

Rivendicazione diagnostica

Prospettive per una diagnosi etiopatogenetica di nefrite
tubulointerstiziale

Dr. Angelo Micozzi

Volume 349: 2055-2063 Nov 20, 2003,
Number 21)

- signora di 68 anni
- ricoverata in ospedale a causa di un danno della funzionalità renale
- un mese prima aveva accusato difficoltà respiratoria, con una sensazione di febbre, la quale guarì a seguito dell'assunzione di un nebulizzatore (presumibilmente un broncodilatatore)

Prima del ricovero

- Due settimane dopo, sensazione di brivido, con dolori diffusi alle braccia e alle gambe: di 2-3 tavolette di ibuprofene ogni 4-5 ore, per due settimane, nonostante l'efficacia del farmaco risulti dubbia
- 10 giorni prima del ricovero sviluppa prurito. Consultato un medico, questi evidenzia un rialzo modico della temperatura (37,8°C) e prescrive un anti-istaminico (cetirizina)
- 4 giorni dopo, all'esame delle urine, risulta: proteine++; leucociti, da 50 a 100 nel sedimento e un moderato numero di cellule epiteliali. La creatinina ha un lieve rialzo (1,5 mg/dl), con urea nella norma.

Al ricovero in ospedale

- vomito, astenia marcata, malessere generale e contrazione della diuresi
- ha una storia ipertensiva. Abitualmente fa uso di idroclorotiazide, aspirina, estrogeni equini coniugati e complessi multivitaminici. Sei anni prima del ricovero è costretta a una isterectomia (con appendicectomia), per un carcinoma dell'endometrio
- All'ammissione si rileva solo un modesto aumento della temperatura e lievi segni di edema periferico

Table 1. Hematologic Laboratory Data on Admission.

Variable	Value
Hematocrit (%)	37.2
White-cell count (per mm ³)	14,700
Differential count (%)	
Neutrophils	66
Lymphocytes	11
Atypical lymphocytes	1
Bands	4
Monocytes	4
Eosinophils	14
Platelets (per mm ³)	208,000
Mean corpuscular volume (μm^3)	87
Prothrombin time	Normal
Partial-thromboplastin time	Normal

Table 2. Blood Chemical Values.*

Variable	On Admission	2nd Hospital Day	3rd Hospital Day	4th Hospital Day	5th Hospital Day
Glucose	Normal				
Bilirubin					
Conjugated	Normal				
Total	Normal				
Phosphorus (mg/dl)	6.3				16.1
Protein (g/dl)	7.4				
Albumin	2.0				
Globulin	5.4				
Cholesterol (mg/dl)			181		
High-density lipoprotein (mg/dl)			22		
Low-density lipoprotein (mg/dl)			98		
Triglycerides (mg/dl)			307		
Sodium (mmol/liter)	125		124	120	124
Potassium (mmol/liter)	3.0		3.3	3.6	4.3
Chloride (mmol/liter)	95		86	81	83
Carbon dioxide (mmol/liter)	24.5		20.8	14.9	17.6
Magnesium (mmol/liter)	Normal				1.0
Urea nitrogen (mg/dl)	40	43	63	80	98
Creatinine (mg/dl)	3.7	4.0	6.2	7.2	7.6
Calcium (mg/dl)	7.1				5.6
Creatine kinase	Normal				
Creatine kinase isoenzymes †	Normal				
Troponin T ‡	Normal				
Alkaline phosphatase	Normal				
Aspartate aminotransferase (U/liter)	66				
Alanine aminotransferase (U/liter)	51				
Amylase	Normal				
Lipase §	Normal				
IgG (mg/dl) ¶		1980			
IgA (mg/dl)		506			
IgM (mg/dl) **		Normal			
C4 (mg/dl) ††		15			
Test for antinuclear antibodies ‡‡		Positive (at 1:40 and 1:160), with a speckled pattern			
Serum protein electrophoresis		Abnormal (2 very low concentration bands in slow gamma region, identified as IgG kappa M components)			

* To convert the values for phosphorus to millimoles per liter, multiply by 0.3229. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the value for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. To convert the value for magnesium to milliequivalents per liter, divide by 0.5. To convert the values for urea nitrogen to millimoles per liter, multiply by 0.357. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for calcium to millimoles per liter, multiply by 0.25.

† The normal range is 0 to 6.9 ng per milliliter.

‡ The normal range is 0 to 0.09 ng per milliliter.

§ The normal range is 1.3 to 6.0 U per liter.

¶ The normal range is 614 to 1295 mg per deciliter.

|| The normal range is 69 to 309 mg per deciliter.

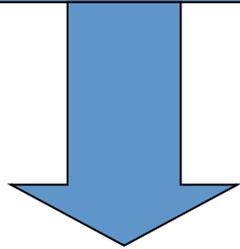
** The normal range is 53 to 334 mg per deciliter.

†† The normal range is 20 to 58 mg per deciliter.

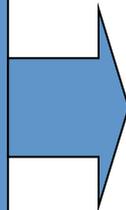
‡‡ The normal result is negative (at 1:40 and 1:160).

L' esame urine mostra +++ per le proteine, con un peso specifico di 1030 e tracce di chetoni. Il sedimento contiene contiene 0-2 cellule della serie rossa e bianca, con pochi batteri e cilindri ialini. ECG nella norma. Nulla di rilevante all' esame obiettivo.

sospesi: ibuprofene e idroclorotiazide. Si provvede alla somministrazione di morfina per i dolori agli arti e di lorazepam per l'insonnia. Si comincia con una minidose di eparina. La paziente rimane afebrile per tutto il tempo..



Al secondo giorno di ricovero scompaiono il prurito e la nausea. Il volume urinario è di 80-90 ml ogni otto ore, con una escrezione di 3,4 mg di proteine nelle 24 ore



Continua il miglioramento anche al terzo giorno, ma permane il modico edema periferico. Si comincia anche una infusione intravenosa di metilprednisolone (500 mg/die). Persiste oliguria nei tre giorni successivi. Urinocoltura negativa

TAC addomino-pelvica: non idronefrosi; calcolo di 2 mm al rene sx. diverticoli nel sigma, ma senza segni di infiammazione. Numerosi linfonodi nella regione paraortica, tutti al di sotto di 1 cm, e in quella inguinale.

La lastra del torace mostra un ispessimento della pleura a livello apicale, da ambo i lati (normale tutto il resto).

Procedura diagnostica

- durata del danno renale
- non è evidente alcuna patologia cronica di base, ad eccezione della storia ipertensiva
- L'oliguria e il tempo del declino della funzionalità renale, orientano verso una diagnosi di danno renale acuto progressivo

Diagnosi differenziale

- glomerulonefrite
- nefrite interstiziale
- malattia tubulare
- malattia vascolare

Ragionamento diagnostico

- Inizialmente, al primo consulto del medico, la paziente presentava proteinuria, piuria e cellule tubulari nel sedimento. Ossia un quadro compatibile con un processo tubulo-interstiziale, piuttosto che con una glomerulonefrite acuta (nella quale la proteinuria si associa a emazie). La *glomerulonefrite* non può essere esclusa a priori, sia per il basso livello di C4, sia per la presenza di ANA, che indirizzerebbero verso una nefrite lupica.
- Altra possibilità è la glomerulonefrite membranosa associata al pregresso cancro dell'endometrio e alla conseguente forma vasculitica, con ANCA positivi (che mancano nella paziente).

Nefrite interstiziale acuta

- La *nefrite interstiziale* è caratterizzata da fenomeni infiammatori, che rimangono confinati ai compartimenti tubulari e interstiziali, risparmiando i glomeruli e i vasi
- Può essere acuta (come eventualmente nel caso della signora) o cronica. Si considerano tre tipi di nefrite interstiziale acuta: immuno-mediata, infettivo-mediata e idiopatica.

Table 3. Types of Interstitial Nephritis.

Immune-mediated

Drug hypersensitivity

Immunologic diseases

 With glomerulonephritis: lupus nephritis, IgA nephropathy

 Without glomerulonephritis: transplant rejection, sarcoidosis, Sjögren's syndrome

Infection-mediated

Organism in kidney: bacterial pyelonephritis

No organism in kidney (i.e., systemic infection)

Bacterial infection: β -hemolytic streptococcus, legionella, brucella, mycoplasma, *Treponema pallidum*, rickettsia

Viral infection: Epstein-Barr virus, human immunodeficiency virus, cytomegalovirus

Idiopathic

Table 4. Examples of Drug-Associated Causes of Interstitial Nephritis.

Antibiotics

Penicillins

Cephalosporins

Other (quinolones, sulfa-containing drugs)

Diuretics

Thiazides

Furosemide

Analgesics

Nonsteroidal antiinflammatory drugs

Anticonvulsants

Phenytoin

Carbamazepine

Phenobarbitol

Other

Allopurinol

Cimetidine

Table 5. Renal Syndromes Associated with the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs.

Acute renal failure

Prerenal changes due to decreased intrarenal production of vasodilatory prostaglandins

Acute interstitial nephritis

Acute interstitial nephritis with the nephrotic syndrome

Fluid and electrolyte abnormalities

Edema

Hypertension

Hyponatremia

Hyperkalemia

Type IV renal tubular acidosis

Chronic interstitial nephritis

Renal papillary necrosis

Acute

Chronic

La diagnosi

Si stima che una sindrome nefrosica insorga in più del 70% dei casi di nefrite acuta interstiziale da FANS, soprattutto in pazienti oltre i 50 anni.

La causa rimane, comunque, oscura, anche se è stata ipotizzata una cascata di eventi che conducono alla produzione di metaboliti dell'acido eicosatetraenoico, con reclutamento e attivazione di linfociti T.

In pratica la diagnosi di nefrite interstiziale si basa, essenzialmente, su dati clinici, in quanto è rara la necessità di eseguire una biopsia renale percutanea.

Domande giustificate

Il dr. *David J.R. Steel* (nefrologo) fa notare che questa paziente presenta alcune manifestazioni atipiche, rispetto alla nefrite interstiziale indotta da FANS, tra le quali i sintomi respiratori e l' eosinofilia.

Chiede se sia stata considerata la possibilità di una vasculite, ad esempio con la titolazione degli ANCA.

Il dr. *Bazari* (nefrologo) risponde che gli ANCA sono stati ricercati, ma il loro risultato è stato negativo.

Diagnosi definitiva

- nefrite interstiziale acuta, con sindrome nefrosica, dovuta a FANS (ibuprofene), associata a necrosi tubulare acuta.
- Il meccanismo patogenetico, alla base di questa forma di nefrite, sembra mediato dai CD4+ o dai CD8+ citotossici linfociti T.
- Si pensa che l'antigene responsabile della attivazione linfocitaria sia il farmaco o qualche suo catabolita, il quale si legherebbe a macromolecole autologhe

Decorso clinico

Dopo la biopsia, la paziente ha praticato tre dialisi peritoneali e un trattamento steroideo (metilprednisolone), da cui ha ottenuto la remissione completa della sintomatologia, tanto da essere dimessa in 12° giornata.

Al momento della dimissione, comunque, la creatinina è di 2,9 mg/dl, tornando alla normalità dopo altri tre giorni.

Discussione omeopatica

- L'approccio omeopatico avrebbe dato una importanza notevole ai precedenti clinici della signora (ossia la dispnea e la febbre insorti un mese prima);
- anche l'esordio della sintomatologia attuale presenta alcuni eventi caratteristici, che potrebbero orientare la diagnosi: brividi e dolori agli arti. Anche in questa fase, come nella precedente, è possibile intervenire con una terapia appropriata, ovviamente conseguente a una diagnosi;

- L'assunzione di ibuprofene è inefficace. Ciò dimostra almeno due cose: l'impostazione terapeutica non dipende da una diagnosi precisa, così come i dolori articolari non si verificano *per se*, ma rappresentano l'epifenomeno di un processo patogenetico probabilmente autoimmune;
- la comparsa del prurito è messa in relazione a una forma di ipersensibilità da farmaco, che però si associa a rialzo della temperatura (il quale potrebbe essere correlato all'allergia, ma potrebbe più verosimilmente dipendere da un fattore intrinseco);
- la proteinuria, la piuria, la presenza significativa di leucociti e di cellule epiteliali di sfaldamento, prima del ricovero, avrebbero dovuto fornire un ulteriore spunto di riflessione;

- il ricovero, finalmente, diventa necessario quando insorgono i sintomi nefrosici (astenia, malessere generale, edema periferico lieve e oliguria);
- fino a questo momento, ma lo stesso atteggiamento verrà mantenuto anche in seguito, non viene attribuita alcuna importanza all'anamnesi, se non per l'ipertensione (che richiede l'uso di idroclorotiazide) e per il carcinoma dell'endometrio (di sei anni prima);
- in tutte le fasi della malattia, prima e durante il ricovero, sarebbe stato essenziale comprendere la possibile correlazione tra la sintomatologia infiammatoria (dispnea, brividi, febbre, dolori articolari) ed eventuali fenomeni ricorrenti, presumibilmente a carico delle prime vie respiratorie (senza trascurare le vie urinarie);

- i dati di laboratorio, al ricovero, mettono in evidenza: leucocitosi (14.700), con linfopenia (11%) ed eosinofilia (14%); proteine, chetoni, batteri (pochi, ma presenti) e cilindri ialini nelle urine; ipertrigliceridemia, iponatremia e ipokalemia; aumento progressivo della azotemia e della creatininemia; aumento di IgG (1980) e IgA(506), con diminuzione di C4 e presenza di un titolo ANA 1/160; calcolo di 2 mm al rene sx (TAC), linfonodi subcentimetrici, paraortici e inguinali; ispessimento pleurico apicale da ambo i lati (Rx torace);
- risulta incomprensibile la somministrazione di eparina, mentre la sospensione di ibuprofene e idroclorotiazide si associa alla scomparsa del prurito;
- il caso si risolve con la dialisi peritoneale e con l'assunzione di medrol.

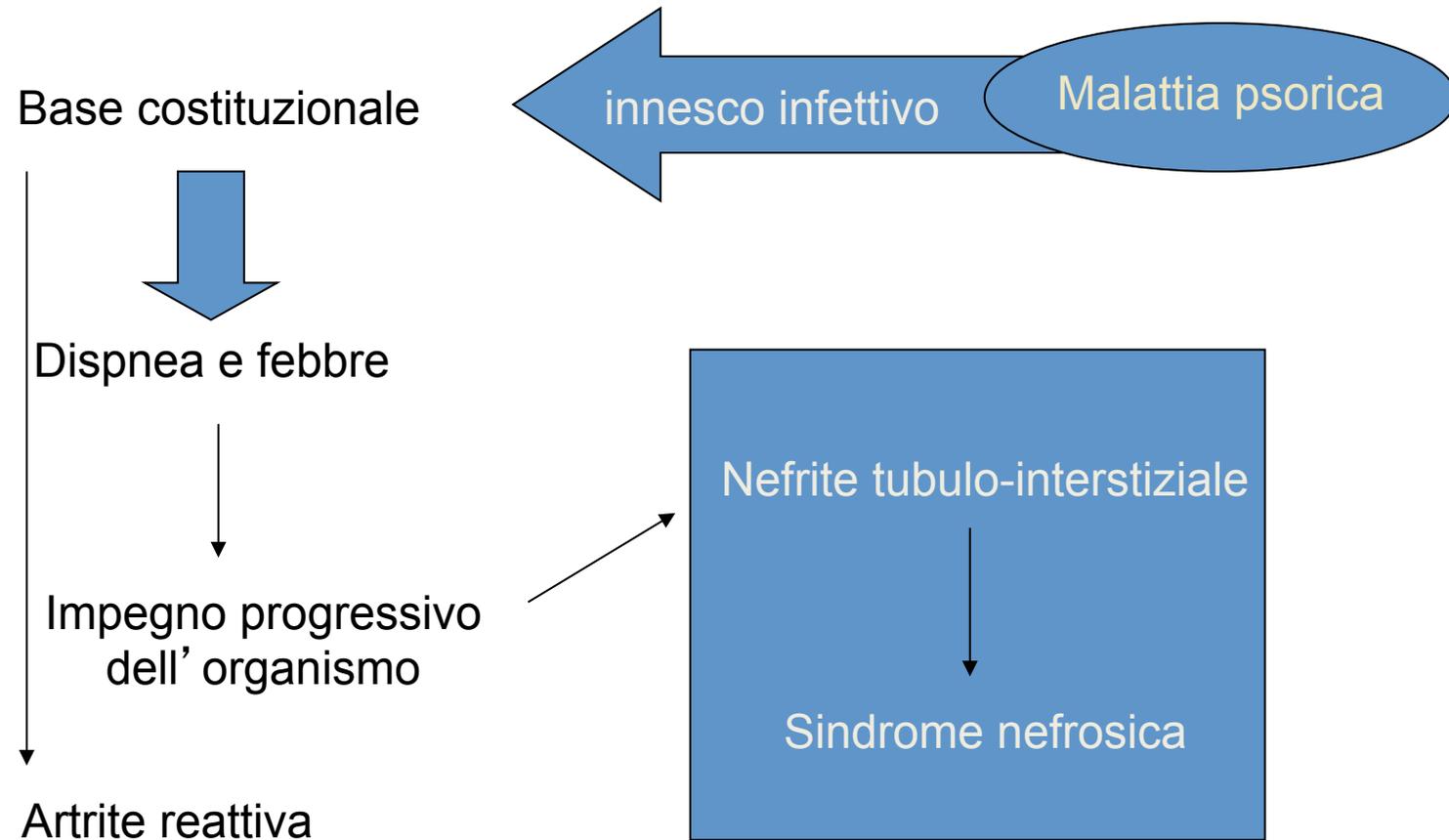
Sintomi di latenza psorica

- frequenti attacchi di asma;
- dolori di tipo tensivo e tirante alla nuca, alla schiena e agli arti, soprattutto ai denti (se il tempo è umido o tempestoso, quando il vento soffia da nordovest o da nordest, dopo raffreddamenti, movimenti errati, passioni spiacevoli, etc.);
- ritorno dei dolori e dei disturbi durante il riposo, che svaniscono durante il movimento.

Sintomi di psora evoluta

- afflusso di sangue alla testa (relativo alla ipertensione);
- respiro breve (dispnea)
- dolori tensivi agli arti, tiranti (laceranti), in parte nei muscoli, in parte nelle articolazioni (reumatismi);
- quando ha i brividi (sente freddo dappertutto), non è in grado di urinare;
- L'urina forma rapidamente un deposito;
- L'urina che viene emessa è torbida e sierosa.

Esordio della sintomatologia



Quadro clinico di nefrite tubulo-interstiziale

- Rash cutaneo
- Febbre
- Dolori articolari
- Malessere generale
- Segni di insufficienza renale
- Eosinofilia (non patognomonic)

Innesco infettivo della nefrite t-i (Singh)

- Streptococcus
- Legionella
- Brucella
- Treponema
- Mycoplasma
- Rickettsia
- EBV, HIV, CMV

Malattie croniche di base

- Artrite reumatoide
- Sindrome di Sjogren
- Nefropatia IgA mediata
- Uveite anteriore acuta (HLA: DR1, DQ1; secondo altri autori DR6, DQ5)
- LES
- Gammopatia monoclonale

Inneschi descritti da medline

- Salmonella
- Chlamydia group
- Campylobacter jejuni
- Yersinia pseudotuberculosis
- Shigella sonnei
- Listeria monocytogenes
- Proteus, e.coli, klebsiella
- Adenovirus, coronavirus

Modello sperimentale di nefrite t-i

- Antigene TBM (tubular basement membrane): simile a fibronectina e laminina
- Iniezione su ratti e topi
- Condizione di autoimmunità (infiltrato linfo-monocitario)
- Ruolo dei superantigeni (casi descritti di tossinfezione alimentare da staphylococcus: TSST-1)

Dubbi diagnostici di malattia iatrogena

- Aumento IgA
- Eosinofilia, con infiltrato eosinofilo negli interstizi renali
- Aumento ANA (1/160 nel caso citato)
- Febbre iniziale e successiva
- Dolori articolari (per i quali si richiede il FANS)

La rivendicazione di Antigone

Dateci soprattutto le vostre idee vaghe, le vostre contraddizioni, le vostre idee fisse, le vostre condizioni senza prova, ossia tutto ciò che non rientra in un protocollo definito, perché solo in questo modo si riesce a ipotizzare una diagnosi dell' individuo

Chi è allora Antigone in questa scena, e che cosa dobbiamo farcene delle sue parole, che diventano eventi drammatici, atti performativi? Essa non è l'umano, ma parla con il linguaggio dell'umano; le viene vietata l'azione, tuttavia agisce e il suo atto non è una semplice assimilazione a una norma esistente

Come Antigone...

...dunque, l'omeopatia rivendica un ruolo e uno spazio significativi, nell'ambito della medicina, in quanto sistema formale e non sostanziale. Si pensa al modo, prima ancora del "che cosa". La ricerca sperimentale, infatti, pur essendo capace di elaborare dati, non riesce a unificare le conoscenze frammentate, lasciando il clinico nella solitudine dei casi individuali. L'omeopatia può essere il collante di questa frammentazione, poiché attribuisce valore ai sintomi nel loro insieme e li lega a un nesso causale

Ipotesi virale

- Quale virus può unire i diversi sintomi?
- Ruolo di ANA punteggiato
- Il rash cutaneo e il prurito
- Possibile innesco da parvovirus B19