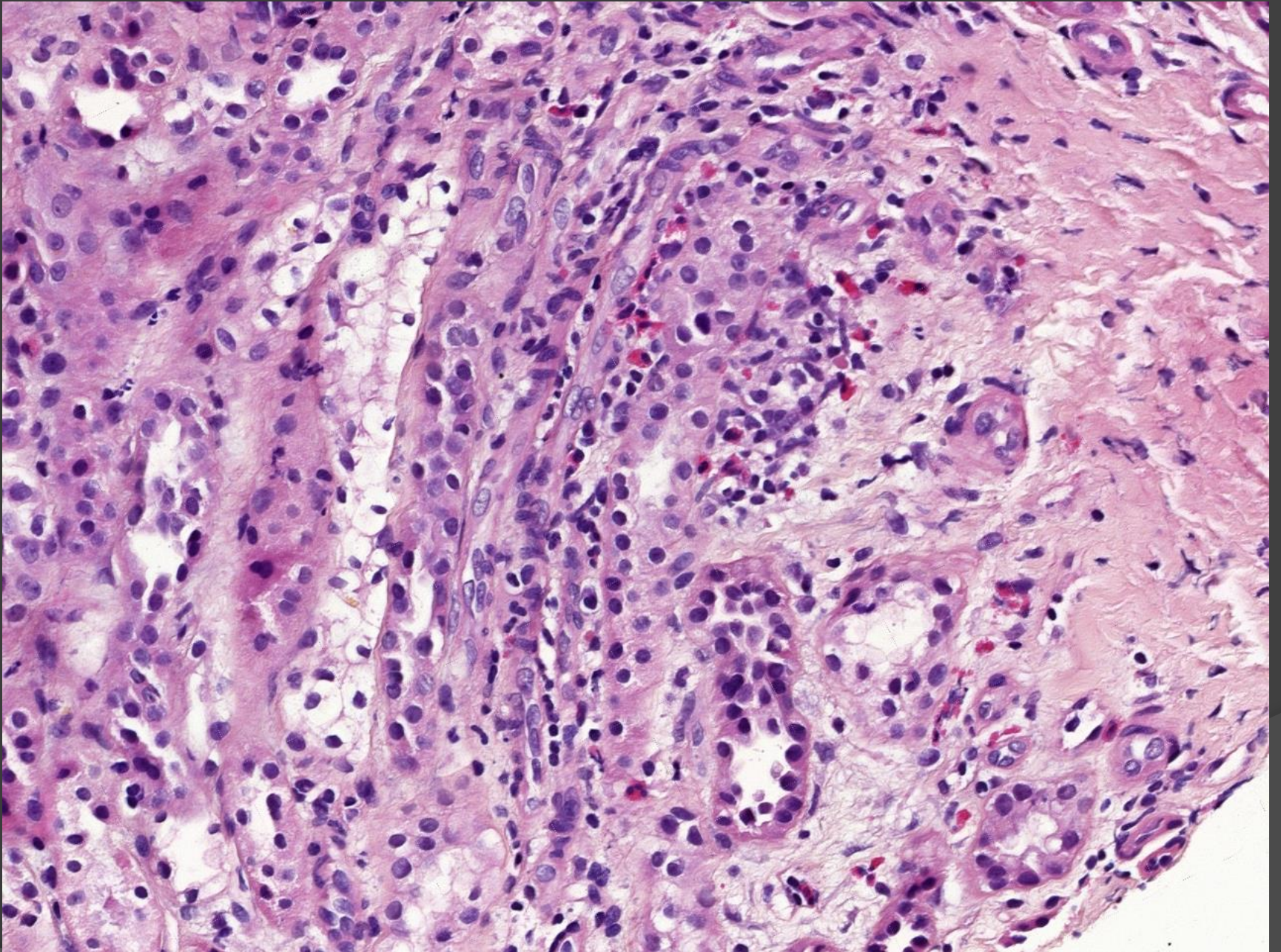
İLAÇ İLİŞKİLİ AKUT İNTERSİTİYEL NEFRİT



İLAÇ İLİŞKİLİ AKUT İNTERSİTİYEL NEFRİT



İLAÇ İLİŞKİLİ AKUT İNTERSİTİYEL NEFRİT



İNTERSİTİSYEL NEFRİT SEBEPLERİ

İlaç Reaksiyonları

İnfeksiyonlar

İmmün-aracılı Hastalıklar

Metabolik Hastalıklar

Obstrüksiyon

Toksik Reaksiyonlar

Kalıtsal Hastalıklar

İdyopatik

İnfeksiyon İlişkili Akut İntersitisyel Nefrit

Direk intersitisyel nefrit oluşturan infeksiyonlar

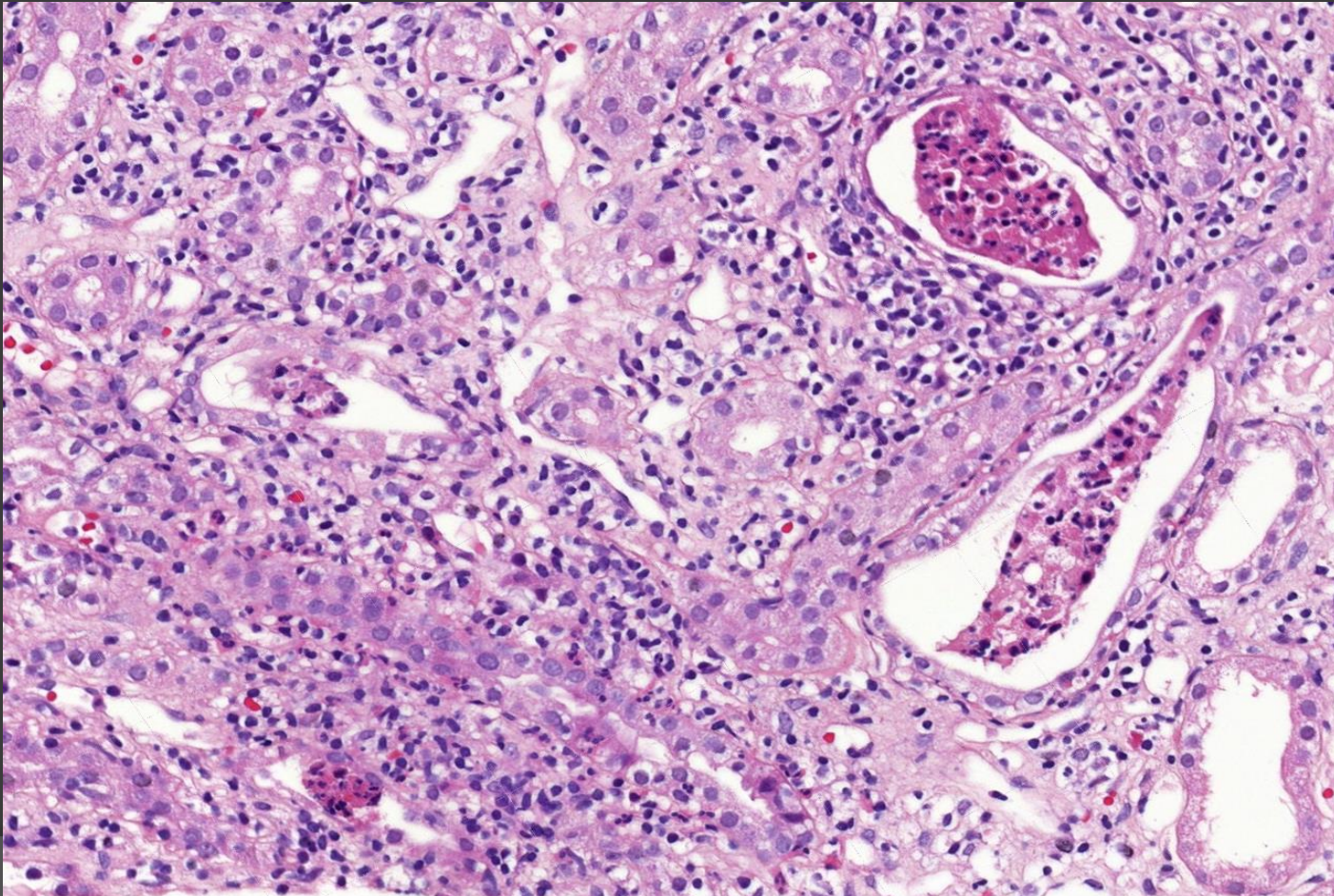
- **Bakteriyel:**
Pyelonefrit / Malakoplaki /
Tüberküloz / Atipik mikobakteri /
Leptospiroz / Riketsia
- **Viral:**
CMV / EBV / HSV / **BK Poliomavirus**
/ Adenovirus / Enterovirus /
Hantavirus
- **Fungal:**
Kandida / Aspergillus / Blastomikoz
/ Histoplasmosis /
Paracoccidioides

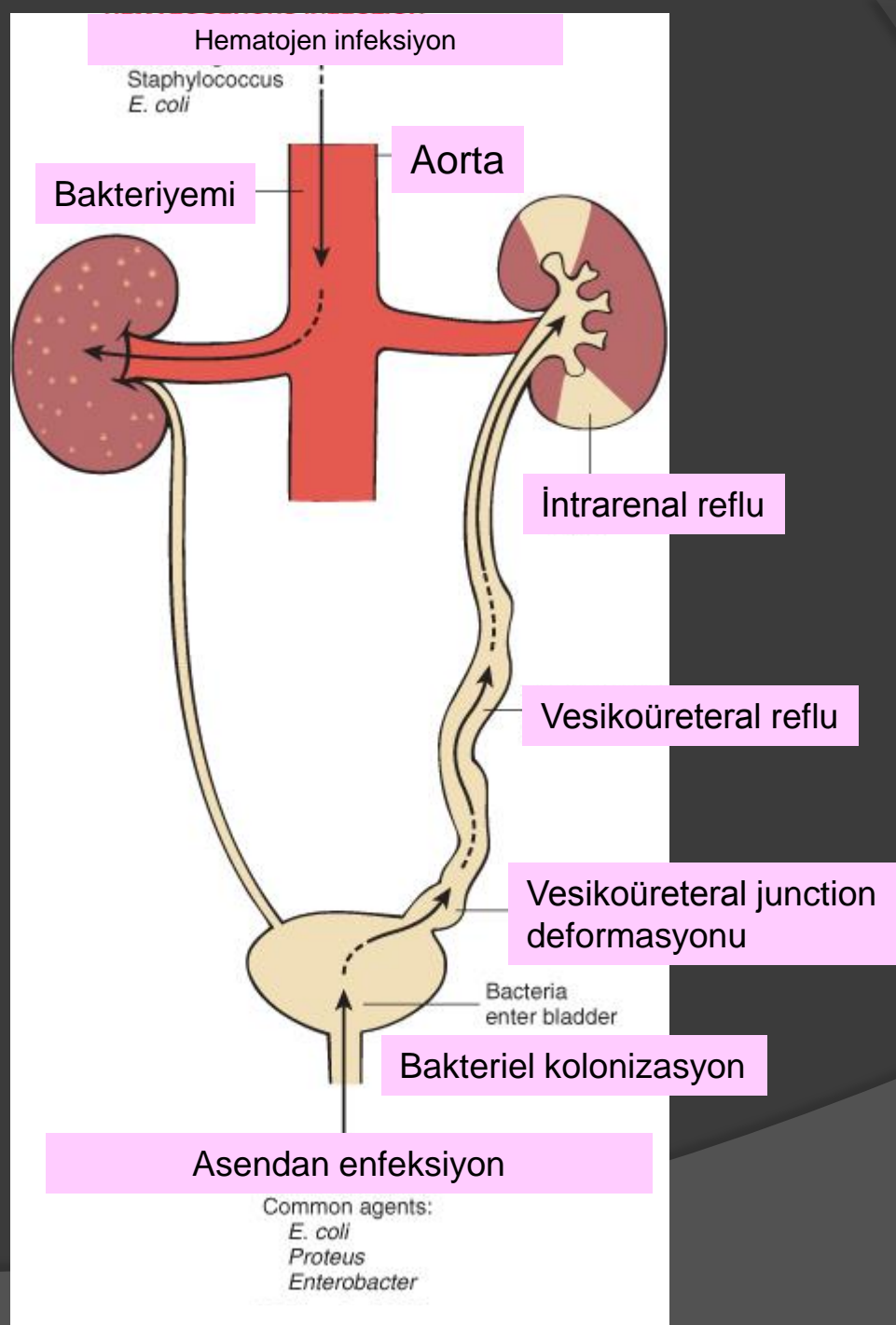
Reaktif intersitisyel nefrit oluşturan infeksiyonlar

- **Bakteriyel:**
Streptokok (Gr A1, B1) / Difteri /
Brusella / Enterobakter / Salmonella
/ Meningokok
- **Viral:**
Influenza / Kızamık / EBV /
Kabakulak / Hepatit A / Kızamıkçık
- **Diğerleri:**
Leishmaniasis / Klamidya / Q Ateşi /
Tokso plazma / Mikoplazma /
Lejyonella

AKUT PYELONEFRİT

1. **Asendan infeksiyona ikincil renal parankim infeksiyonu**
(üreter, renal pelvis ve kaliksler)
2. **Hematojen infeksiyona ikincil renal parankim inflamasyonu**
(pyelokalisyel sistem +/-)





İNTERSİTİSYEL NEFRİT SEBEPLERİ

İlaç Reaksiyonları

İnfeksiyonlar

İmmün-aracılı Hastalıklar

Metabolik Hastalıklar

Obstrüksiyon

Toksik Reaksiyonlar

Kalıtsal Hastalıklar

İdyopatik

Table II – Tubulo-Interstitial Nephritis Resulting from Immune Disorders

Associated with glomerular and systemic diseases

Disease induced by antibodies reactive with tubular basement membranes

Anti-glomerular basement membrane antibody mediated diseases

Membranous glomerulonephritis (GN) (rare)

Disease induced by antigen/antibody complexes deposited in tubular basement membranes

Systemic lupus erythematosus

Mixed connective tissue disease

Cryoglobulinemia

Immune complex GN (post-infectious GN)

Hypocomplementemic vasculitis and GN

Membranous GN

Disease associated with glomerulonephritis and/or vasculitis of uncertain pathogenesis, probably cell-mediated hypersensitivity

Sjogren's syndrome

Sarcoidosis

Associated with infection

Accompanying immune complex GN

Cortical interstitial nephritis associated with vasculitis and/or crescentic GN

Medullary angitis associated with vasculitis and/or crescentic GN

Primary Tubulo-Interstitial Diseases

Antitubular basement membrane antibody mediated disease

Drug associated

Primary

Antigen/antibody complex deposition mediated disease

Cell-mediated hypersensitivity disease

Infections

Drugs

Tubulo-interstitial nephritis with uveitis

IgG-4 related tubulo-interstitial nephritis

Idiopathic

Granülomatöz İntersitisyel Nefrit

❖ Birçok durumda ortaya çıkabilir:

* **İlaç tedavisine allerjik reaksiyon (en sık sebep) (%45)**

* Sarkoidoz (%29)

* İdyopatik (%10)

* Diğer (%6)

Wegener granülomatozisi

Yabancı cisim

BCG tedavisi

Ksantogranülomatöz Pyelonefrit

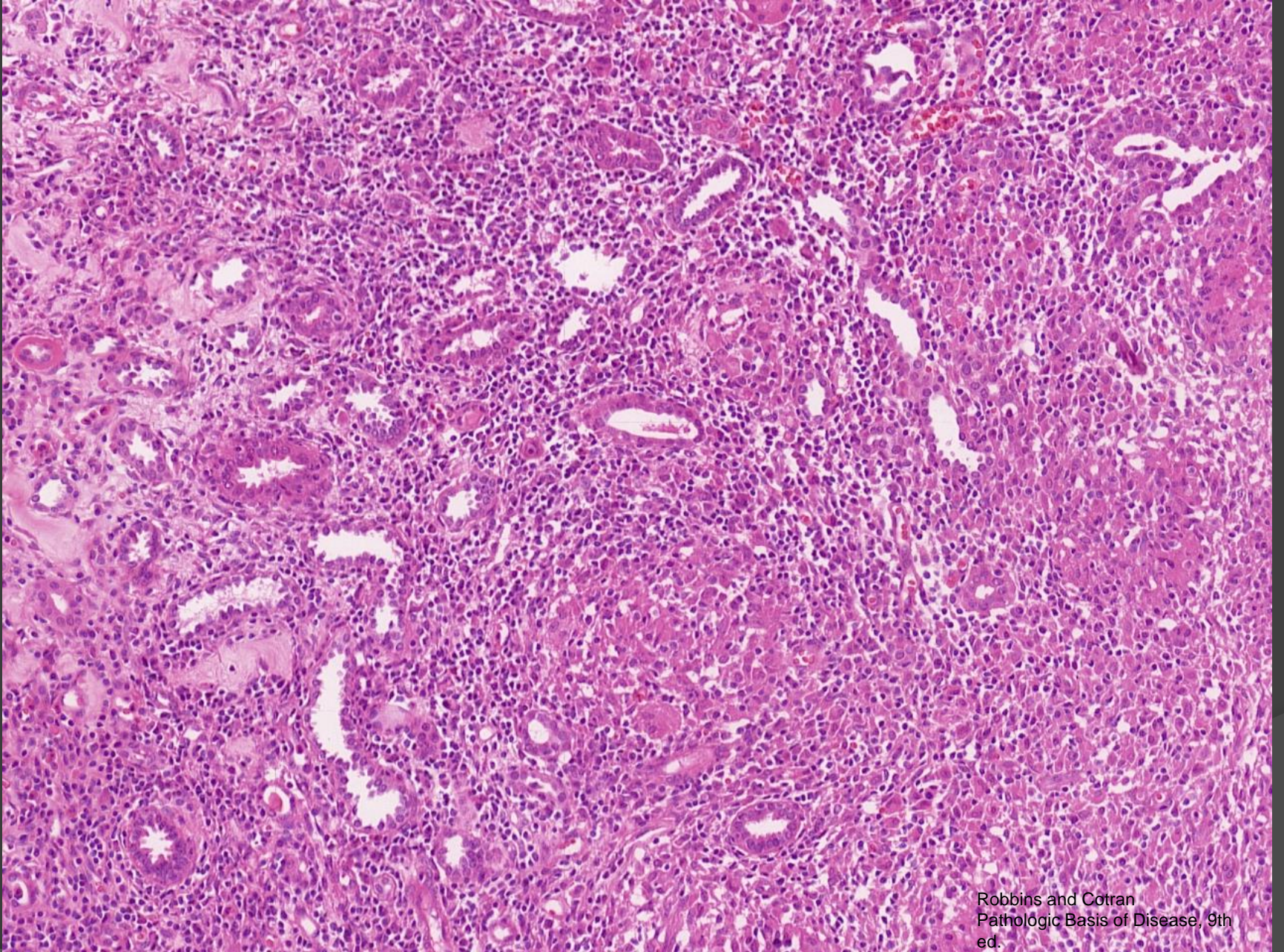
* **Tbc**

Bijol et al, Int J Surg Path 14: 57, 2006

❖ Karakteristik olarak değişen derecelerde lenfosit ve multinükleer dev hücreler içeren epitelooid histiosit grupları

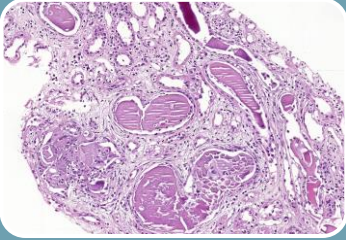
❖ Mikobakteri / mantar enfeksiyonlarında → kazeöz nekroz

GRANÜLOMATÖZ İNTERSİTİYEL NEFRİT



Tanısız Tübüler Patolojiler

Robbins and Cotran
Pathologic Basis of Disease, 9th
ed.

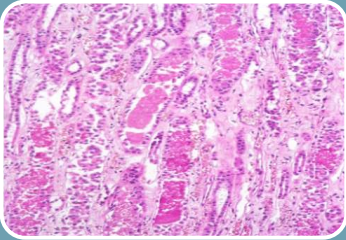


Myeloma Böbreği (Bence Jones Cast Nefropati)

Glomerüllerden filtre olan anormal Ig lerin tübüler hasarı

Yaşlı hasta

Dev hücreler ile çevrelenme gösteren cast yapısı

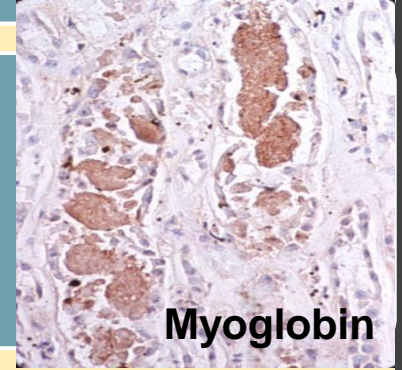


Myoglobinüri

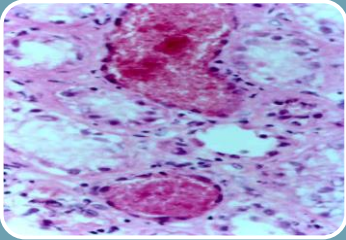
HE → turuncu – kahverengi cast yapıları

IHK ile tanı teyid edilir.

Kas hasarı / viral enfeksiyonlara bağlı myozit /
ve rabdomyoliz yapabilen ilaç kullanımı

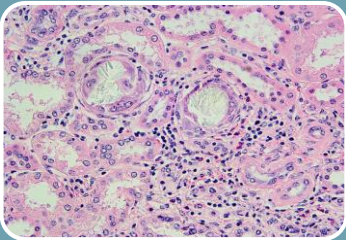


Myoglobin



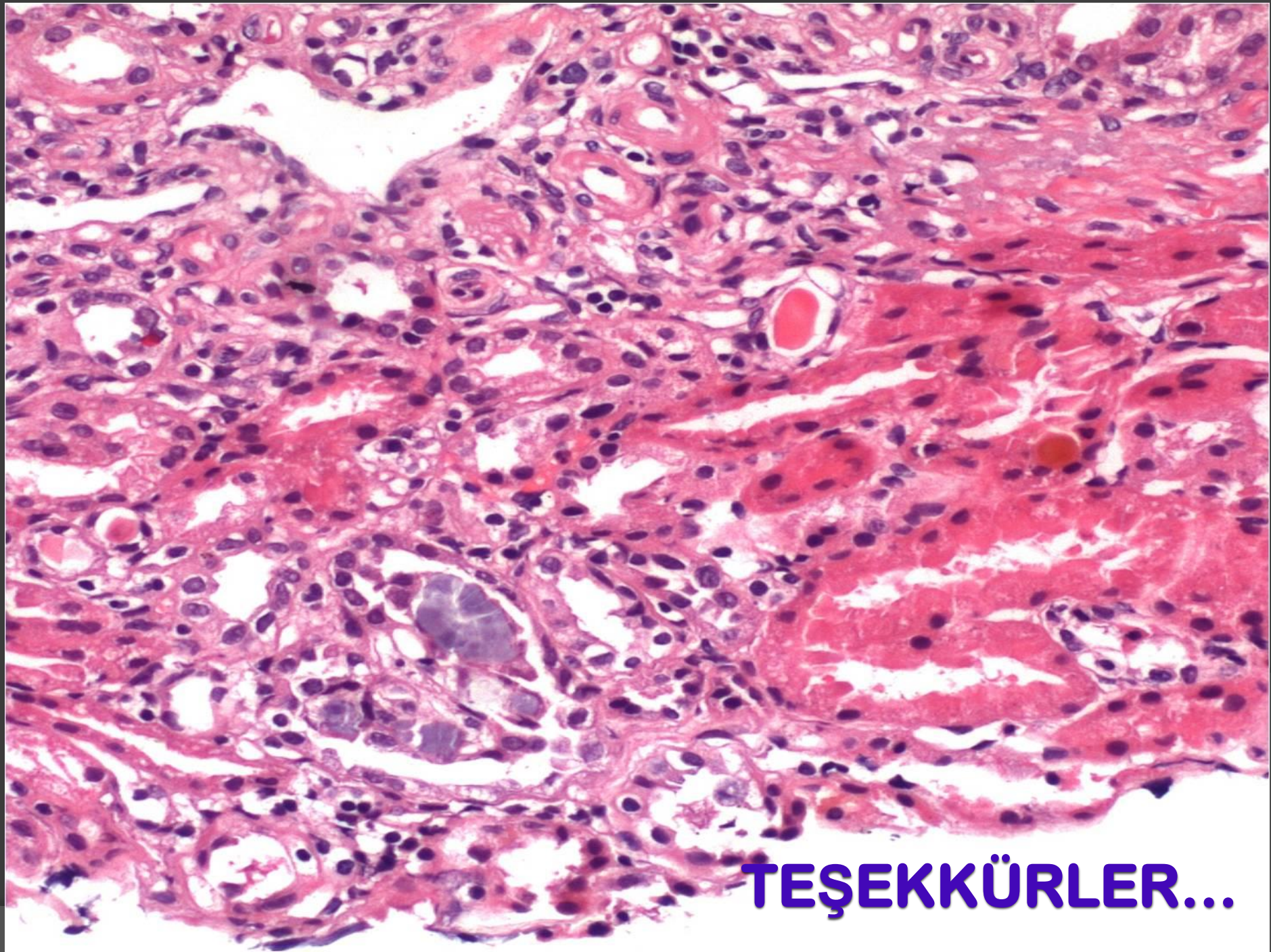
Hemoglobinüri - İnvasküler hemoliz

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri / Orak hücreli anemi / Talasemi / Hereditör sferositoz / Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler / Pirüvat kinaz eksikliği / uyumsuz transfüzyon reaksiyonları / paroksizmal soğuk hemoglobinürisi / İdyopatik otoimmün hemolitik anemi / Malaria / Kardiopulmoner bypass / Mekanik kalp kapağı ilişkili anemi / Kimyasal anemiler



Kristal Nefropatiler

- İlaç ilişkili
- Metabolik / kalıtsal formlar
- Paraprotein ilişkili
- → Tübüler hasar, obstrüksiyon ve intersitisyel inflamasyon



TEŞEKKÜRLER...