
GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT NEFROPATIA TUBULO-INTERSTIȚIALĂ ACUTĂ (NTIA)

Autori: Prof. Dr. Dorin IONESCU, Conf. Dr. Dorin DRAGOȘ, Șef lucrări Dr. Daniela Maria
TĂNĂSESCU, As. univ. Dr. Alexandru MINCĂ
*Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, Disciplina Semiologie Medicală și
Nefrologie, Spitalul Universitar de Urgență București*

Avizat de Comisia de Medicină Internă a CMR:

Președinte: Prof. Dr. Camelia Diaconu (București)
Vicepreședinți: Prof. Dr. Corina Pop (București)
Prof. Dr. Olga Orășan (Cluj Napoca)

Membri:

Conf. Dr. Alice Bălăceanu (București)
Prof. Dr. Raluca Costache (București)
Prof. Dr. Daniel Lighezan (Timișoara)
Conf. Dr. Mihaela Mocan (Cluj Napoca)
Prof. Dr. Anca Negovan (Târgu Mureș)
Prof. Dr. Laura Carina Tribus (București)

Secretar: Sl. Dr. Andreea Gabriella Andronesi (București)

Cuprins

1. Abrevieri

2. Introducere și obiective

3. Metodologie

4. Definiție

5. Tablou clinic și fenotipuri de boală

6. Investigații paraclinice

7. Diagnostic pozitiv

8. Diagnostic diferențial

8.1. NTIA vs. Pielonefrita acută bacteriană

8.2. Infecții sistemice ca și cauză de NTIA

8.3. Scor practic de diferențiere

8.4. NTIA autoimună (non-medicamentoasă)

8.5. NTIA medicamentoasă

9. Puncția biopsie renală — indicații și soluții practice

10. Tratament

10.1. Management general și profilaxie

10.2. Tratament medicamentos

10.3. Tratament non-farmacologic

10.4. Forme particulare legate de tratamentul citostatic

11. Complicații

12. Monitorizarea pacientului

13. Anexe — Algoritm decizional unificat

14. Bibliografie

Abrevieri

Abreviere	Semnificație
NTIA	Nefropatie Tubulointerstițială Acută
IRA	Injurie Renală Acută (denumire actuală KDIGO pentru insuficiența renală acută)
AINS	Antiinflamatoare Nesteroidiene
IPP	Inhibitori ai Pompei de Protoni
ICPI	Inhibitori ai Punctelor de Control Imunitar (immune checkpoint inhibitors)
TINU	Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis (sindrom NTIA cu uveită)
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
IgG4-RD	Boală renală cu IgG4 (IgG4-related disease)
BCR	Boală Cronică de Rinichi
BRST	Boală Renală în Stadiu Terminal
ANCA	Anticorpi Anti-Citoplasmă a Neutrofilelor
LES	Lupus Eritematos Sistemic
HSCT	Transplant de Celule Stem Hematopoietice (hematopoietic stem cell transplantation)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Introducere și obiective

Prezentul ghid descrie traseul de îngrijire al pacientului cu nefropatie tubulointerstițială acută (NTIA) și se adresează medicilor interniști. Obiectivul principal este standardizarea conduitei diagnostice și terapeutice, în contextul diversității etiologice a bolii (medicamentoasă, infecțioasă, autoimună, asociată imunoterapiei oncologice).

Metodologie

Ghidul se bazează pe recomandările publicate în ultimii cinci ani în literatura europeană, nord-americană și asiatică, inclusiv sinteze ale societăților de specialitate (Kidney International, Kidney International Reports, Journal of the American Society of Nephrology, Advances in Kidney Disease and Health, UpToDate).

Un ghid nu poate aborda fiecare caz particular: toate comorbiditățile și protocoalele de îngrijire spitalicească. Prezentul document nu pretinde a fi exhaustiv în acoperirea posibilelor abordări de gestionare și nu înlocuiește responsabilitatea individuală a medicului față de pacientul său.

Definiție

NTIA reprezintă o entitate patologică caracterizată prin inflamație acută a interstițiului renal și leziune a tubilor renali, în absența afectării glomerulare sau vasculare primară. Se manifestă clinic prin injurie renală acută (IRA) de severitate variabilă, frecvent non-oligurică, și reprezintă una dintre cauzele importante și potențial reversibile de injurie renală acută atât în populația generală, cât și în context oncologic.

Tablou clinic și fenotipuri de boală

Prezentarea clinică a NTIA este nespecifică, motiv pentru care recunoașterea fenotipurilor etiologice ar putea orienta rapid conduita diagnostică:

Fenotip	Caracteristici clinice dominante	Etiologie tipică
Clasic (medicamentos)	IRA non-oligurică, febră rară, eozinofilie tranzitorie, triadă clasică (febră, rash, eozinofilie) prezentă la <10% din cazuri	AINS, antibiotice, IPP, alopurinol
Asociat ICPI	Debut la 8–12 săptămâni de la inițierea ICPI, posibile alte evenimente adverse imun-mediate concomitente	Nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab
Asociat chimioterapiei clasice	Debut precoce (zile–săptămâni), frecvent asociat toxicității tubulare directe	Cisplatină, ifosfamidă, metotrexat
Asociat infecțiilor	Febră, sediment urinar steril, semne de infecție sistemică	Legionella, Leptospira, Hantavirus, CMV
Boală sistemică autoimună	Poliartralgii, rash malar, xeroftalmie/xerostomie	LES, sindrom Sjögren, sarcoidoză, IgG4-RD
Idiopatic cu uveită (TINU)	IRA + uveită bilaterală + febră, tipic la femei tinere și copii	Mecanism imun-mediat, etiologie neclară

Investigații paraclinice

Categorie	Investigație	Rezultat tipic
Sânge	Creatinină, uree	Creștere progresivă (IRA)
Sânge	Eozinofile	Prezente în aproximativ 30% din cazuri
Sânge	Gazometrie	Acidoză metabolică
Urină	Sediment urinar	Leucociturie sterilă, eozinofilurie
Urină	Proteinurie	Ușoară–moderată (< 1 g/zi)
Urină	Cilindri	Cilindri leucocitari
Imagistică	Ecografie renală	Rinichi de dimensiuni normale sau ușor mărite, ecogenitate crescută

Categorie	Investigație	Rezultat tipic
Biomarkeri emergenți	CXCL9 urinar	Raport crescut; valoare diagnostică promițătoare, neconfirmată de rutină clinică
Standard de aur	Biopsie renală	Infiltrat inflamator interstițial, tubulită

Eozinofilia periferică și eozinofiluria au sensibilitate și specificitate limitate; absența lor NU exclude diagnosticul de NTIA.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul este de suspiciune clinică și se confirmă histopatologic. Criteriile orientative sunt:

- Injurie renală acută la un pacient cu expunere la un agent cauzal potențial (medicamentos, infecțios) sau context sistemic sugestiv.
- Excluderea cauzelor pre-renale (depleție volemică) și post-renale (obstrucție).
- Semne de afectare tubulară (glicozurie normoglicemică, fosfaturie, acidoză tubulară).
- Biopsia renală — obligatorie în absența răspunsului la eliminarea agentului cauzal sau în caz de incertitudine diagnostică.

Diagnostic diferențial

NTIA versus pielonefrita acută bacteriană

Caracteristică	NTIA	Pielonefrită acută
Mecanism	Hipersensibilitate / imunologic	Invazie bacteriană
Simptome cheie	Febră moderată, mialgii, rash ocazional	Febră înaltă, frisoane, durere de flanc
Sediment urinar	Leucociturie sterilă, eozinofilurie	Piurie, bacteriurie, nitriți pozitivi
Urocultură	Negativă	Pozitivă ($> 10^5$ UFC/mL)
Imagistică	Rinichi normali/ușor măriți	Zone hipodense, nefrogramă striată
Tratament	Întreruperea agentului cauzal ± corticosteroizi	Antibiototerapie

Infecții sistemice ca și cauză de NTIA (NTIA infecțioasă)

- Incidență: aproximativ 4–10% din totalul cazurilor de NTIA.
- Agenți frecvent implicați: Legionella, Leptospira, Rickettsia, Brucella, Hantavirus, CMV, EBV, virus BK, Streptococcus grup A.
- Implicație practică: înaintea inițierii corticoterapiei, se recomandă excluderea unei infecții active prin serologii și teste PCR țintite.

Scor practic de diferențiere (NTIA vs. pielonefrită)

Parametru	Punctaj — pielonefrită	Punctaj — NTIA
Vârstă > 60 ani	—	+1
Expunere AINS/IPP în ultimele 4 săptămâni	—	+2
Febră > 38,5 °C	+2	—
Durere de flanc severă	+2	+1
Urocultură pozitivă	+3	—
Eozinofilurie	—	+3

Scor ≥ 4 puncte în coloana pielonefrită sugerează pielonefrită acută (inițiere antibioterapie). Scor 0–3 puncte sugerează NTIA (întreruperea medicamentelor suspecte, evaluare pentru biopsie). Acest scor are valoare orientativă, nu a fost validat prospectiv la scară largă, și nu înlocuiește raționamentul clinic.

NTIA autoimună (non-medicamentoasă)

Sindromul TINU

- Asociere NTIA + uveită bilaterală.
- Afectează predominant femei tinere și copii.
- Tratament: corticosteroizi sistemici, $\pm$ metotrexat sau micofenolat mofetil în formele recurente.

NTIA în boli sistemice autoimune

Boală	Frecvență	Trăsături distinctive	Tratament
LES	Rară	ANA, anti-dsDNA pozitivi	Corticosteroizi + micofenolat/ciclofosfamidă
Sindrom Sjögren	5–10%	Acidoză tubulară, hipokaliemie	Corticosteroizi $\pm$ hidroxiclorochină/rituximab
Sarcoidoză	10–20%	Granuloame, hipercalcemie, ECA crescută	Corticosteroizi $\pm$ metotrexat/ azatioprină
IgG4-RD	15–30%	Plasmocite IgG4+, rinichi cu aspect “spongios”	Corticosteroizi $\pm$ rituximab
Boala Behçet	Foarte rară	Ulcerații orale/genitale	Corticosteroizi + colchicină/ infiximab

NTIA medicamentoasă (aproximativ 70–80% din cazuri)

Clase frecvent implicate

Clasă	Exemple	Timp până la apariție
Antibiotice	Peniciline, cefalosporine, fluorochinolone, rifampicină	7–14 zile
AINS	Ibuprofen, naproxen, diclofenac	Săptămâni–luni
IPP	Omeprazol, esomeprazol, pantoprazol	3–6 luni
Altele	Alopurinol, diuretice, fenitoină, mesalazină	Variabil

Mecanisme

- Hipersensibilitate de tip IV (majoritatea cazurilor).
- Mecanism autoimun indus medicamentos (ex. rifampicină — ANCA).
- Sindrom DRESS (alopurinol, anticonvulsivante).

Management diferențiat pe clase

Clasă	Management
Antibiotice	Întrerupere; corticosteroizi dacă evoluția este severă
AINS	Întrerupere; recuperare de regulă spontană
IPP	Întrerupere; ameliorare lentă, pe săptămâni
Alopurinol / DRESS	Întrerupere; corticosteroizi în doze mari

Puncția biopsie renală — indicații și soluții practice

Indicații

- Lipsa răspunsului renal la întreruperea agentului cauzator ≥ 7 –14 zile.
- IRA severă (creatinină > 3 mg/dL sau creștere rapidă).
- Pacient dializat fără o cauză reversibilă evidentă.
- Suspiciune de NTIA fără agent cauzal identificabil.
- NTIA în context sistemic autoimun.
- IRA la pacient oncologic (diferențiere NTIA vs. necroză tubulară acută vs. infiltrare malignă renală).

Soluții tehnice

Problemă	Soluție
Risc de sângerare	Evaluare TP, aPTT, trombocite (prag orientativ $> 80.000/\text{mm}^3$)
Anticoagulare curentă	Întrerupere conform protocolului local (anticoagulante orale directe: 3–5 zile; heparină: 6 ore)

Problemă	Soluție
Decubit dificil	Biopsie ghidată ecografic, în decubit lateral

Complicații și management

- Microhematurie tranzitorie — practic constantă.
- Hematom perirenal mic — 5–10% din cazuri, cu regresie spontană.
- Hematom cu scădere semnificativă a hematocritului — transfuzie ± angiografie cu embolizare.
- Fistulă arterio-venoasă — rară, de obicei cu închidere spontană.
- Mortalitate procedurală — sub 0,1%.

Recomandare: biopsia renală trebuie efectuată, ori de câte ori este posibil, înaintea inițierii corticoterapiei, pentru a păstra acuratețea diagnosticului histopatologic.

Tratament

Management general și profilaxie

- Întreruperea imediată a agentului cauzal suspectat.
- Profilaxie secundară: educarea pacientului privind evitarea pe viață a medicamentului responsabil, cu documentarea alergiei/reacției în fișa medicală.

Tratament medicamentos (boală stabilă vs. acutizată)

Corticosteroizii reprezintă terapia de elecție pentru NTIA indusă medicamentos sau de boli autoimune, în absența unei infecții active necontrolate.

- Indicație: lipsa ameliorării funcției renale la 3–7 zile după întreruperea agentului cauzal.
- Regim orientativ: Prednison 1 mg/kg/zi (maximum 60–80 mg/zi) timp de 4–6 săptămâni, urmat de reducere progresivă a dozei pe parcursul a 2–3 luni.
- Terapii alternative (etiologie autoimună sau formă refractară): ciclofosamidă, micofenolat mofetil, azatioprină, rituximab.

Tratament non-farmacologic

- Suport dialitic pentru IRA severă (hiperkaliemie amenințătoare de viață, edem pulmonar, uremie severă simptomatică).
- Măsuri dietetice: restricție de sodiu și lichide, control al aportului de potasiu, adaptate contextual la preferințele alimentare regionale ale pacientului (ex. lactate fermentate, murături — cu recomandare de reducere a aportului de sare adăugată).

Forme particulare legate de tratamentul citostatic și imunoterapie

NTIA indusă de ICPI

- Incidență estimată 2–5%; timp mediu de apariție 8–12 săptămâni de la inițiere.
- Tratament: întreruperea ICPI + corticosteroizi 1 mg/kg/zi; în formele severe sau refractare — micofenolat mofetil sau infliximab.
- Prognostic: recuperare renală completă în aproximativ 30–50% din cazuri.

NTIA/toxicitate tubulară indusă de chimioterapie direct nefrotoxică

- Cisplatină — hipokaliemie, hipomagnezie.
- Ifosfamidă — sindrom Fanconi (glicozurie normoglicemică, fosfaturie).
- Metotrexat în doze mari — precipitare intratubulară și inflamație granulomatoasă.

NTIA post-transplant medular (context de boală grefă-contra-gazdă cronică)

- Apare tipic la 6–12 luni post-transplant de celule stem hematopoietice.
- Tratament: corticosteroizi ± rituximab în cazurile refractare.

Complicații

- Cronicizare (nefropatie tubulointerstițială cronică) cu fibroză ireversibilă și atrofie tubulară, cu evoluție spre boală renală cronică.
- Boală renală în stadiu terminal — necesitatea dializei pe termen lung, în aproximativ 10% din cazurile severe.

Monitorizarea pacientului

- Fază acută: controlul zilnic al creatininei serice și al debitului urinar, până la stabilizare.
- Post-acut: evaluarea funcției renale la 3, 6 și 12 luni, pentru detectarea precoce a progresiei spre boală renală cronică.
- Monitorizarea efectelor secundare ale terapiei (ex. glicemie, tensiune arterială, densitate osoasă în cazul corticoterapiei prelungite).

Anexe — Algoritm decizional unificat

Algoritmul de mai jos sintetizează parcursul diagnostic-terapeutic descris în secțiunile 5–10 și are rol orientativ; nu înlocuiește evaluarea clinică individualizată.

Injurie renală acută + suspiciune de etiologie tubulointerstițială (expunere medicamentoasă / ICPI / context infecțios sau autoimun)



Excludere cauze pre-renale și post-renale (evaluare volemică, ecografie renală pentru obstrucție)



Sediment urinar + eozinofilurie + istoric de expunere Aplicare scor practic NTIA vs. pielonefrită (secțiunea 8.3)



Întreruperea imediată a agentului cauzal suspectat



Reevaluare funcție renală la 3–7 zile



Ameliorare renală?**DA → monitorizare clinică și biologică conform secțiunii 12, fără corticoterapie****NU → indicație de biopsie renală (secțiunea 9) înaintea corticoterapiei, dacă fezabil clinic****Confirmare histopatologică de NTIA → Corticosteroizi (Prednison 1 mg/kg/zi) ± terapie alternativă în funcție de etiologia autoimună/ICPI****Suport dialitic dacă IRA severă (hiperkaliemie, edem pulmonar, uremie simptomatică) — în orice moment al parcursului****Bibliografie**

1. Krishnan N, Caravaca-Fontán F, Praga M. Management of Acute Tubulointerstitial Nephritis. *Adv Kidney Dis Health*. 2025;32(4):373-381.
2. Sahutoglu T, Perazella MA. Update on Acute Tubulointerstitial Nephritis: Clinical Features, Immunologic Insights, and Diagnostic and Treatment Approaches. *Kidney Int Rep*. 2025;10(6):1643-1656.
3. O'Brien F. Tubulointerstitial Nephritis. *MSD Manuals*. Revised Apr 2025.
4. Turner N. Acute Interstitial Nephritis (AIN). *EdRen*. Reviewed 2024.
5. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis: a 2025 update. *Nat Rev Nephrol*. 2025;21(3):189-204. [nereconfirmat integral — a se verifica volum/pagini exacte]
6. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19(2):189-197. [a se verifica volum/pagini exacte]
7. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int*. 2014;86(4):837-844.
8. Kambhampati G, Perazella MA. DRESS syndrome and the kidney. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(4):489-502. [a se verifica volum/pagini exacte]
9. Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *UpToDate*. 2026 Mar.
10. Clive DM, Vanguri VK, Finkelberg A. Autoimmune tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2025;36(3):345-359. [a se verifica volum/pagini exacte]
11. Saeki T, Nakanishi T, Ito T, et al. IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2024;28(5):389-402. [a se verifica volum/pagini exacte]
12. American Society of Onco-Nephrology. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated nephrotoxicity: a position statement. *Kidney Int*. 2025;107(1):130-142.

[referință revizuită — se recomandă confirmarea directă a autorilor și paginilor înainte de publicare]

13. Biederman L, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU). *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31(6):1155-1162. [a se verifica volum/pagini exacte]
14. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2024;23(4):103521. [a se verifica exact]
15. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhwani S, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol.* 2025;36(2):210-225. [a se verifica volum/pagini exacte]
16. Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2026;21(1):89-102. [a se verifica volum/pagini exacte]
17. Luciano RL, Moeckel GW. Update on the native kidney biopsy. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(8):512-528. [a se verifica volum/pagini exacte]
18. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2025;107(4):789-799. [a se verifica volum/pagini exacte]
19. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician.* 2005;71(5):933-942.
20. Shigemura K, et al. AAUS guideline for acute uncomplicated pyelonephritis. *J Infect Chemother.* 2022;28(8):1051-1059.
21. Self SE. Diseases Affecting Tubules and Interstitium. *Robbins Pathology.* MUSC.
22. Firth JD, Turner AN. Infection-associated nephropathies. In: *Oxford Textbook of Medicine.* 6th ed. Oxford Academic; 2019.