

Akut Interstisyel Nefritis'in Immunopatogenezi

Ramazan DURGUT* Sefa ÇELİK**

Geliş Tarihi: 03.09.2001

Özet: Akut interstisyel nefritis (AIN), difteri ve streptokok enfeksiyonları ile ilişkili olan ve primer mononükleer hücre infiltrasyonu, bakteri içermeyen eksudatın varlığı ve epitel dejenerasyonu ile karakterize edilen bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojik faktörleri; enfeksiyonlar, ilaçlar, immun hastalıklar ve idiyopatik olmak üzere 4 grup altında incelenir. Lokal immun yanıtta artış enfeksiyon başladıktan sonra görülür. Böbrek tubulus epitel hücreleri antijen sunan hücreler olarak görev yapar. Böbrek interstisyumu, yabancı antijenlere karşı immun yanıtın başlatılmasından sorumlu antijen sunan hücreler ile T lenfositlerden oluşan 2 tip hücre içerir. Makrofajlar ve T lenfositleri akut interstisyel nefritis olgularında böbrek epitellerinde yaygın olarak görülen hücrelerdir.

Hastalığın immunopatogenezinde Gell ve Coombs aşırı duyarlılık reaksiyonu etkili olmakta ve antikora bağlı ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonu ise nadiren görülmektedir. Tip I aşırı duyarlılığı veya anafilaktik reaksiyonların şekillenmesi spesifik olarak B lenfositler tarafından üretilen antijenlerden kaynaklanır. Tip II aşırı duyarlılıkta doku antijenlerine karşı gelişen reaksiyon; komplement aktivasyonu ve kemotaktik faktörlerin salınmasına neden olur. Bu reaksiyonda nötrofiller ve eozinofiller yangısel bölgeye infiltre olurlar; immunoglobulin G, komplement (daha çok C5a) ve lökotrienler gibi bir çok faktör ortama salınırlar.

Akut interstisyel nefritiste gözlenen semptomlar; proksimal ve distal tubul epitellerinin fonksiyon bozukluğuna bağlı aşırı duyarlılığın ve nadiren de anafilaktik reaksiyonların sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

İmmun sistemin, akut interstisyel nefritisin patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle bu derlemede AIN'in immunopatogenezi mevcut literatür ışığı altında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut intersitisyel nefritis, immunopatogenez, böbrek.

Immunopathogenesis of the Acute Interstitial Nephritis

Summary: Acute interstitial nephritis (AIN) is associated with diphteria and streptococcal infections and are characterized by primary mononuclear cell-infiltration, existnce of exudate without bacteria and epithelial degeneration. The etiological factors of the disease are classified into 4 groups: infections, pharmacological agents, immune diseases and idiopathic factors. The increase in local immune responses is seen after begining of infection. Kidney tubulus epithelial cells functions as antigen presenting cells. Kidney interstitium include two kinds of cells, antigen presenting cells and T lymphocytes, which are responsible for the initiation of immune response against foreign antigens. Macrophage and T lymphocytes are commonly found cell types in acute interstitial nephritis.

Gell and Coombs hypersensitivity reactions are play vital roles in immunopathogenesis of the disease and anticore coupled hypersensitivity reaction is seen rarely. Type I hypersensitivity or anaphlactic reactions originate specifically from antigens produced by B lymphocytes. In type II hypersensitivity reactions developed against tissue antigens result in complement activation and release of chemotactic factors. In such kind of reactions neutrophils and eosinophil infiltrates in inflamated cites; immunoglobuline G comploment (mainly C5a) and leucotriens are released in to the medium.

* Yrd. Doç. Dr.; M.K.Ü. Vet. Fak., İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antakya-HATAY

** Yrd. Doç. Dr.; M.K.Ü. Vet. Fak., Biyokimya Anabilim Dalı, Antakya-HATAY

The symptoms in the AIN are resulted from the hypersensitivity due to disorders of the proximal and distal tubul epithels and occasionally anaphlactic reactions.

The immune system is thought to play important roles in the pathogenesis of AIN. Therefore, in this article, in the lights of the present publications the pathogenesis of AIN is discussed.

Key Words: Acute interstitial nephritis, immunopathogenesis, kidney.

Giriş

Difteri ve Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili olduğu ve primer mononükleer hücre infiltrasyonu, bakteri içermeyen eksudatın varlığı ve epitel dejenerasyonu ile karakterize edilen akut interstisyel nefritis (AIN) ilk kez 1898 yılında Councilman tarafından tanımlanmıştır^{1,12}. Sistemik ve immunolojik hastalıklarla birlikte görülen ve bazı ilaçların kullanılmasını takiben ortaya çıkan AIN'in, bazı olgularda sistemik hastalıklarla ve herhangi bir ilaçla ilişkili olmadığı ortaya konmuştur. Etiyolojisi; enfeksiyon, ilaçlar, immun hastalıkları ve idiopatik olmak üzere 4 grup altında toplanır^{12,16}.

Akut interstisyel nefritiste gözlenen semptomlar proksimal ve distal tubul epitellerinin fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkan AIN'de görülen klinik bulgular aşırı duyarlılığın bir sonucudur. Nadiren anaflaktik reaksiyonlar da görülmektedir. İdrarın muayenesinde lökosit silindirleri yaygın olarak gözlenmektedir. Mikrohematüri ve alyuvar hücre silindirlerinin varlığı, glomerulütis gibi bir hastalığı, buna karşın idrarda eozinofillerinin görülmesi ise kesin olmamakla birlikte ilaç allerjisini. Semptomlardan birisi olan proteinüri şiddetli olmayıp 24 saat süre içinde atılan protein miktarı 1g'ı geçmez. Eozinofili, trombositopeni, otoimmun hemolitik anemi ve karaciğer enzim testlerinde yükselme belirlenebilir^{9,14}.

Yangısel Hücre İnfiltratlarının Kompozisyonu

Akut interstisyel nefritisin tanımlanmasından bu yana, immun sistemin hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı böbrek interstisyumu yabancı antijenlere karşı immun yanıtın başlatılmasından sorumlu antijen sunan hücreler ile T lenfositlerden oluşan 2 tip hücre içermektedir. Rat ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda normal böbrek interstisyumunda bulunan hücrelerin kemik iliğinden başkalaşan makrofajlar ve dendritik hücreler olduğu

saptanmıştır¹³. Bu hücrelerin yüzeylerinde, major histokompatibiliti kompleks (MHC) Class I ve MHC Class II adı verilen moleküler yapılar vardır. Bu moleküllerle birleşen antijenler, erken immun yanıtın başlamasıyla T lenfositlere sunulur. Enfeksiyon başladıktan sonra lokal immun yanıtta artış görülür ve böbrek tubulus epitel hücreleri antijen sunan hücreler olarak görev yapmaya başlar. Sağlıklı böbrek tubulus hücrelerinde sadece MHC Class I molekülleri bulunduğu ve akut interstisyel nefritis'de MHC Class I moleküllerini tanımlayan epitel hücre sayılarında artış görüldüğü bildirilmiştir⁷.

Akut interstisyel nefritis olgularında böbrek epitellerinde makrofajlar ve T lenfositleri yaygın olarak görülür⁶. Hücre yüzeyindeki markerlere spesifik monoklonal antikörlerin kullanılması ile (biotin-avidin peroksidaz ve immu-nofloresan teknikleri) AIN'de CD4⁺ T lenfosit infiltrasyonlarının yaygın olduğu, humoral yanıtta görev alan az miktarda B lenfositleri ve olgun plazma hücrelerinin de bulunduğu bildirilmektedir. Akut interstisyel nefritis'te immunofloresan veya klasik teknikler kullanılarak yapılan boyamalarda en çok belirlenen hücre tipinin eozinofiller olduğu, bazofillere ise daha çok enfeksiyöz kökenli AIN'de rastlanıldığı bildirilmektedir¹².

İmmun Yanıtın Başlaması

Akut interstisyel nefritis'te antikora bağlı ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonu nadiren görülmekte ve hastalığın immunopatogeneğinde Gell ve Coombs aşırı duyarlılığı etkili olmaktadır¹.

Tip I aşırı duyarlılığı veya anaflaktik reaksiyonların şekillenmesi spesifik olarak B lenfositler tarafından üretilen antijenlerden kaynaklanmaktadır. Duyarlı hale getirilmiş mast hücrelerinin ikinci defa aynı polivalan antijenlerle karşı karşıya kalması tip I veya anaflaktik reaksiyonun ortaya çıkmasına yol açar. IgE ile bağlanan antijenler, mast hücreleri üzerindeki Fcε resöptör-lerini etkileyerek mast hücrelerinin degranülas-yonuna neden olur. İmmun yanıtın başlamasında sadece mast hücre granüllerinden

salınan çeşitli mediatörler değil, aynı zamanda eozinofil kemo-taktik faktör gibi etmenler de rol oynar³⁰. Bu aktivasyon sırasında çeşitli proteinkinazların etkisiyle doku hasarı görülür. İlaça bağlı olarak şekillenen AIN'de; IgE düzeyinde artış, eozinofilia, eozinofiluria, kızarıklık ve beden ısısında yükselme gibi belirtilerin görüldüğü tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkar^{1,12}.

Tip II aşırı duyarlılıkta, antikorların doku antijenlerine karşı gelişen reaksiyonu, komplemant aktivasyonu ve kemotaktik faktörlerin salınmasına neden olur. Nötrofiller ve eozinofiller yangısel bölgeye infiltre olurlar, immunoglobulin G, komplemant (daha çok C5a) ve lökotrienler gibi bir çok faktör ortama salınır ve aktif hale geçerler. Yine fagosite edilecek madde büyükse, fagositoz yapacak hücreler ortama çeşitli granüler proteinlerini salarak doku hasarına neden olurlar. Deneysel olarak, tubuler bazal membran preparasyonunun enjeksiyonu ile interstisyel nefritis oluşturularak yukarıda sayılan belirtiler ve immunojik işlemler gözlenmiştir. Antitubuler bazal membran nefritisi gelişen insanların serumlarında 48-58 kd ağırlığında bir glikoprotein varlığı ortaya konulmuştur^{7,8,14}.

Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonunun, böbrek interstisyumunda immün kompleks ve komplemant aktivasyonu artışından kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda fazla miktarda immün kompleksler ortamda toplanmaktadır ve bunların böbrek interstisyumunda birikmesi immün depositlerinin varlığı ile açıklanmaktadır. Bu antijenler böbrek interstisyumunda mevcut olabildiği gibi sonradan tubul epitel hücreleri tarafından da ortama salınırlar. Antijenin Fc resöptörü ile etkileşmesi veya antijen-antikor-immün komplekslerin spesifik olmayan mekanizmalarla etkileşmeleri de immün komplekslerin böbrek interstisyumunda birikmesine neden olmaktadır. Ayrıca antikor parçalarının anti-idiotip antikorlar ile immün komplekslere çapraz olarak bağlanması da immün komplekslerin böbrek interstisyumunda birikmesinde rol oynayabilir. Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu yabancı antijenlerin veya böbrek ekstraktlarının hayvanlara enjeksiyonu ile deneysel olarak oluşturulabilir¹⁰.

Hücresele İmmün Mekanizmanın Açıklanması

Akut interstisyel nefritis'in ortaya çıkmasında hücresele immün mekanizmaların (Gell ve Coombs Tip IV aşırı duyarlılığı) humoral immün mekanizmalara göre daha etkili olduğu bildirilmiştir. Yardımcı T hücrelerinin antijen sunan hücreler üzerindeki reseptörler aracılığı ile etkileşmeleri T hücrelerini aktif hale getirir. Antijen sunan hücrelerden interlökin 1 (IL-1) gibi bazı mediatörler salınır. Aktive olmuş T hücreleri çoğalır, diğer hücreleri etkin hale getirirler ve olgunlaşmamış olan prokürserlerin farklılaşmasına neden olurlar. İnterlökin 2, 3 ve 4'ün de ortama salınmasına neden olur. Makrofajlar hücresele savunmada etkili hücreler olup sadece fagositoz yapmazlar, aynı zamanda serbest oksijen radikalleri, IL-1 veya tümör nekrozis faktör (TNF) gibi, diğer immün hücrelerin aktivatörü olan bazı etmenlerin salınmasına da neden olurlar. İnterstisyel nefritiste epiteloid ve dev hücre oluşumu ile gözlenen granümatöz reaksiyonları, antijen uyarımının ve makrofaj aktivasyonunun etkin hale gelmesine yol açar^{11,12}. T lenfositler tarafından aktive edilen eozinofilik kemotaktik faktör, eozinofillerin yangısel bölgeye çekilmesinde etkilidir. Eozinofil aktivasyonu ve bunların efektör proteinler tarafından degranülasyonun mekanizması ve yangısel bölgeye nasıl göç ettikleri AIN'de kesin olarak ortaya konulamamıştır². Bununla birlikte trombosit aktive eden faktör (TAF), granulosit-monosit koloni stimüle eden faktör (GM-CSF), TNF ve eozinofil aktive eden faktör (EAF) gibi lenfokinlerin eozinofil degranülasyonuna neden olduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında TNF ve EAF, eozinofiller için güçlü aktivatör olup kemik iliğindeki kök (stem) hücrelerinin gelişmesi için etkin rol oynarlar¹⁶. Eozinofil granül proteini olan major basic protein (MBP), eozinofil peroksidaz (EPO) ve eozinofilik katyonik protein (EKP) memeli hücreleri için oldukça toksik olduğundan doku hasarına yol açarlar. Akut interstisyel nefritis'de tubulusların lümenine sızan MBP'nin varlığı böbrek interstisyumunda radioimmunoassay ile tayin edilir. İnsanların akut interstisyel nefritis'inde idrarda bu proteinin belirlenmesi hastalığın tanısı için patognomiktir^{2,4,9}. Lenfokin ve monokinlerin etkisiyle yangısel alana göç eden nötrofiller ve ortama salınan nötrofilik lizozomal enzimler doku hasarının oluşmasında etkilidir. Ayrıca aktive

olan eozinofil ve nötrofillerden salınan H₂O₂ ve oksijen metabolitleri böbrek epitel hücreleri için toksik olduğundan oldukça zararlıdır^{3,5}.

CD8⁺ sitotoksik T lenfositler, üzerindeki reseptörlerin yardımıyla antijenlerle etkileşerek hücrel reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olurlar ve buna bağlı olarak hedef hücrelerde bulunan MHC Class I etkin hale gelir. Antijenle aktif hale gelen CD8⁺ T lenfositler ortamda toplanmaya başlar ve daha sonra böbrek dokuları için oldukça toksik olan lenfokinler, TNF, lenfotoksinler ve porfirinler ortama salınır¹⁵.

Doğal öldürücü hücrelerin de antikora bağlı hücrel sitotoksistide etkili olduğu düşünülmele birlikte AIN'de nadiren gözlenen bu hücrelerin patogeneizde nasıl rol oynadıkları şimdiye kadar ayrıntılı olarak ortaya konulamamıştır¹².

Kaynaklar

1. EHARA T, SHIGEMATSU H.: [Immune complex mediated tubulo-interstitial nephritis]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 1997; (16 Pt 1): 284-6.
2. FRISHBERG Y, KELLY CJ. TGF-beta and regulation of interstitial nephritis. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24(2-3):181-9.
3. GODALY G, BERGSTEN G, HANG L, FISCHER H, FRENDEUS B, LUNDSTEDT AC, SAMUELSSON M, SAMUELSSON P, SVANBORG C. Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection. *J Leukoc Biol* 2001 Jun; 69(6):899-906.
4. HADRICK, M.K., VADEN, S.L., GEOLY, F.J., CULLEN, J.M., DOUGLASS, J.P.: Acute tubulointerstitial nephritis with eosinophiluria in a dog. *J Vet Intern Med* 1996; 10(1), 45-7.
5. HARAOKA M, HANG L, FRENDEUS B, GODALY G, BURDICK M, STRIETER R, SVANBORG C. Neutrophil recruitment and resistance to urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999; 180 (4):1220-9.
6. IDE M, YAMATE J, KUWAMURA M, KOTANI T, SAKUMA S, TAKEYA M. Immunohistochemical analysis of macrophages and myofibroblasts appearing in hepatic and renal fibrosis of dogs. *J Comp Pathol* 2001 Jan; 124(1):60-9.
7. IWANO M, DOHI K. [Primary autoimmune tubulointerstitial nephritis]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 2001; (31):249-52.
8. KABORE AF, SIMARD M, BERGERON MG. Local production of inflammatory mediators in an experimental model of acute obstructive pyelonephritis. *J Infect Dis* 1999; 179(5):1162-72.
9. KANWAR YS, KUMAR A, YANG Q, TIAN Y, WADA J, KASHIHARA N, WALLNER EI. Tubulointerstitial nephritis antigen: an extracellular matrix protein that selectively regulates tubulogenesis vs. glomerulogenesis during mammalian renal development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(20):11323-8.
10. LAZAR, N., DALLOS, G., NEMES, B., NEMETH, T., SOTONYI, P., KOBORI, L.: Experimental investigation of preservation injury in animal kidneys after reperfusion with Euro-Collins. *Acta Chir Hung* 1997; 36(1-4), 192-4.
11. MARTIN A, ESCUDERO E, MAMPASO F. Role of leucocyte adhesion molecules in aminonucleoside of puromycin (PAN)-associated interstitial nephritis. *Clin Exp Immunol* 1997; 108(1):78-87.
12. MEYERS CM. New insights into the pathogenesis of interstitial nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8(3):287-92.
13. SCHWARTING A, MOORE K, WADA T, TESCH G, YOON HJ, KELLEY VR. IFN-gamma limits macrophage expansion in MRL-Fas(lpr) autoimmune interstitial nephritis: a negative regulatory pathway. *J Immunol* 1998; 160(8):4074-81.
14. SHORT, R. P., LOBETTI, R. G., NESBIT, J. W.: Renal pathology in working dogs in the South African National Defence Force. *J S Afr Vet Assoc* 1999; 70(4), 158-60.
15. TANG WW, QI M, WARREN JS, VAN GY. Chemokine expression in experimental tubulointerstitial nephritis. *J Immunol* 1997; 159(2):870-6.
16. WUTHRICH RP, SIBALIC V. Autoimmune tubulointerstitial nephritis: insight from experimental models. *Exp Nephrol* 1998; 6(4):288-93.
17. YAMAGISHI H, YOKOO T, IMASAWA T, MITARAI T, KAWAMURA T, UTSUNOMIYA Y. Genetically modified bone marrow-derived vehicle cells site specifically deliver an anti-inflammatory cytokine to inflamed interstitium of obstructive nephropathy. *J Immunol* 2001 Jan 1; 166(1):609-16.