

Mechanisms of Renal Disease рактическа<mark>я bules:</mark>ренция РДО 21-23 **Limmune**2019 г. -ischemia -inflammation -infection -other

Acute Interstitial Nephritis

- Commonly due to drug hypersensitivity reaction
- No immune complexes with drug reaction
- Rule out other etiologies
- Presents with AKI ад А. Фого XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

Drug-Induced Interstitial Nephritis

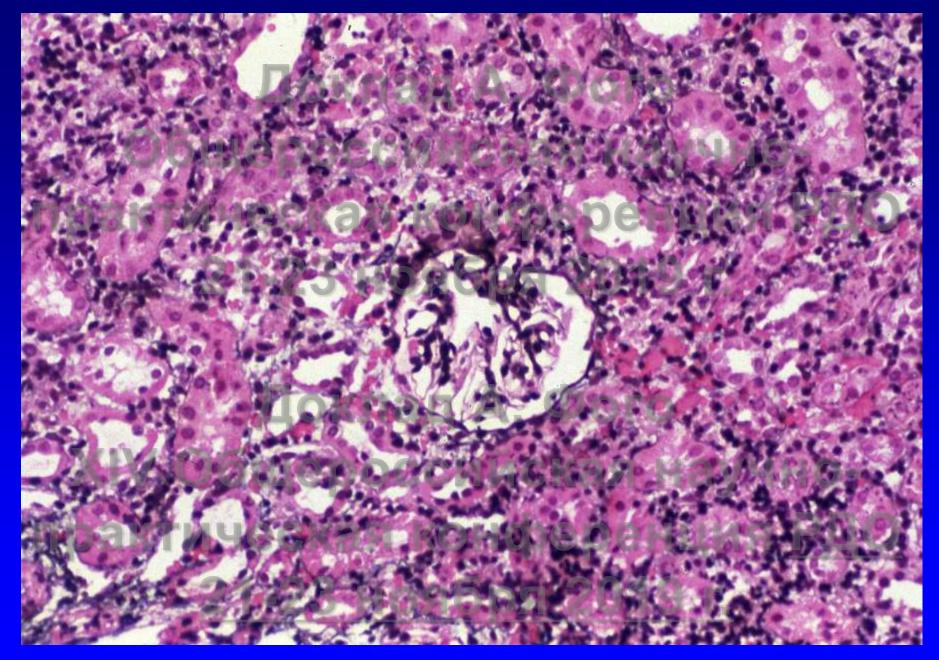
Общероссийская научно-

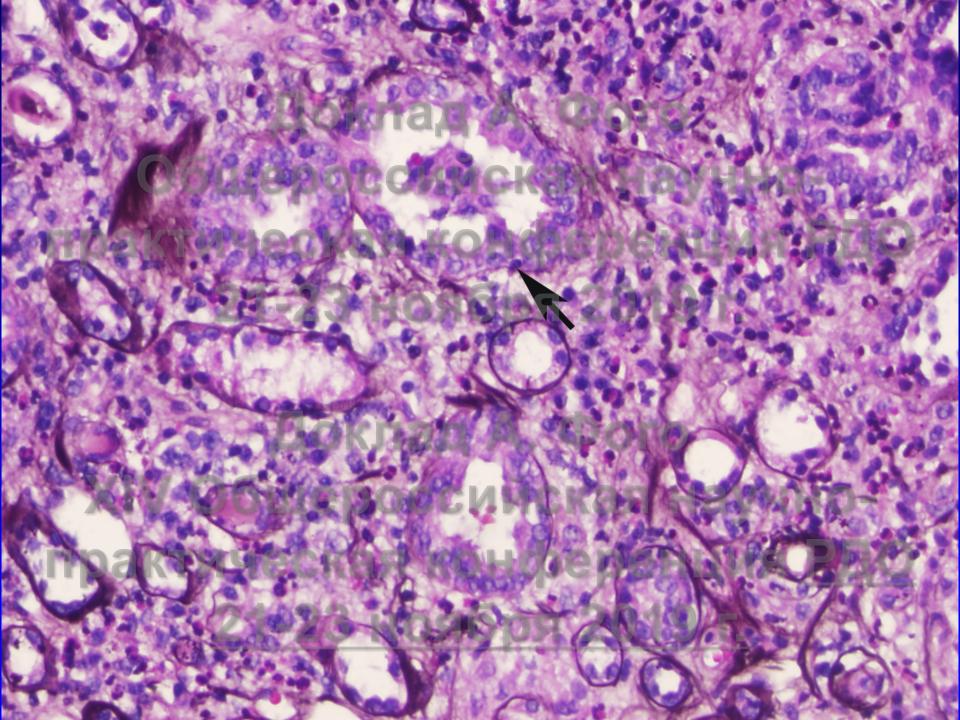
практическая конференция РДО
- +/-Granulomas, localized, non-

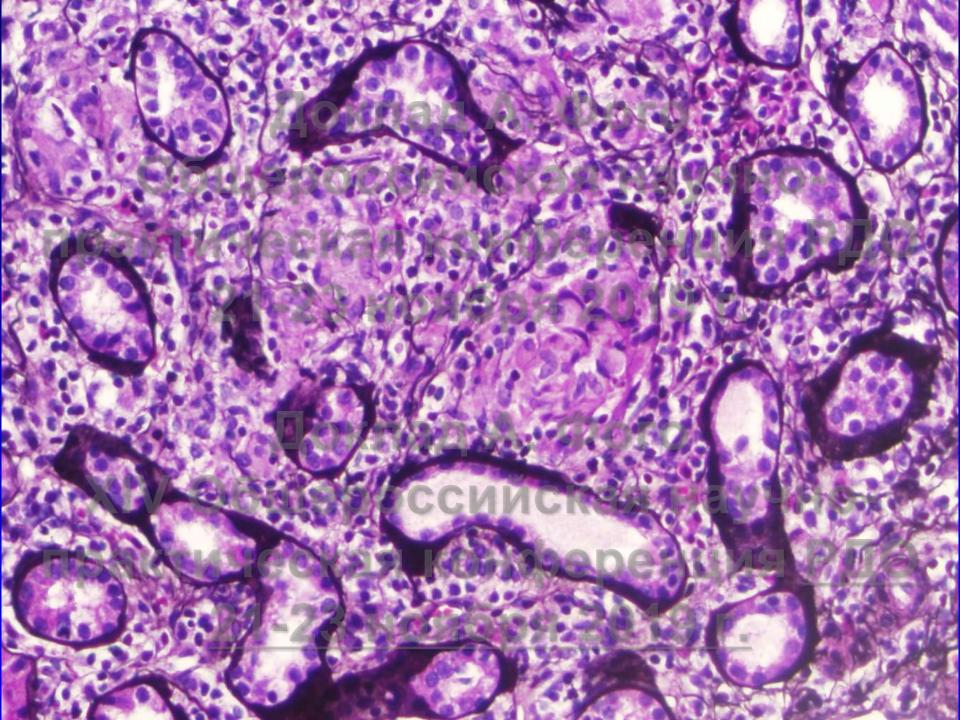
- +/-Granulomas, localized, nonnecrotizing
- Eosinophils (+/-) A. Фого
- Stains for organisms (-) научно-

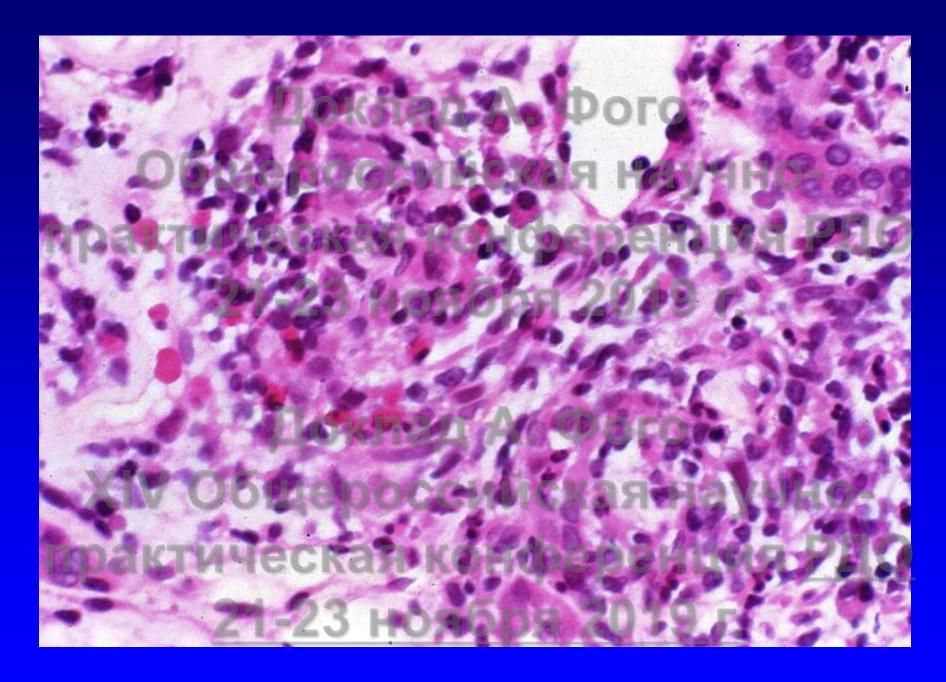
практическая конференция <u>РДО</u>
21-23 ноября 2019 г.

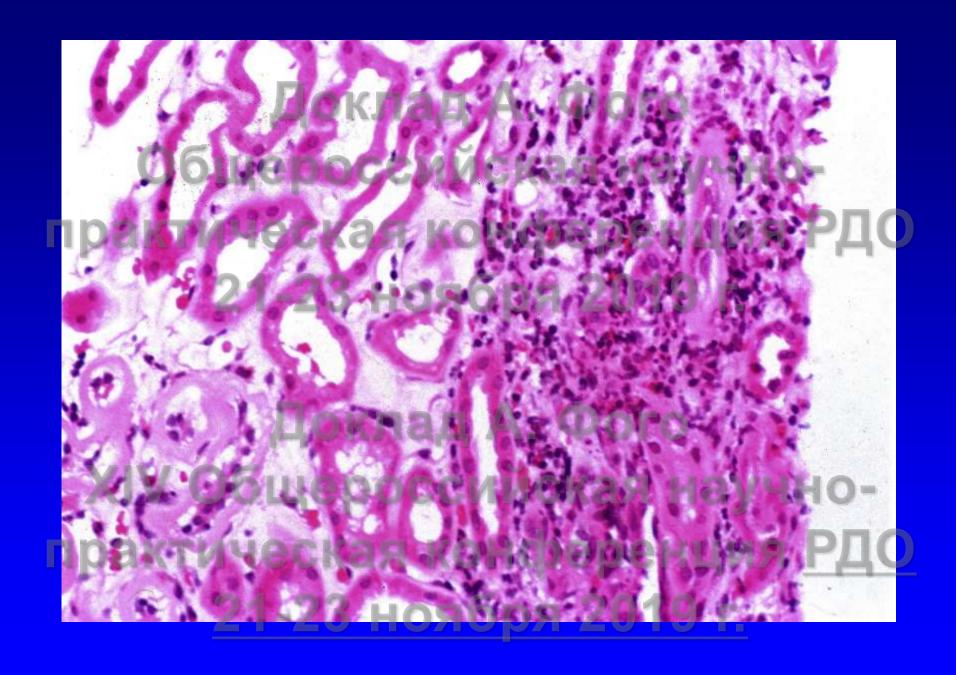
Drug	Mechanism	Key clinical/pathologic features
β-lactam antibiotics Общ	Idiosyncratic Д А. С ероссийска	AIN, CD4+ T-cells, eosinophils, ±non-necrotizing granulomas Fever, rash, eos, pyuria
Практич 21	Idiopathic, dose- dependent КОНФ -23 ноября	AIN, CD4+ T-cells, eos, ±non- necrotizing granulomas, rare vasculitis ARF, hemolytic anemia, low platelets, hepatitis, fever, rash, eos
NSAIDs selective COX-2 inhibitors XIV Об	Ischemic ATN, and/or hypersensitivity А. Сироссийской веская конфо	Hypersensitivity: AIN, variable eos, ±non-necrotizing granulomas, may also have MCD, membranous (can be PLA2R+). Ischemic: ATN, rarely papillary necrosis, PG-related
Proton pump 21 inhibitors	Hypersensitivity, unknown mechanism	Rare triad hypersensitivity symptoms, AIN, eos Major risk factor for CKD

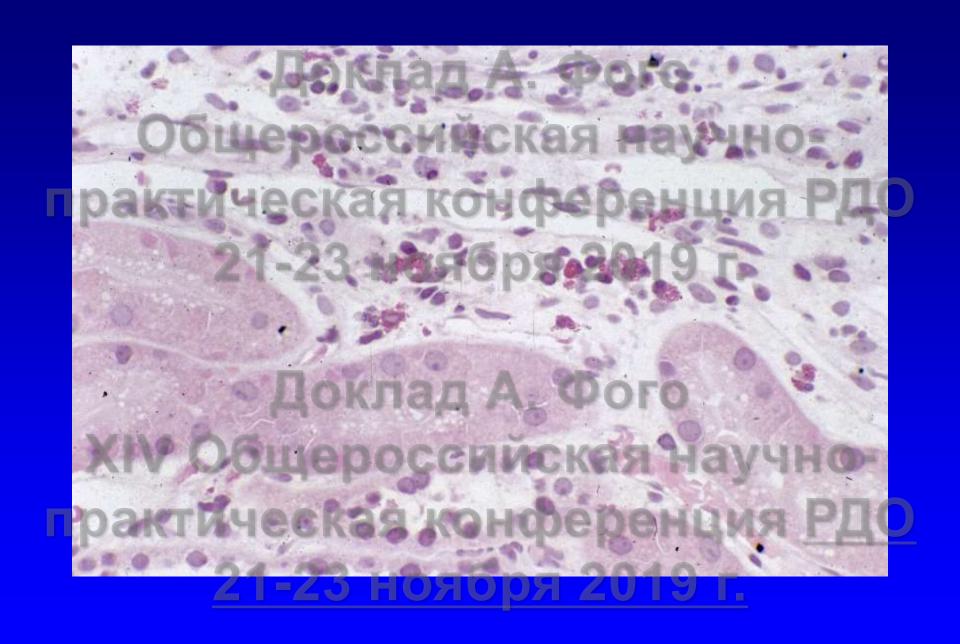






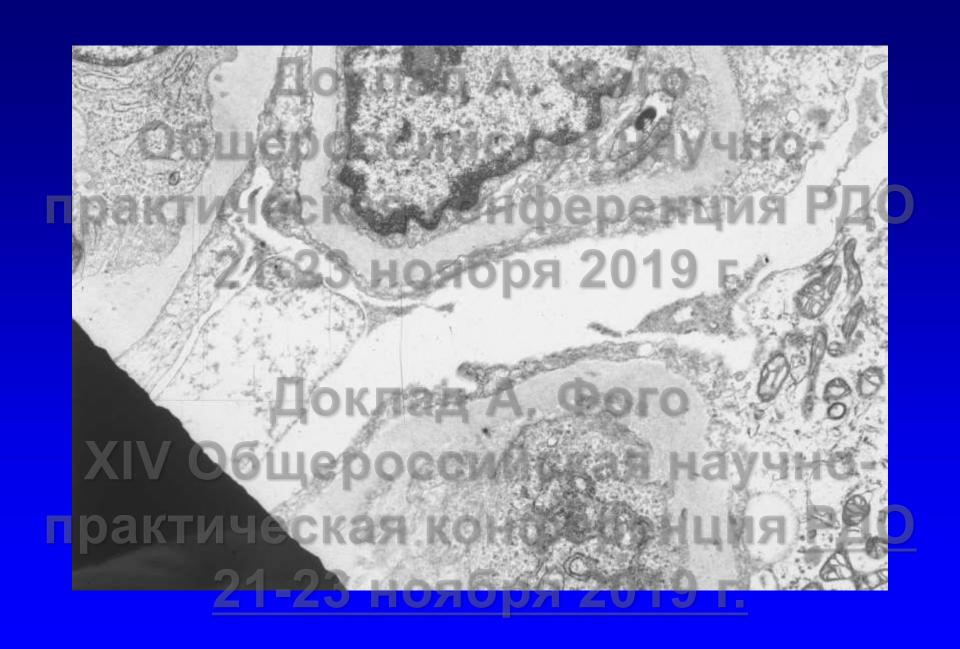






NSAIDs-Induced Interstitial Nephritis

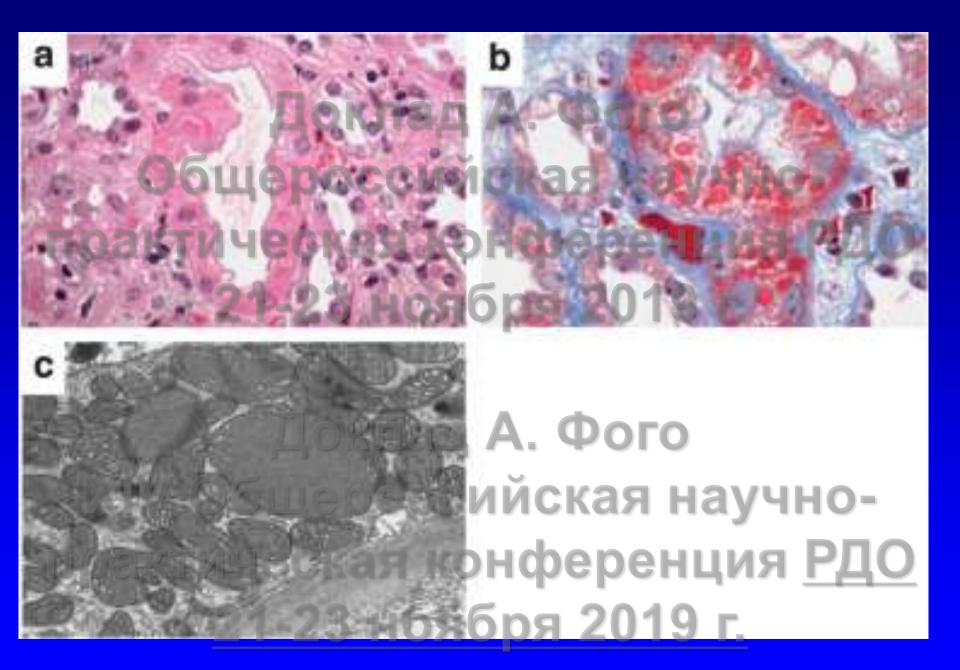
• Общероссийская научно-• Some patients may also have minimal change-like disease with nephrotic proteinuria, foot process effacement Общероссийская научноическая конференция РД 21-23 ноября 2019 г.



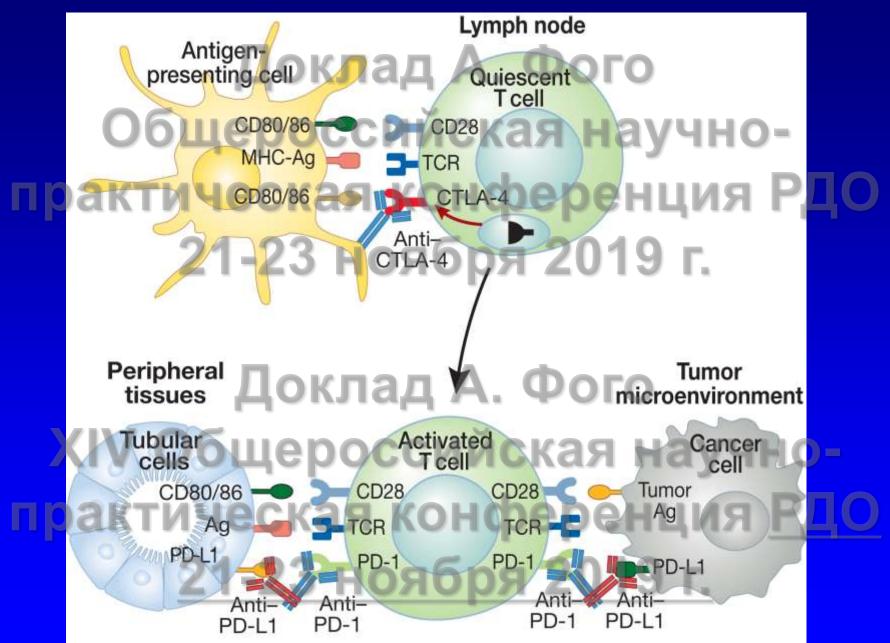
Tenofovir Toxicity

- HAARTIdrug оссийская научно-
- практическая конференция РДО
- Drug accumulates in PT 2019 L
- Mitochondrial damage
- Localized enlarged, reddish tubules by LM
- Injured abnormal mitochondria by EM ЧНОпрактическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.



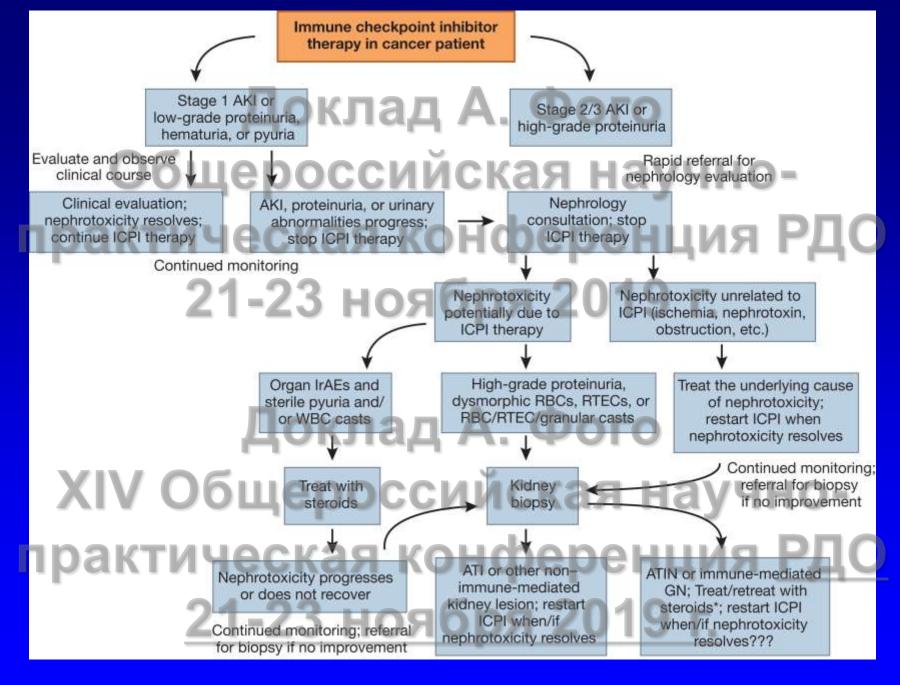


Immune Check Point Inhibitors



Copyright © 2019 International Society of Nephrology Terms and Conditions

Immune Check Point Inhibitors- Systemic Side Effects Ophthalmologic Neurologic Conjuntivitis Neuropathy Episcleritis, scleritis Myelopathy Uveitis GB syndrome Retinitis Encephalitis Blepharitis Myasthenia gravis Pulmonary Cardiovascular Pneumonitis Myocarditis Pleuritis Pericarditis ... Granulomatosis Endocrine Gastrointestinal Thyroiditis = **Pancreatitis** Hypophysitis lleitis, colitis Hypothyroidism Gastritis Adrenal **Hepatitis** insufficiency Musculoskeletal Diabetes mellitus Myositis Dermatologic Arthritis Vitiligo **Dermatomyositis** Psoriasis Kidney Rash Acute tubulointerstitial Stevens-Johnson nephritis Acute tubular necrosis Hematologic Minimal change disease Hemolytic anemia Membranous GN Neutropenia Necrotizing GN FSGS, C3GN Thrombocytopenia



TBM Immune Complex Deposits

- Granular IgG, complementя научно-
- Common in class III, IV, V Jupus нция РДО
- May occur in other settings:
- In about 25% of polyoma virus nephropathy cases
- In most IgG4-related disease XIV Общероссииская научно-
- практическая конференция <u>РДО</u>
- Presents with AKI оября 2019 г.

Доклад А. Фого Общероссийская научнопрактическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

Доклад А. Фого XIV Общероссийская научнопрактическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г. SV40 Доклад А. Фого Общероссийская научно-практическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

Доклад А. Фого XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО 1gG 21-23 ноября 2019 г.

ImmuneaTBM dnjury

Linear TBM staining ская научно-Anti-TBM disease конференция РДО Rare 21-23 ноября 2019 г.

Autoantibody to tubular antigen
Circulating antibody detected
XIV Общероссийская научнопрактическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Общерования важнопрактическая конференция БВС 21-23 ноября 2019

April 2006 And State State And Company of the State St

Доклад А. Фого Общероссийская научно- практическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

Доклад А. Фого XIV Общероссийская научнопрактическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

Доклад А. Фого Общероссийская научнопрактическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

Доклад А. Фого XIV Общеросомиская научнопрактическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г. Доклад А. Фого Общероссийская научно- практическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

Доклад А. Фого ХІV Общероссийская научнопрактическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

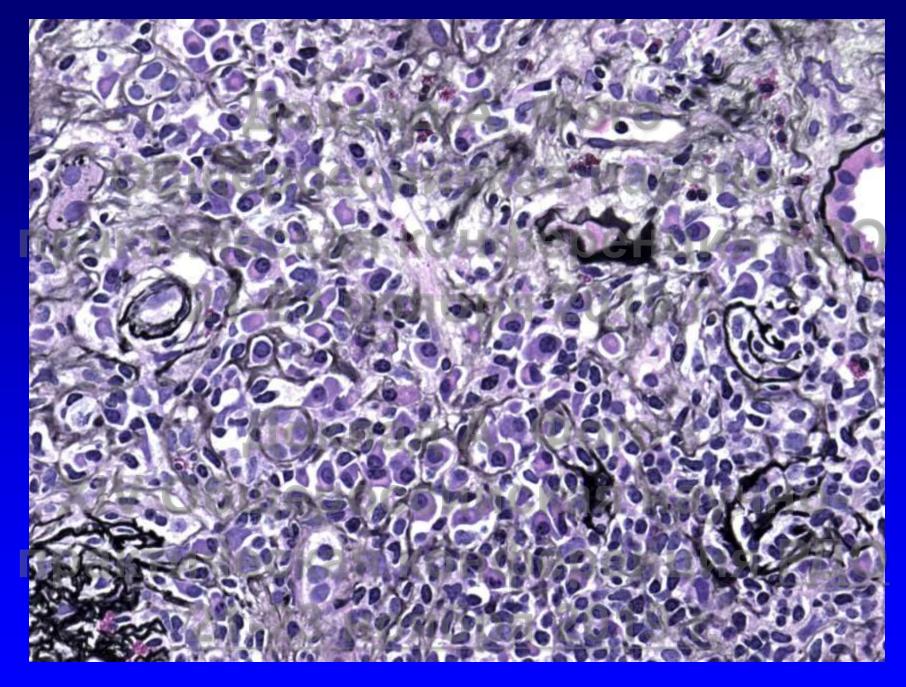
IgG4-related Disease

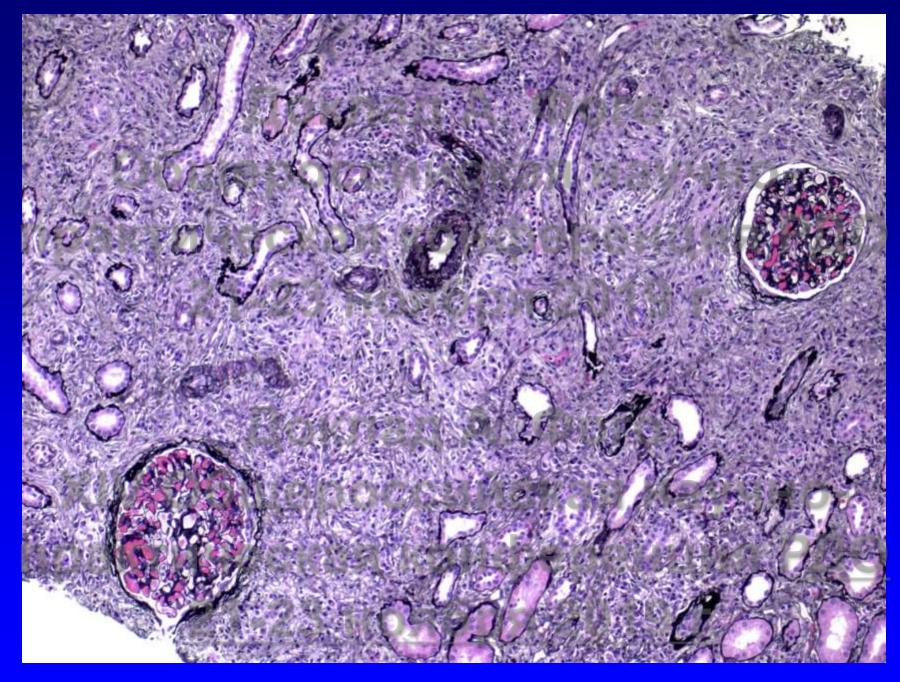
- Middle-aged, older men
- Lymphoproliferative infiltrates in pancreas, biliary tract, salivary/lacrimal glands, orbits, retroperitoneum and kidneys
- Discrete masses or diffuse infiltration
- Peripheral eosinophilia (1/3), increased IgG4 (2/3) in serum, hypocomplementemia in half
- Low-grade indolent disease with tubulointerstitial nephritis, occasionally membranous GN
- Steroid -responsive
 - 21-23 ноября 2019 г.

IgG4-related Disease

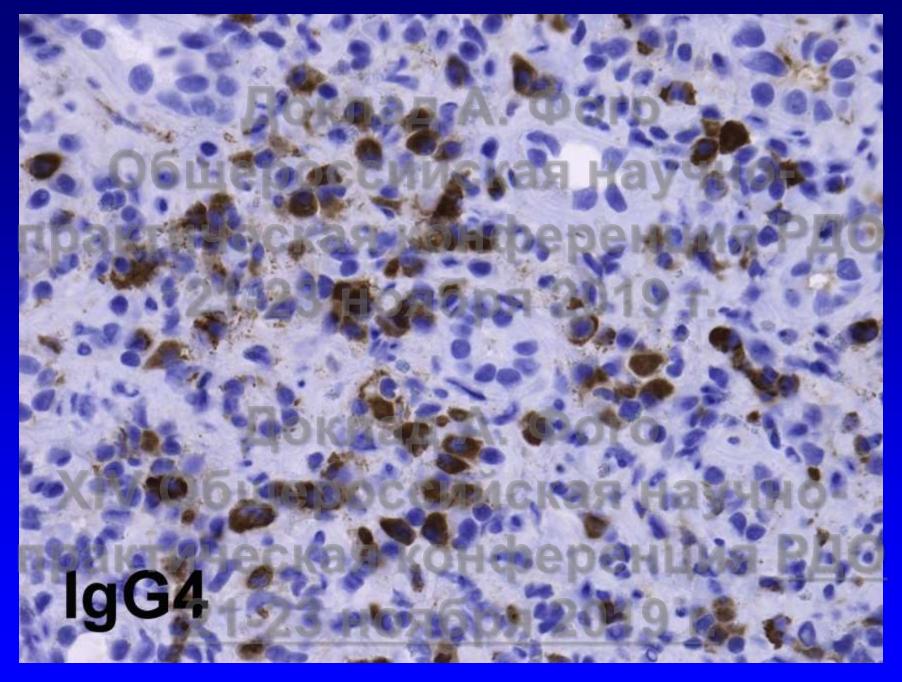
- Tubulointerstitial nephritis
- Whorling, storiform fibrosisas Hayyho-
- Plasma cells, IgG4+, >10/hpf in most severe area
 - Focal TBM granular deposits in ~80%

Доклад А. Фого XIV Общероссийская научно- практическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

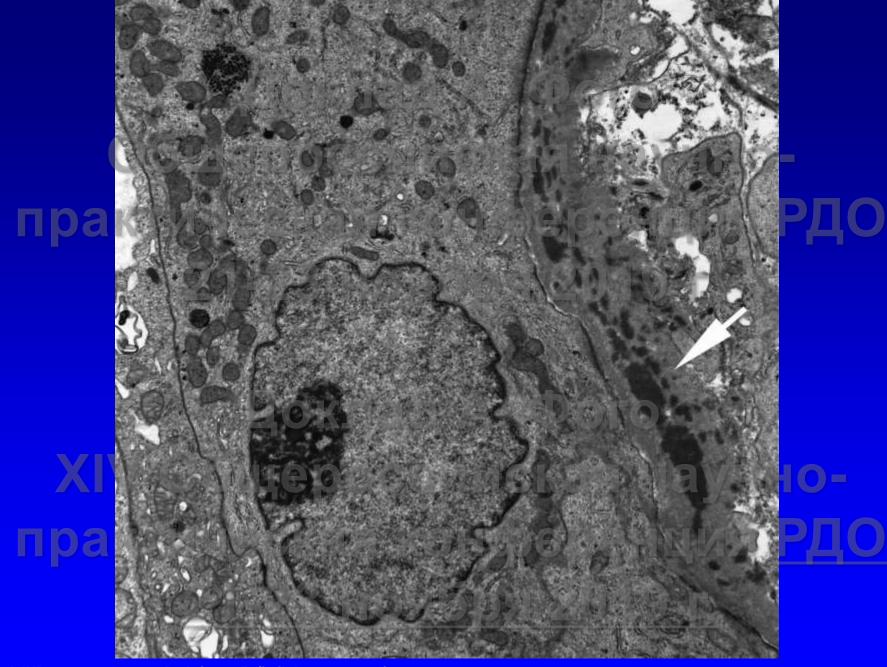




AJKD 2017 69, e19-e20DOI: (10.1053/j.ajkd.2017.02.001)



Доклад А. Фого Общероссийская научнорактическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г. Доклад А. Фого XIV Общероссийская научнорактическая конференция <u>РД</u> lgG 21-23 ноября 2019 г.



AJKD 2017 69, e19-e20DOI: (10.1053/j.ajkd.2017.02.001)

ABBA (anti-brush border antibody) Disease

- Elderly, AKI, subnephrotic proteinuria
- Immune complexes in TBM, IgG polyclonal
- пр Segmental glomerular deposits ренция РДО
 - Circulating Ab to LDL receptor-related protein 2 (LRP2, megalin)

Доклад А. Фого XIV Общероссийская научно- практическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г.

ABBA (anti-brush border Antibody) Disease

ABBA patient inclusion criteria

A CONTRACTOR OF THE PARTY OF TH

Acute tubular injury on renal biopsy

РДО

Sera from ABBA patients immunoprecipitate the rLRP2 fragment (lanes 1-4) whereas sera from control patients do not (lanes 5-8).

IgG-positive tubular basement membrane deposits on renal biopsy

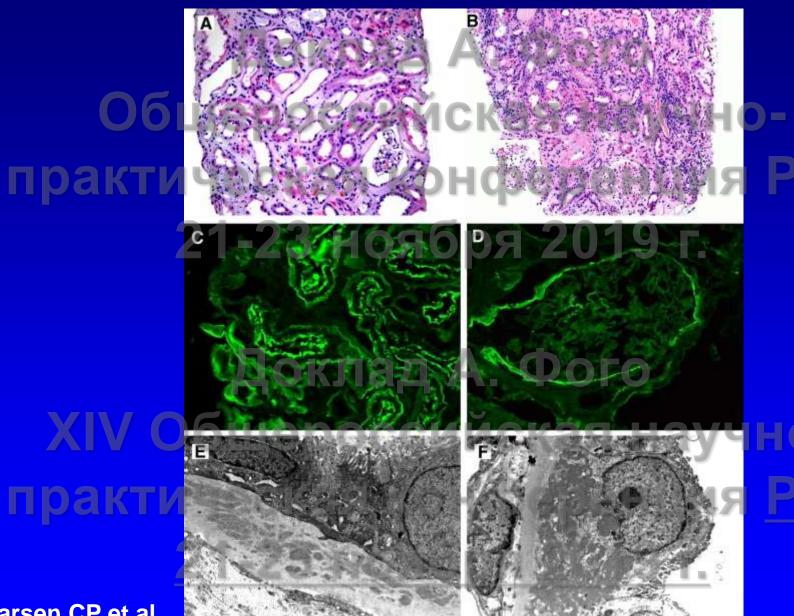


Serum positive for anti-brush border antibodies by indirect immunofluorescence сийская научноонференция <u>РД</u>

> Colocalization of LRP2 and IgG in the tubular basement membrane deposits

Larsen CP et al, JASN 2018

ABBA (anti-brush border antibody) Disease



но-<u>РДО</u>

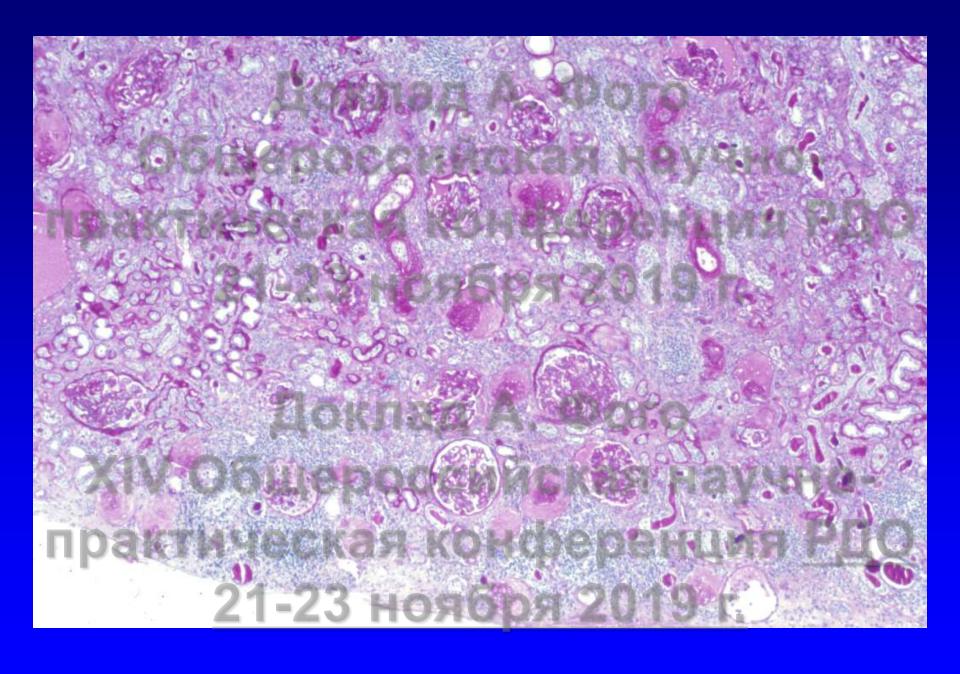
Larsen CP et al, JASN 2018

Доктивите вого Общероссийская научно- практическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

деместоя врого XIV Общероссийская научнопрактическа в Ресірітатіон РДО 21-23 ноября 2019 г.

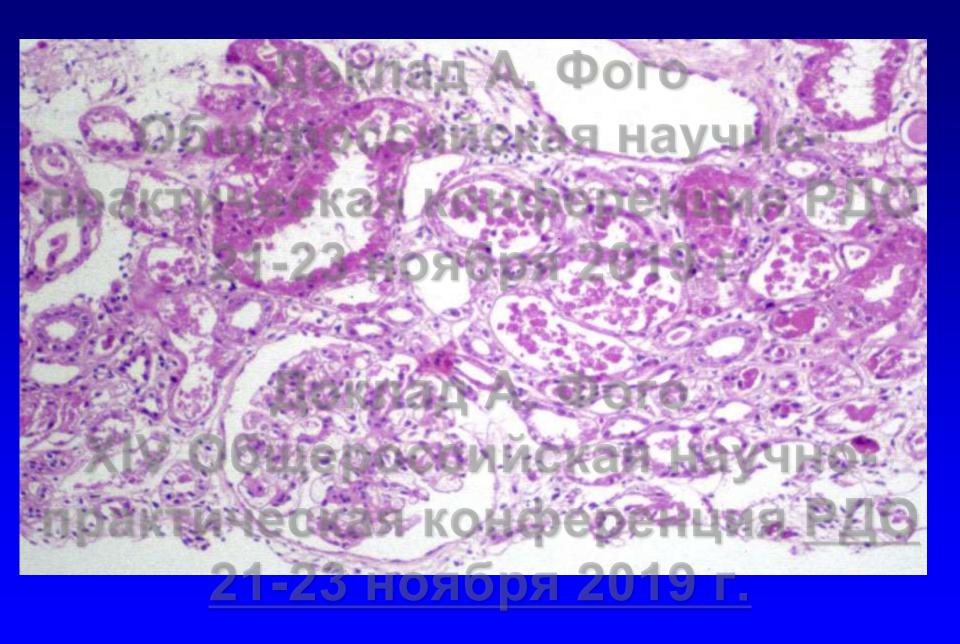
Tubulointerstitial Fibrosis Общероссийская научноТактическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

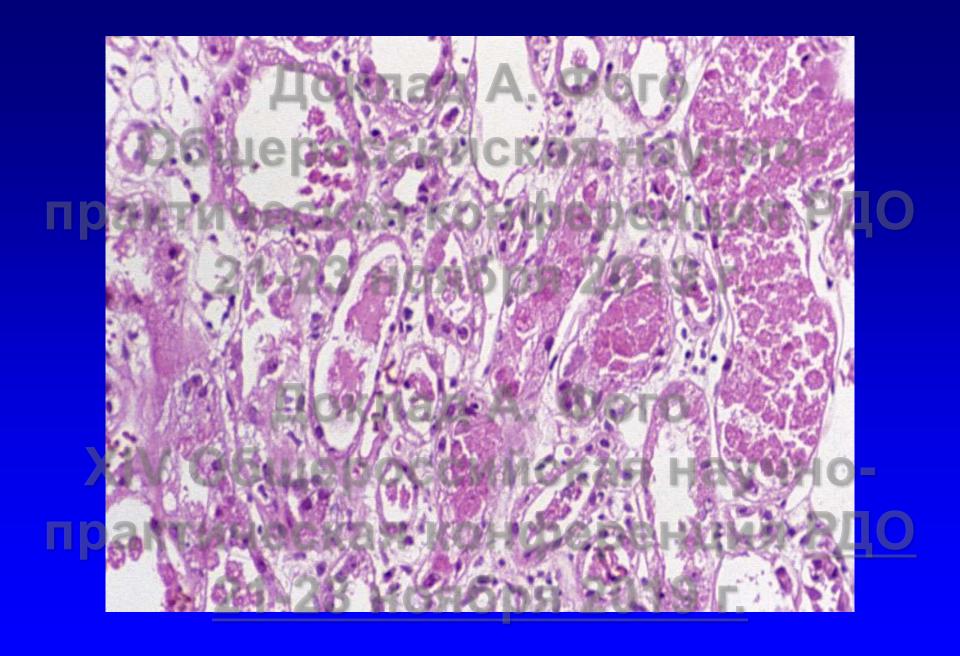
Increased collagen Доклад А. Фого ХІV Общероссийская научно-практическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

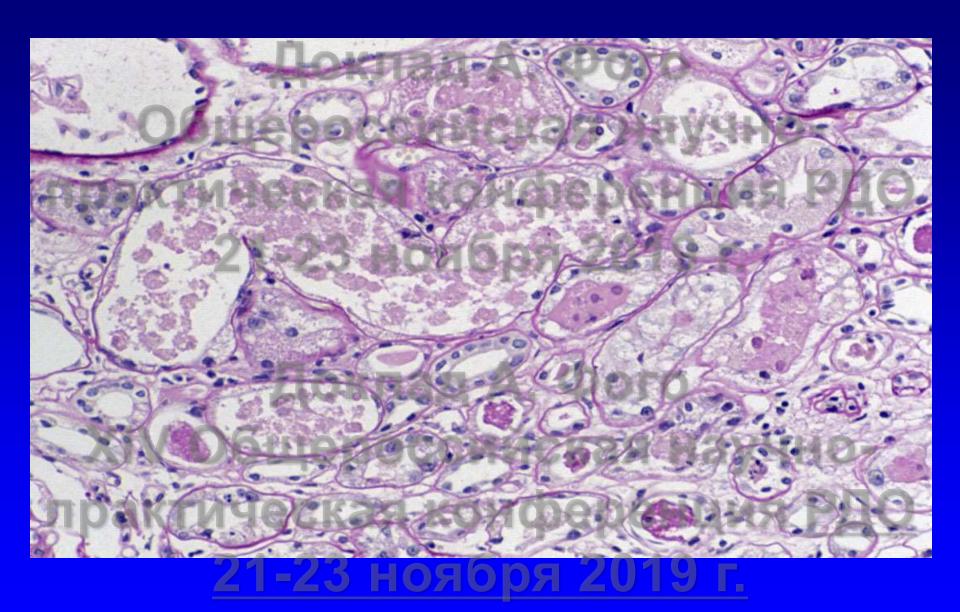


Acute Tubular общ Necrosis/Injury, чно-

- Frank necrosis конференция РДО and/or1-23 ноября 2019 г.
- •Flattened regenerating type epithelium Доклад А. Фого XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

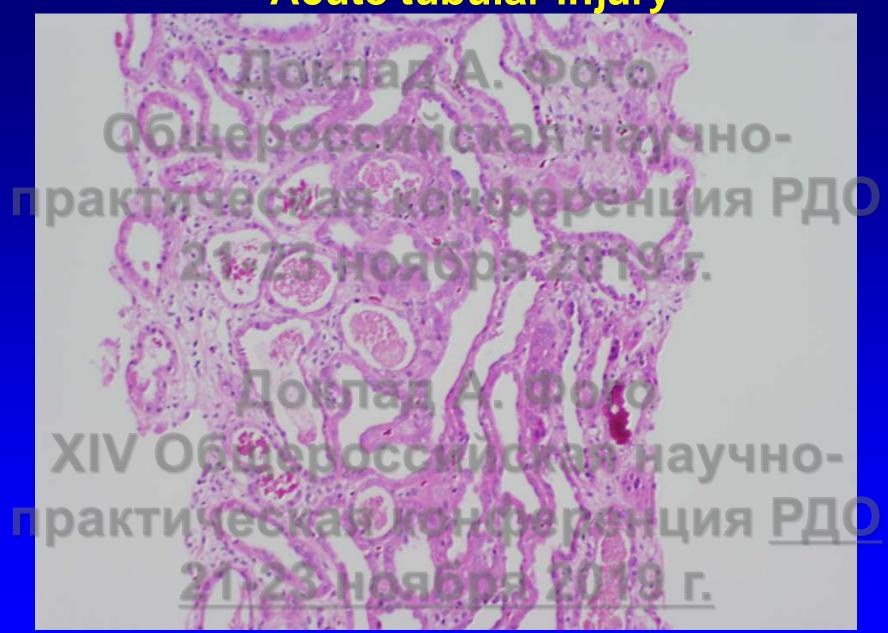






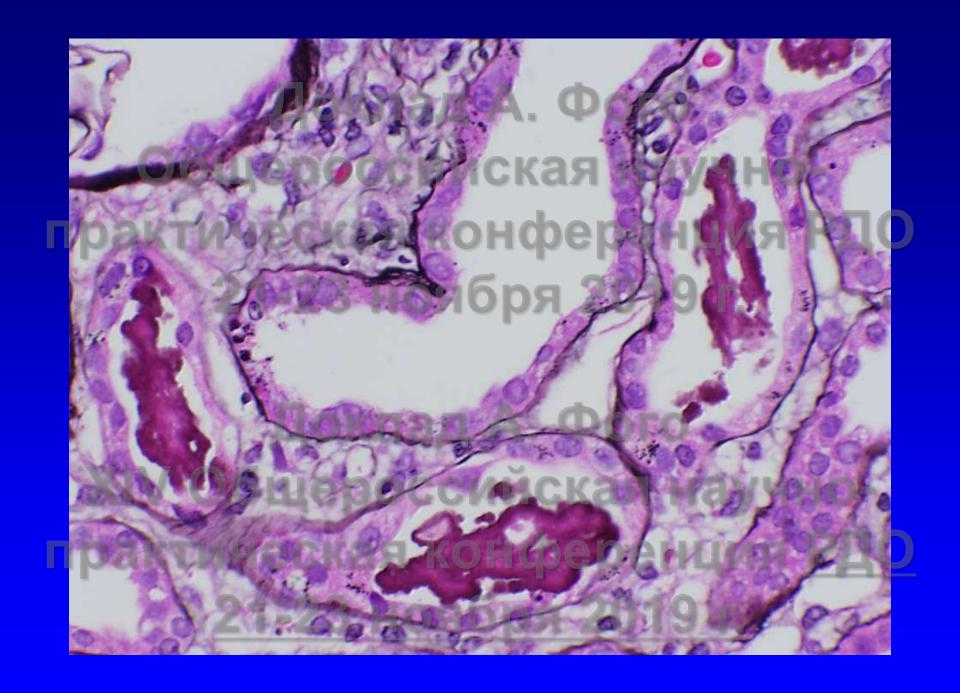


Acute tubular injury



Clinical DDx of Pigmented/Fractured Casts

- Hemoglobin casts
 - Incompatible blood transfusion, malaria, quinine ingestion or paroxysmal hemoglobinuria
- Bilirubin casts:
 - Usually bilirubin level >20mg/dl
 - Hypoalbuminemia or endotoxemia
- Myoglobin casts оклал А. Фого
 - Increased CPK
- Light chain cast nephropathy НОЕРЕНЦИЯ РДО
 - Associated with monoclonal light chain



Morphological DDx of Pigmented/Fractured Casts

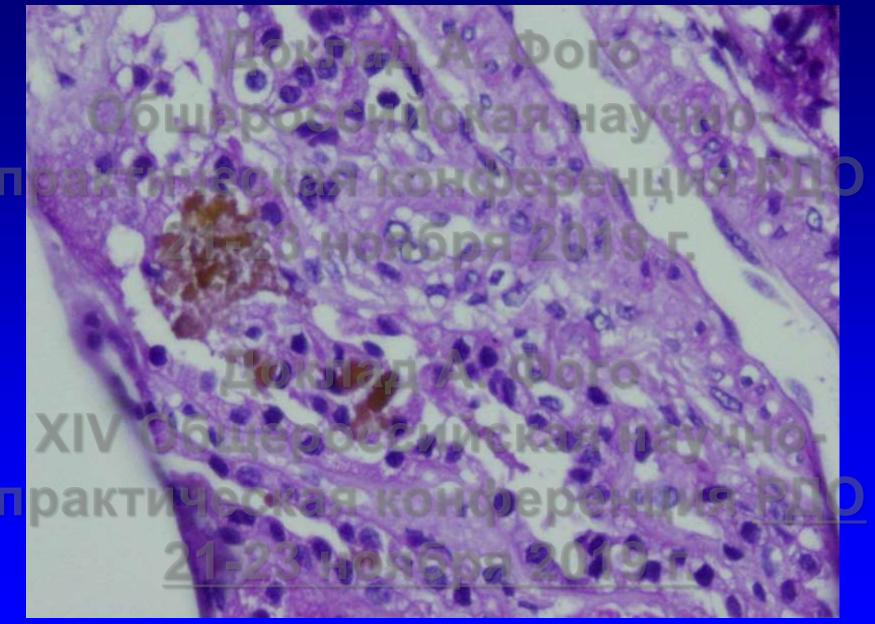
- Hemoglobin casts ССИИСКая Научно-
- практическая stain ференция РДО
- Bilirubin casts: 3 НОЯбря 2019 г.
 - Greenish-brown, + bilirubin stain
- Myoglobin casts Клад А. Фого
 - Red-brown, + myoglobin IHC фроссийская научно-
- практическая конференция РДО
- Light chain cast nephropathy
 - Fractured appearance with syncytial cell reaction
 - Often monoclonal light chain staining

Myoglobin





Bile casts



Bile casts- Hall stain



Дотибиесь общероссийская научнопрактическая конференция РДО Crystals 21-23 ноября 2019 г.

Доклад А. Фого XIV Общероссийская научно- практическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г.

Tubular Crystalscalcium phosphate

Numerous causes:
НурегсаІсетіа Конференция РДО
НурегсаІсічтіа 3 ноября 2019 г.
Excess phosphate load

Сап present with ATIA A. Фого XIV Общероссийская научно- практическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г.





Tubular Crystalscalcium phosphate

Общероссийская научно-Purplish-blue crystals Non-polarizable ая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

Stains:

von Kossa- phosphate component Alizirin red-calcium component

XIV Общероссийская научнопрактическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г.

Tubular Crystals-calcium oxalate

Общероссийская научно-Numerous causes: Primary hereditary defect ференция РДО Excess ingestion Hog 5 pg 2019 r. (e.g. tea, rhubarb, vitamin C, ethylene glycol) **Enteric hyperoxaluria** Доклад А. Фого XIV Общероссийская научнопрактическая конференция РД 21-23 ноября 2019 г.

Primary Hyperoxaluria Общелисай Einding зчно-

практическая конференция РДО

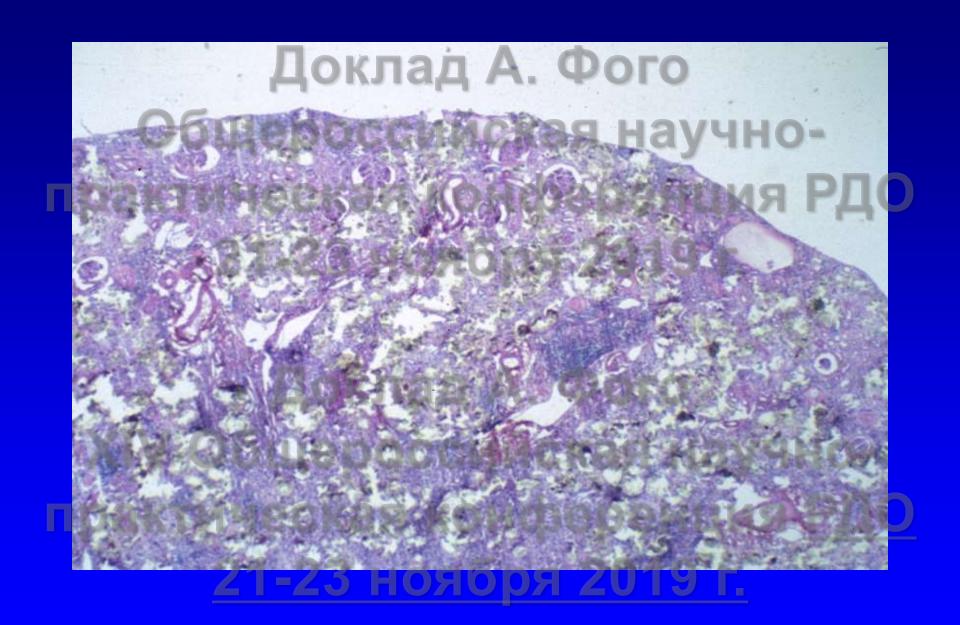
- Туре I21-23 ноября 2019 г.
 - autosomal recessive
 - deficiency of hepatic microsomal x alanine glyoxalate aminotransferase nephrocalcinosis/urolithiasis
- Rx with pyridoxine helpful19

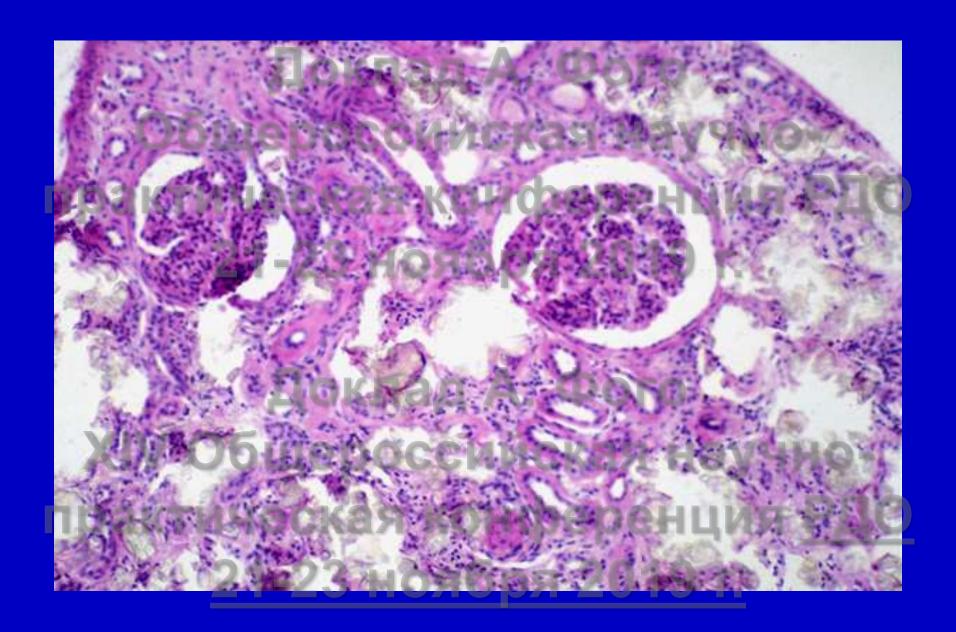
Primary Hyperoxaluria Rare Forms

- Type II:
- defect in hydroxypyruvate metabolism (glyoxylate reductase/hydroxypyruvate, GRHPR) Rx liver-kidney or kidney only TX
- Type III: Доклад А. Фого
 - defect in mitochondrial 4-hydroxy-2oxoglutarate aldolase (HOGA)
 - ? resulting aberrant hydroxyproline metabolism?

Primary Hyperoxaluria Morphologic Findings

- Calcium oxalate deposition in tubules
 - Tubulointerstitial fibrosis
 - Secondary glomerulosclerosis
- Systemic oxalate deposition after Hoпрактепаl insufficiency develops 19 РДО 21-23 ноября 2019 г.







Differential Dx- Oxalate vs DHA (adenine) Crystalline Nephropathy



Approach to Therapy

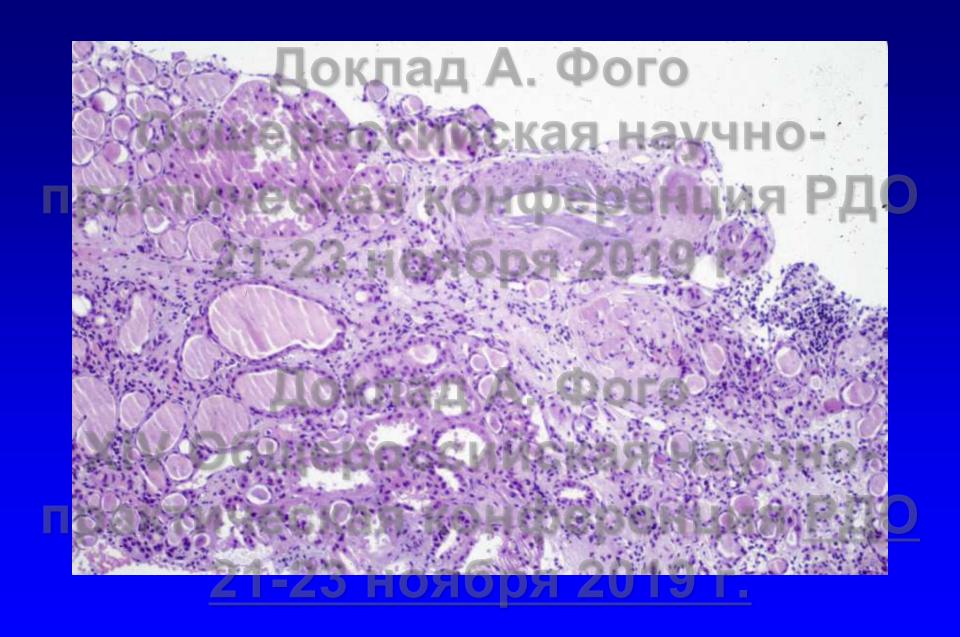
Общероссийская научно-

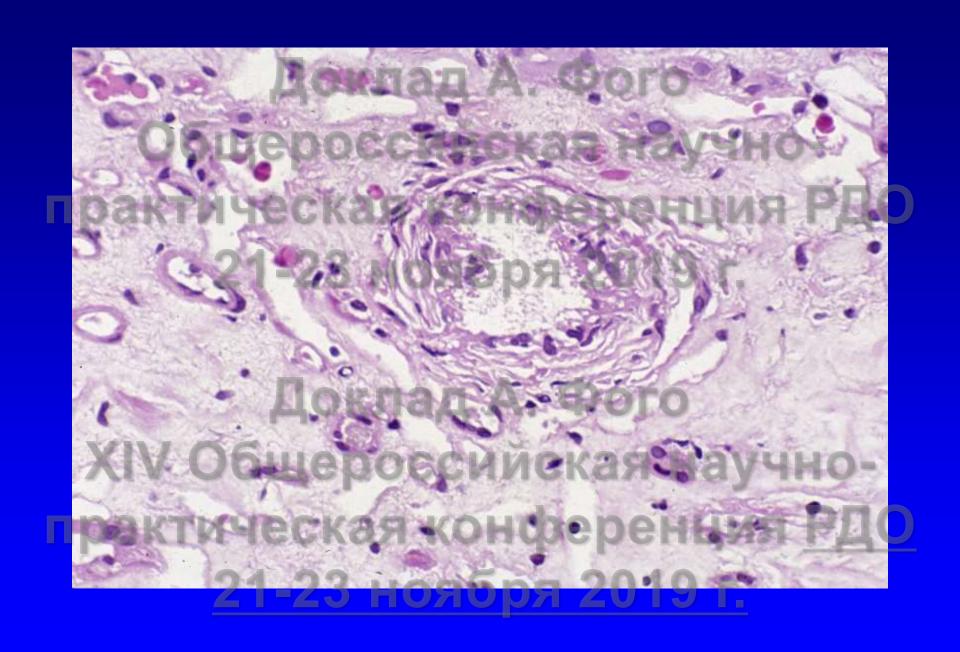
- Pyridoxine (esp. in type 1)co-factor for aminotransferase
- Early transplant-
 - ? combined liver/kidney
- Novel probiotic approach with oxalate-cleaving bacteria:

Oxalobacter formigenes

Дотибиеся Общероссийская научнопрактическая конференция РДО Urate nephropathy 21-23 ноября 2019 г.

Доклад А. Фого XIV Общероссийская научно- практическая конференция <u>РДО 21-23 ноября 2019 г.</u>



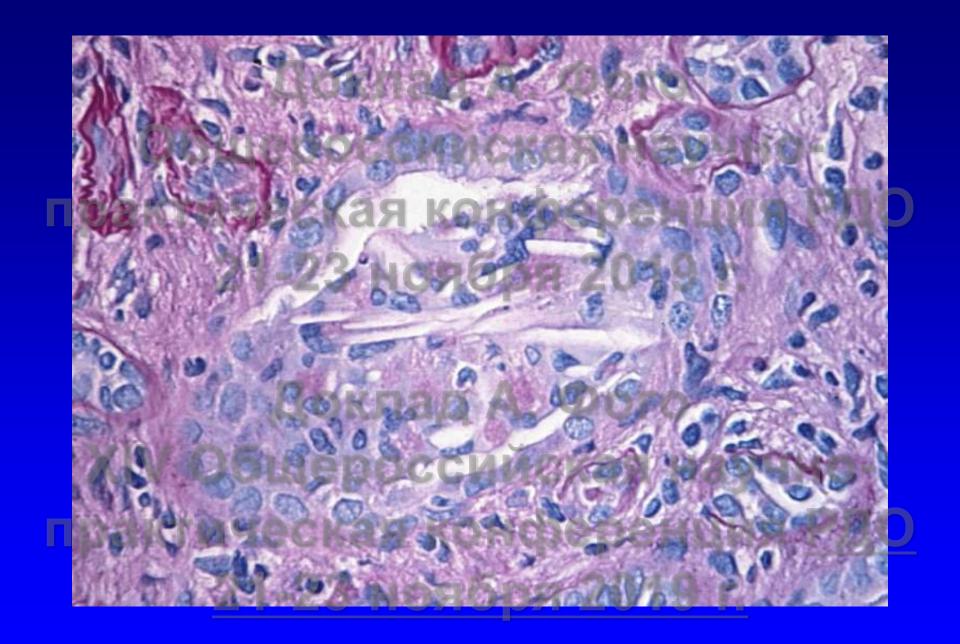


Общероссийская нау актическая конференци **423** ноября 2018 ьоклад А. практическая жемферент

Дотивием по Общероссийская научнопрактическая конференция РДО Стуstals-indinavir с 1-23 ноября 2019 г.

Доклад А. Фого XIV Общероссийская научно- практическая конференция <u>РДО 21-23 ноября 2019 г.</u>





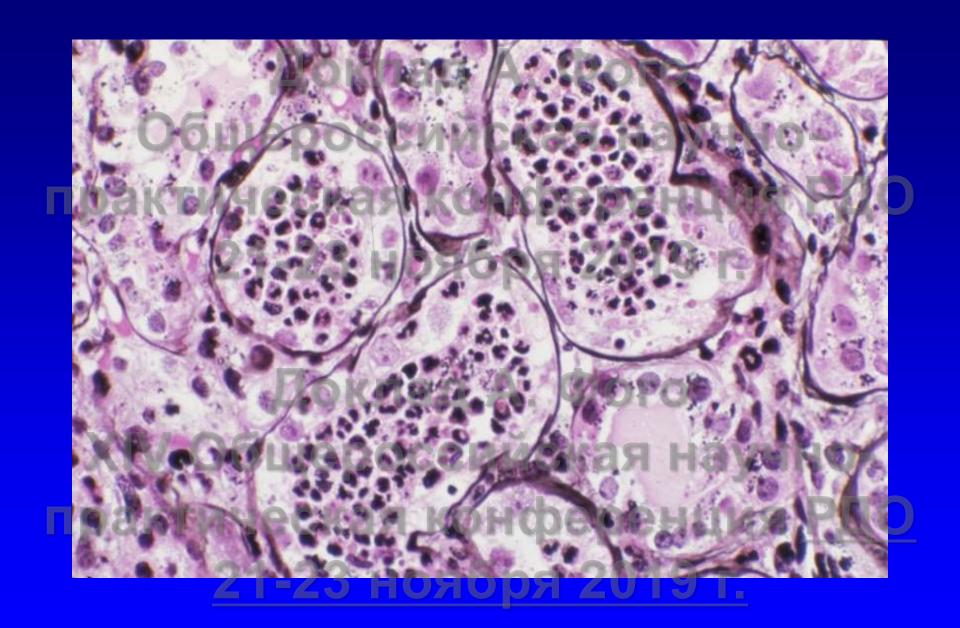
Доктибиle\$ого Общероссийская научнопрактическая конференция РДО Inflammation 21-23 ноября 2019 г.

Доклад А. Фого XIV Общероссийская научно- практическая конференция <u>РДО 21-23 ноября 2019 г.</u>

Acute Pyelonephritis Общероссийская научно-

практическая конференция РДО PMNs in tubular lumen 21-23 ноября 2019 г.

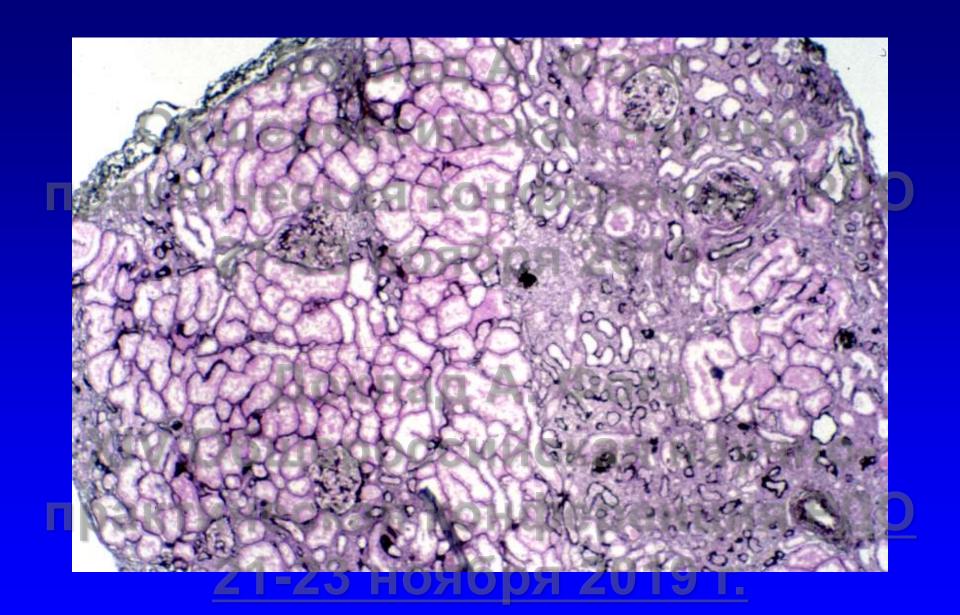
Доклад А. Фого XIV Общероссийская научно- практическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г.



Chronic Pyelonephritis Общероссийская научно-

- •Geographic pattern fibrosis
- Secondary segmental sclerosis

Доклад А. Фого XIV Общероссийская научно- практическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г.





Malakoplakia

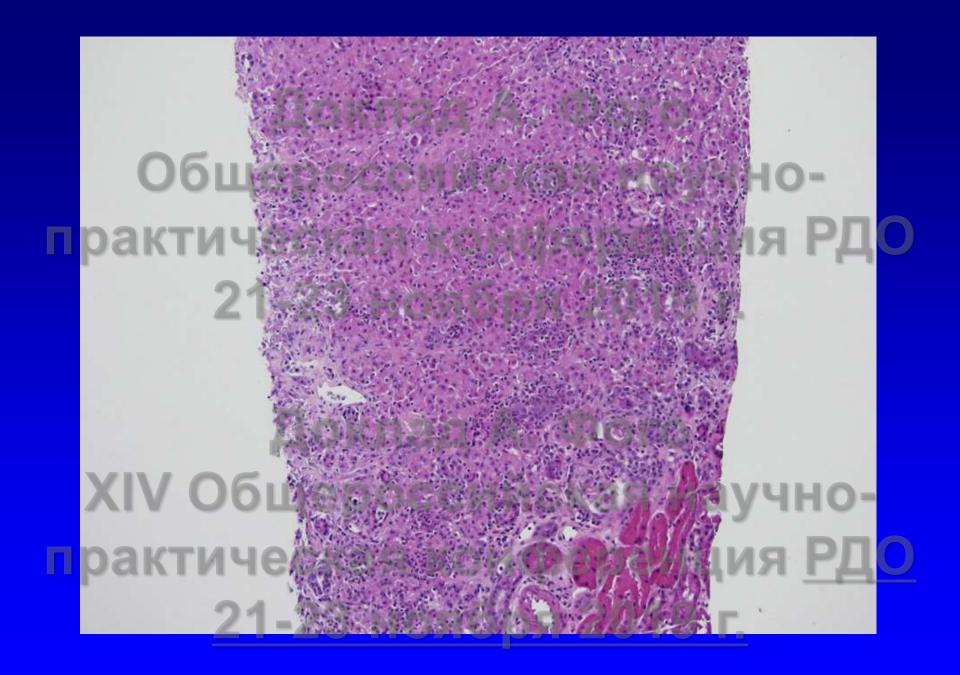
- •Middle-aged, women>men,
- пратоссигаt any age Нференция РДО
- •Fever, flank-pain ноября 2019 г.
- E. coli UTI
- Patients may be immunosuppressed
- Bilateral in <50% of cases POFO

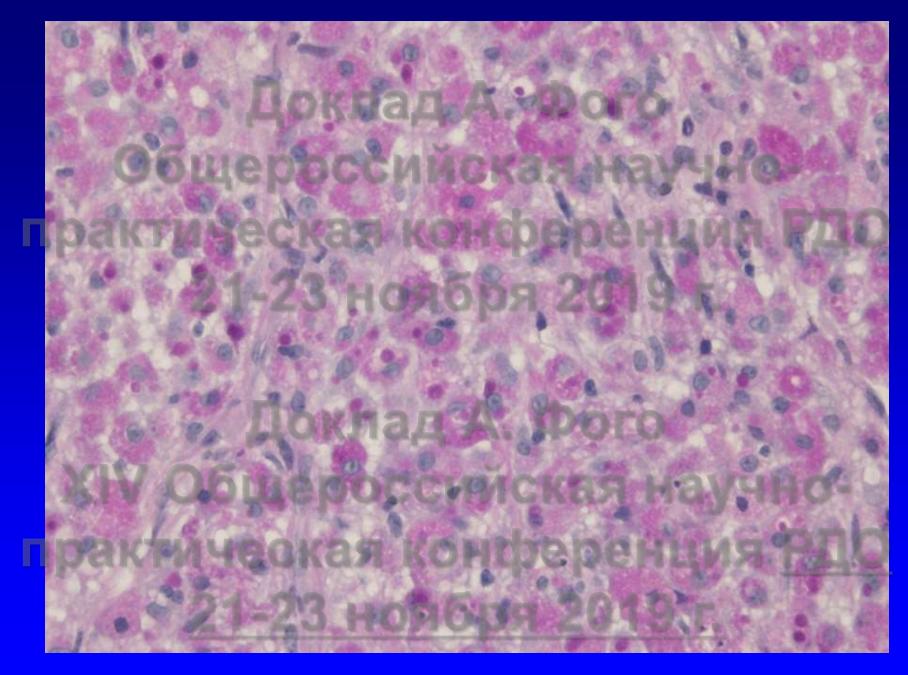
XIV Общероссийская научнопрактическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г.

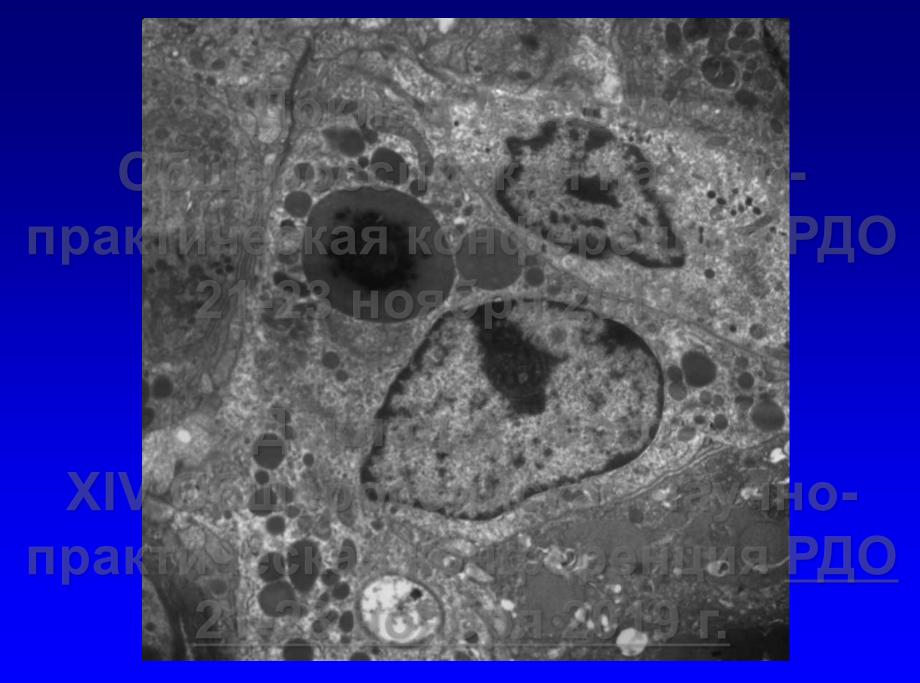
Malakoplakia Общероссийская научно-

- Diffuse sheets of macrophages, can form masses
- Michaelis-Gutman bodies in cytoplasm-due to partially digested bacterial products, nidus for calcium/iron

XIV Общероссийская научнопрактическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г.







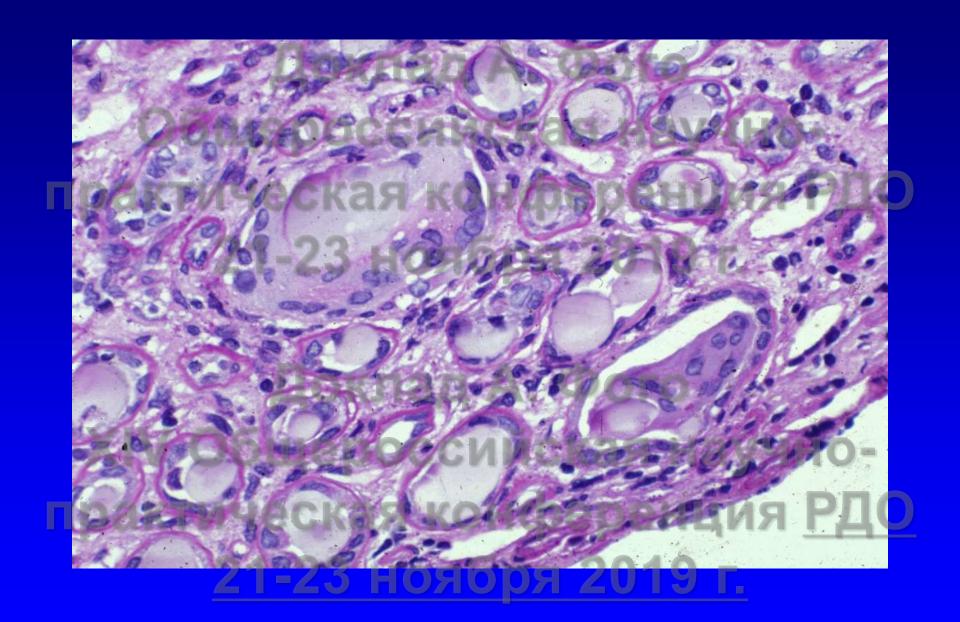
Общероссийская научнопрактическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г.

Fibrosis Доклад А. Фого

XIV Общероссийская научно-Inflammation практическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г.

Light Chain Cast-Nephropathy Общероссийская научно-

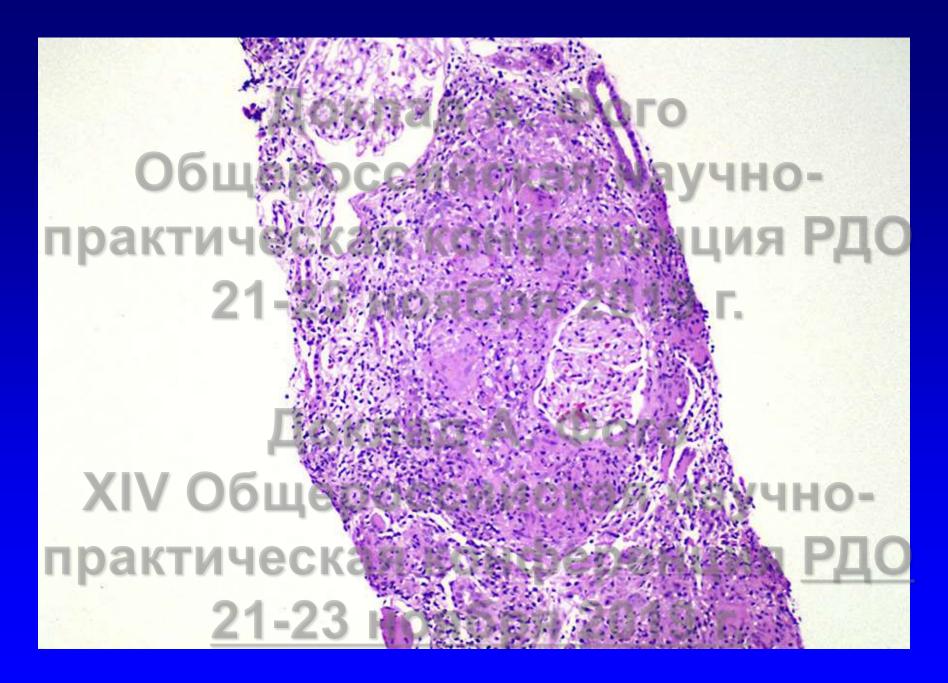
- практическая конференция РДО
 Fractured casts
 - Syncytial giant cell reaction
 - Interstitial nephritis/fibrosis
 - Often clonal dight chain staining
- практическая конференция <u>РДО</u> 21-23 ноября 2019 г.

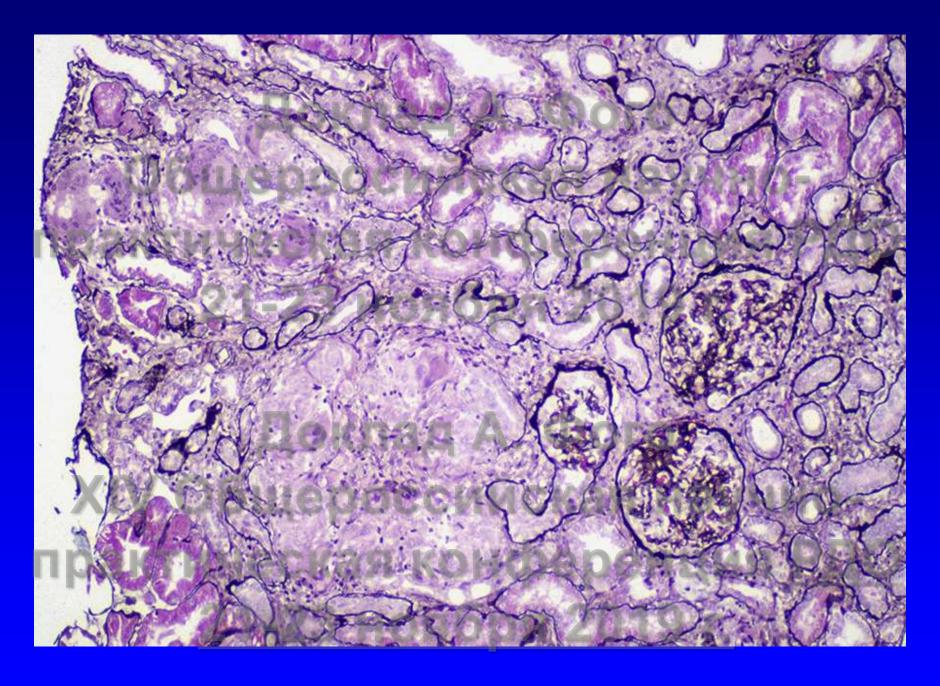


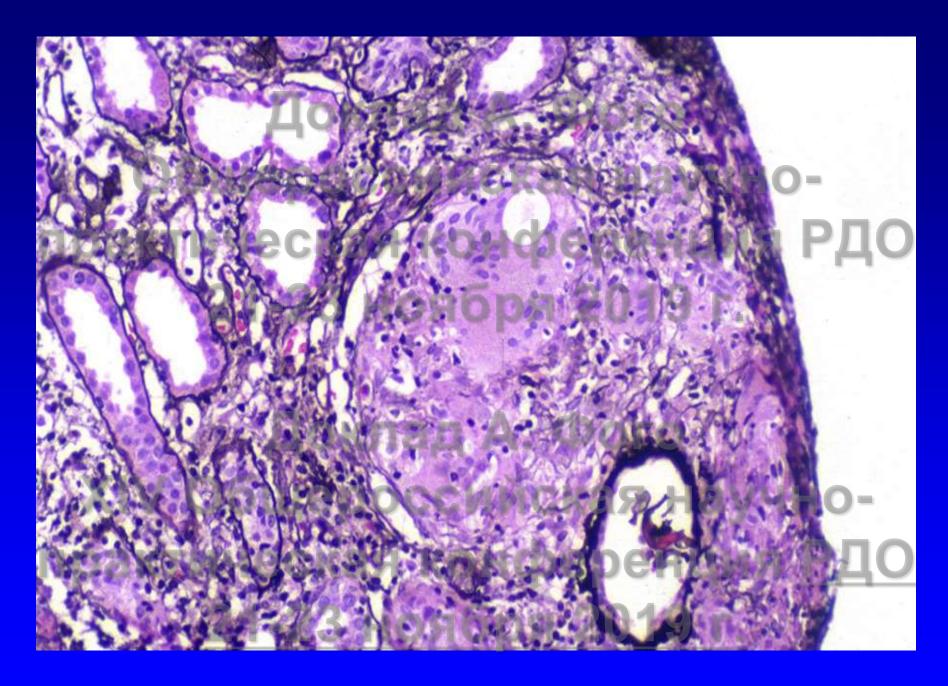
Granulomatous interstitial nephritis-Sarcoidosis

- Systemic non-necrotizing granulomas
- Middle-aged patients, women>men
- Lung, lymph nodes, eyes, skin often involved
- Kidney disease ing 1/3 фого
 XIV Общероссийская научнопрактическая конференция РДО
 21-23 ноября 2019 г.









CKDu ("Mesoamerican nephropathy)

- Endemic CKD without known etiology
- Observed in developing countries avalo-
- Slowly progressive, little or no UProt
- Male agricultural workers, age 20-60, Central America, Sri Lanka, other locations
- Normal BP (Central America), or HTN (Sri Lanka)

Доклад А. Фого

- Unknown etiology оссийская научно-
- ?dehydration? pesticides? ?heat ?other?

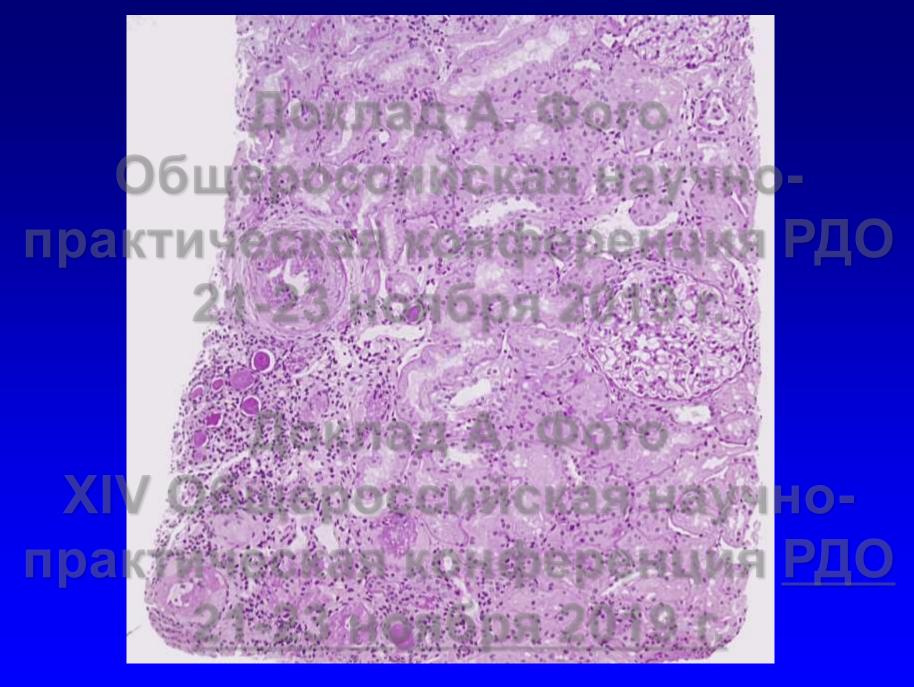
21-23 ноября 2019 г.

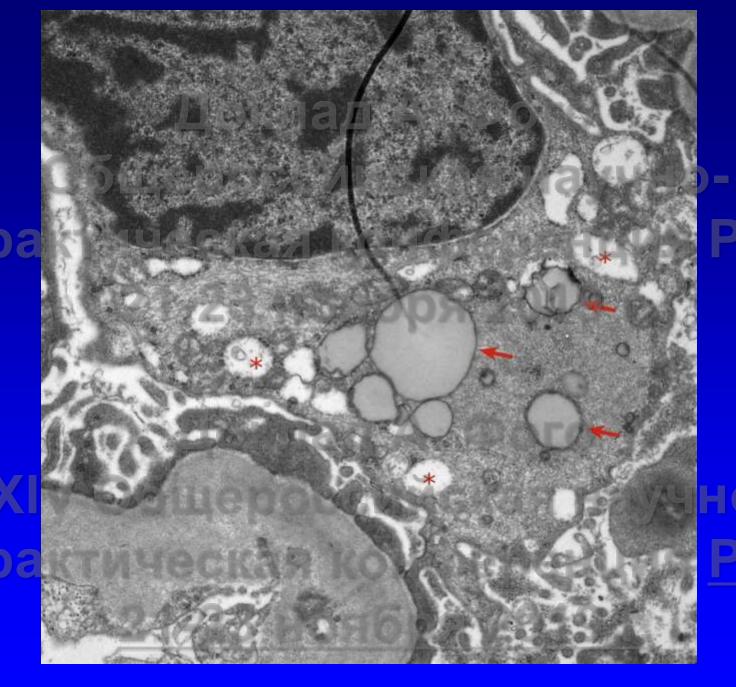
CKDu ("Mesoamerican nephropathy)

Доклад А. Фого

- Variable global GS, ischemic changes, chronic tubulointerstitial injury
- When biopsied during work season, AIN has been observed
- ? Lysosomal changes- may be nonspecific
- Unknown etiology-?dehydration? Pesticides?
 ?heat, ?other?
 Общероссийская научно-

практическая конференция <u>РДО</u>
21-23 ноября 2019 г.



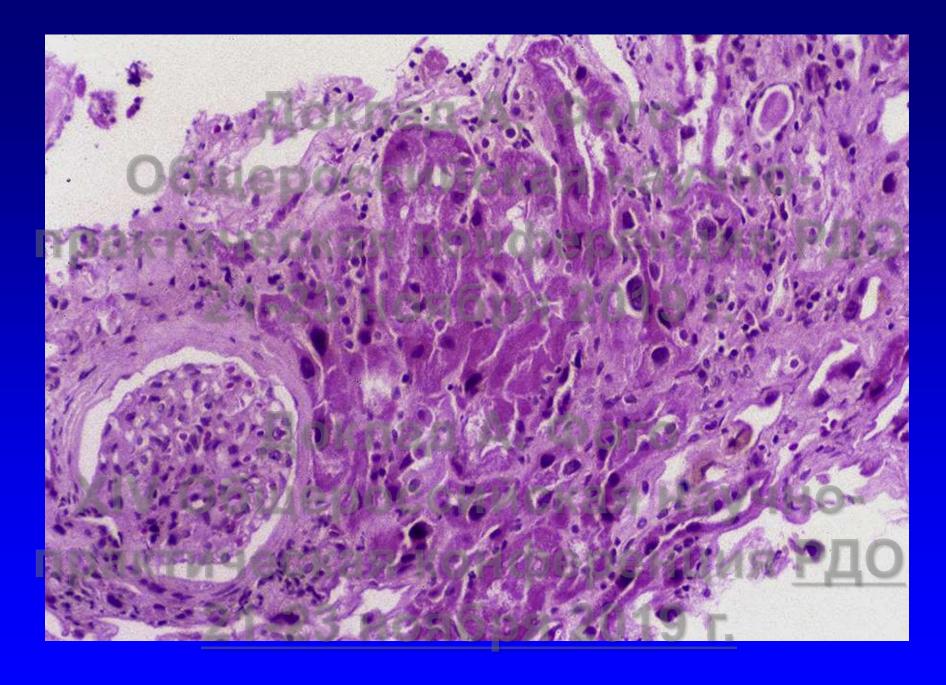


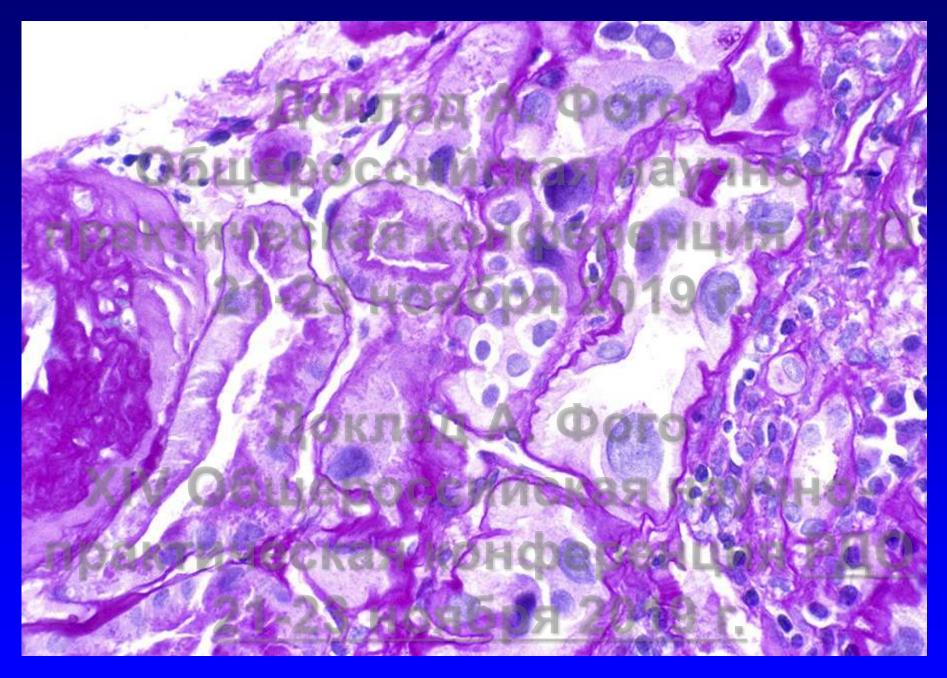
Karyomegalic Nephropathy

- Autosomal recessive, mutation in FAN1
- Low-grade proteinuria, slow decline GFR, starts 3rd decade, leads to ESRD ренция РДО

21-23 ноября 2019 г.

- FAN1- key role in DNA repair
- Additional environmental insult- e.g. ochratoxin
 Доклад А. Фого
- Bizarre enlarged tubular nuclei Я Научно-
- Although these nuclear changes may be seen in other organs, only kidney clinically manifest





Autosomal Dominant Tubulointerstitial Disease

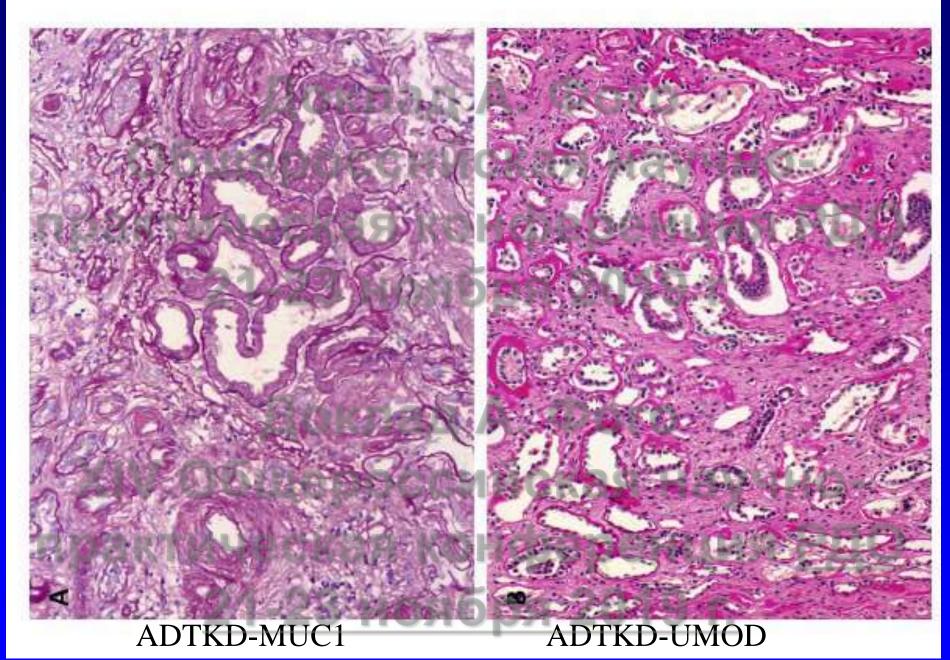
- Mutations in UMOD, REN, MUC1, or HNF1B
- Autosomal dominant иская научно-
- Minimal proteinuria конференция РДО
- Progressive slow decline in GFR, onset in teenage/adulthood
- Medullary cysts are NOT common (some variants previously called "medullary cystic disease")
- Nonspecific tubulointerstitial fibrosis, secondary glomerulosclerosis

Autosomal Dominant Tubulointerstitial Diseases

- ADTKD-UMOD- 70% of ADTKD
- Often associated with gout
- Inspissated UMOD on biopsy CKAS HAVYHO-
- ADTKD-REN- 5% of ADTKD (previously called familial juvenile hyperuricemic nephropathy type 2)
- Low or nl BP, hyperkalemia, hyperuricemia, anemia onset in childhood/teens
- Fludrocortisone Rx may be helpful
- ADTKD-MUC1- 30% of ADTKD (previously called medullary cystic kidney disease)
- Adult onset, no specific features

практическая конференция РДО

- ADTKD-HNF1b (previously called MODY5 (Maturity-Onset Diabetes mellitus of the Young type 5)
- Presents early age, may have liver test abnormalities



From AJKD Online May 2018 @FPuigvert

