

NÉPHROPATHIE INTERSTITIELLE AIGUE INFECTIEUSE

CUEN 14/11/09

MICHEL Pierre-Antoine (DES)

GÉNÉRALITÉS SUR LES NEPHROPATHIES INTERSTITIELLES AIGUES

Généralités

- Néphropathie interstitielle aiguë (NIA) constitue une atteinte rénale responsable fréquemment d'une insuffisance rénale aiguë.
- Inflammation et œdème de l'interstitium. Tubes également touchés.
- Terme utilisé pour la première fois en 1898 par Concilman lors de l'étude autopsique de patient atteint de diphtérie et de scarlatine.

Epidémiologie

- NIA
 - ▣ 5 à 27% des insuffisances rénales aiguës
 - ▣ Incidence 0,7/100 000 (sur recrues armée)
 - ▣ 1% des PBR effectuées devant une protéinurie et une hématurie

Pettersson E, von Bonsdorff M, Tornroth T: Nephritis among young Finnish men. *Clin Nephrol* 22: 217-222. 1984

Physiopathologie

- NIA médiée par une réaction immunologique:
 - Mécanisme précis en cause non identifié
 - Réaction dirigée contre des antigènes
 - Présence de L T CD4 + et CD8 + dans les infiltrats inflammatoires
 - Réaction d'hypersensibilité médiée par les lymphocytes T CD4+
 - Rôle des lymphocytes CD 8+ cytotoxique responsable d'une partie des lésions
 - Parfois, mécanisme humoraux (Compléments,Ig et anti TBM retrouvé dans l'interstitium)

Toto RD. Acute tubulointerstitial nephritis. Am J Med Sci 1990;299:392-410

Etiologies

- NIA médicamenteuses 71,1%
- NIA infectieuses 15,6%
- TINU 4,7%
- Sarcoidose 0.8%
- Idiopathique 7,8%

Baker, RJ, Pusey, CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:8.

NIA infectieuses

<i>Disease category</i>	<i>Specific examples</i>
Bacterial infections	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , legionella ³ , staphylococci, streptococci, yersinia
Viral infections	Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, hantaviruses, hepatitis C, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus, mumps ⁴ , polyoma virus
Other infections	Leptospira, mycobacterium, mycoplasma, rickettsia, syphilis, toxoplasmosis

Kodner, CM, Kudrimoti, A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. Am Fam Physician 2003; 67:2527.

Clinique

- Le plus souvent, pas de symptôme ni de signe clinique spécifique, simple altération biologique
- Nausée, vomissement
- Triade: fièvre, rash cutané et éosinophilie est fortement évocatrice mais peu sensible (retrouvé chez < 30% patients), arthralgies.
- Signes en rapport avec l'étiologie

Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis J Am Soc Nephrol. 1998 Mar;9(3):506-15

Biologie

Laboratory study	Typical findings	Expected range, diagnostic use, or value
Urinalysis	Proteinuria	Present to variable degrees, usually < 1 g per 24 hours except in AIN associated with NSAIDs
	Pyuria	Leukocytes or leukocyte casts
	Hematuria	Red cell casts are rare in AIN
	Renal tubular epithelial cells or casts	Nonspecific finding
	Elevated urine major basic protein	Lacks adequate predictive value to confirm or exclude diagnosis
Serum chemistry profile	Eosinophiluria	Positive predictive value 38 percent (95 percent CI, 15 to 65 percent)
	Elevated BUN and creatinine	Variable degree of renal injury
	Hyperkalemia or hypokalemia	Variable based on severity of renal failure and associated electrolyte or fluid changes
	Hyperchloremic metabolic acidosis	Suggests tubulointerstitial injury
Complete blood count	Fractional excretion of sodium	Usually greater than 1 percent
	Eosinophilia	More often associated with beta-lactam antibiotic-induced AIN
Liver function tests	Anemia	Variable
	Elevated serum transaminase levels	In patients with associated drug-induced liver injury
Miscellaneous	Elevated serum IgE levels	

AIN = acute interstitial nephritis; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; CI = confidence interval; BUN = blood urea nitrogen; IgE = immune globulin E.

Imagerie

- **Echographie rénale:**
 - Reins de taille normale ou augmentée de volume
 - Hyperéchogénicité du cortex

- **Pas d'intérêt de la scintigraphie au Gallium**

PBR

- Infiltration par des cellules inflammatoires (lymphocytes, cellules mononuclées +/- éosinophiles) et œdème de l'interstitium
- Pas d'atteinte des glomérules (sauf lors de la prise d'AINS) et des vaisseaux
- Pas de fibrose à la phase initiale
- Parfois lésions tubulaires importantes ou granulome

NÉPHROPATHIE INTERSTITIELLE AIGUE ET PYÉLONÉPHRITE

NIA et pyélonéphrite

□ Pyélonéphrite aigüe:

□ Épidémiologie

- Incidence 3 à 12 /10 000 chez la femme, 1 à 3/ 10 000 chez l'homme
- Récidive à 1 an 9,2% chez la femme, 5,6% chez l'homme
- E Coli 82 % chez la femme, 73 % chez l'homme

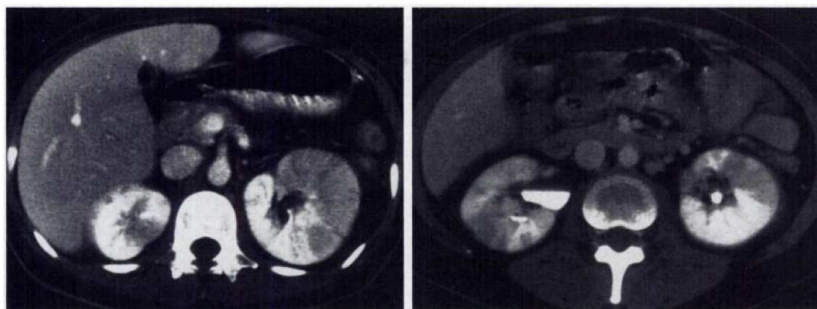
Czaja et al. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. Clin Infect Dis 2007; 45:273.

Ki, M et al. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. Am J Epidemiol 2004; 160:985.

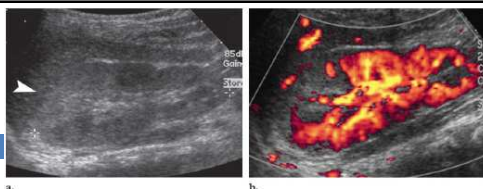
NIA et pyélonéphrite (2)

□ Clinique

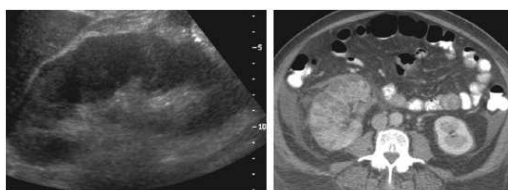
- Fièvre, douleur lombaire, signes fonctionnels urinaires
- Généralement pas d'insuffisance rénale devant atteinte le plus souvent unilatéral
- BU, ECBU + (leucocyturie, bactériurie), Hémocultures souvent +
- Traitement: antibiothérapie adaptée 7 à 14 jours



a. **b.**
Figure 19. Striated nephrogram in pyelonephritis. (a) CT scan of a patient with flank pain, fever, and pyuria reveals an enlarged left kidney and an area of decreased perfusion in its ventral aspect. Coarse striations are seen within the underperfused area, as well as in the enhancing dorsal aspect of the kidney. A similar area of underperfusion is seen in the upper portion of the right kidney. (b) CT scan obtained at a slightly lower level demonstrates striations in both kidneys. Acute pyelonephritis resolved rapidly with antibiotic therapy.

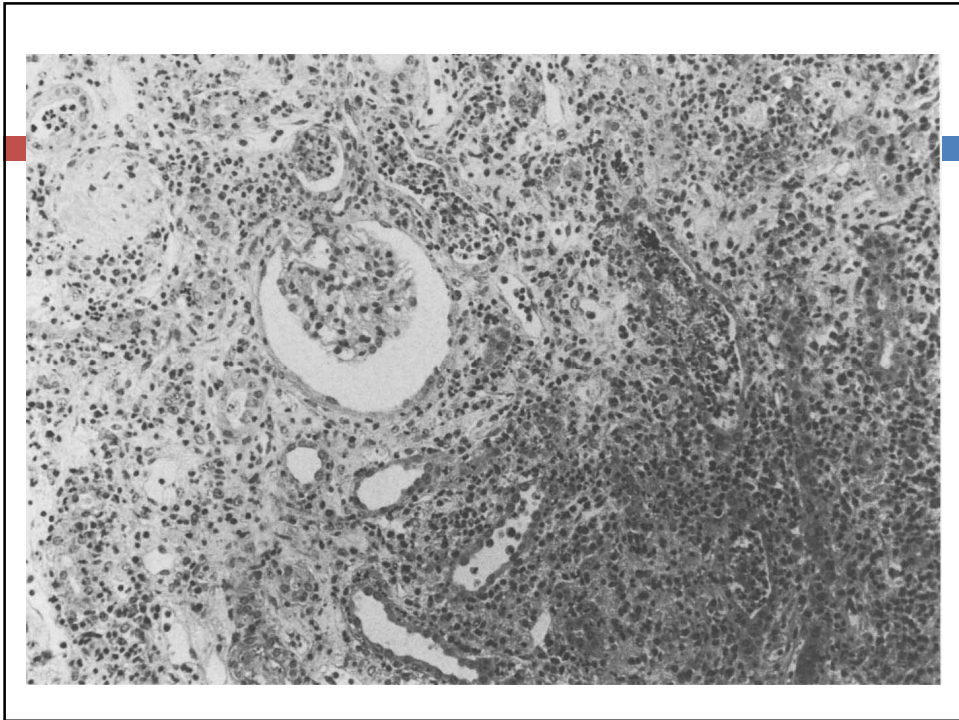


a. **b.**
Figure 3. Acute bacterial pyelonephritis. (a) US scan shows a wedge-shaped hyperechoic focus (arrowhead) in the upper pole of the right kidney related to acute bacterial pyelonephritis. (b) Color flow US image demonstrates diminished flow through the involved area.



a. **b.**
Figure 4. Severe unilateral acute bacterial pyelonephritis. (a) US image demonstrates a slightly enlarged right kidney that is otherwise unremarkable, belying the advanced disease. (b) CT scan shows the enlarged kidney with global decreased uptake of contrast material and multiple small low-attenuation foci from abscess pockets, findings that prompted nephrectomy. (c) Photograph of the resected gross specimen reveals multiple intrarenal abscesses that have begun to partially coalesce. Scale is in centimeters.

Craig et al. Pyelonephritis: Radiologic-Pathologic Review. Radiographics January 2008 28:255-276



HIV ET NÉPHROPATHIE INTERSTITIELLE AIGUE

HIV: DILS

- DILS: Diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome
- Epidémiologie:
 - ▣ Adultes, toutes origines ethniques, sex ratio 1/1
 - ▣ VIH +
 - ▣ Nette diminution depuis HAART (4-10 % à 0.8% des patients HIV +)

Zafrani L, et al Nephropathy associated with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Kidney Int.* 2007 Jul;72(2):219-24

HIV: DILS (2)

- Clinique: Infiltration de différents organes (reins, poumon, foie, nerfs périphériques, glandes salivaires) par CD8+ oligoclonaux mimant un syndrome de Gougerot-Sjögren
- Syndrome sec et infiltration des glandes parotides
- Atteinte rénale 9% patients

Basu Det al. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum* 2006; 55:466–472.

	DILS	Gougerot-Sjögren	T-cell lymphoma	Tuberculosis	Drug-induced interstitial nephritis
Clinical					
Sicca symptoms	+	++	-	-	-
Lymphadenopathy	+	-	++	++	-
Arthralgia	-	++	±	-	+
Myalgia	+	++	-	-	-
Raynaud phenomenon	-	+	-	-	-
Purpura	-	+	±	-	+
Interstitial pneumonitis	++	++	+	++	-
Hepatitis	+	±	±	+	+
Interstitial nephritis	++	++	±	+	++
Distal tubular acidosis	+	+	-	-	+
Hypothyroidism	-	+	-	-	-
Central nervous system involvement	+	+	±	+	-
Peripheral neuropathy	++	+	±	-	-
Psychiatric disorders	-	++	-	-	-
Biological					
Anti SSA/SSB	-	+	-	-	-
ANA	-	+	-	-	-
IgM rheumatoid factor	-	+	-	-	-
Hypergammaglobulinemia	++	++	-	++	-
HIV	+	-	- ^a	±	-
Eosinophiluria	-	-	-	-	++
Renal histology					
CD4 lymphocytic infiltration	-	++	±	?	++
CD8 lymphocytic infiltration	++	+	±	?	+
Abnormal lymphocyte morphology	-	-	++	-	-
Eosinophilic infiltrates	-	-	-	-	++
Granulomas	-	-	?	++	+

DILS, diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome.
^aHIV patients usually develop lymphomas from B cells. In most cases, these are diffuse large B-cell lymphomas or Burkitt lymphomas.

Table 3 | Characteristics of the renal syndrome associated with DILS

Biological findings

High HIV viral load
 CD8⁺ hyperlymphocytosis (± monoclonal component)
 Polyclonal hypergammaglobulinemia
 Acute renal failure
 Functional tubular disorders (salt waste, distal acidosis, mild grade proteinuria)
 Leucocyturia, hematuria

Ultrasonography findings

Enlarged kidneys

Renal Biopsy findings

Interstitial infiltrates (mostly CD8⁺ T lymphocytes; absence of CD4⁺ lymphocytes)
 Tubulitis
 Tubular atrophy and interstitial fibrosis
 Negative findings: glomeruli are spared; absence of granuloma

Treatment

Steroid sensitive flares
 Antiviral therapy

DILS, diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome.

HIV: DILS (3)

- **Atteint rénale:**
 - ▣ Reins de taille augmenté de volume
 - ▣ Atteinte tubulo-interstitielle avec une protéinurie modérée essentiellement tubulaire

Izzedine H et al. A case of acute renal failure with diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Nat Clin Pract Nephrol. 2008 Feb;4(2):110-4

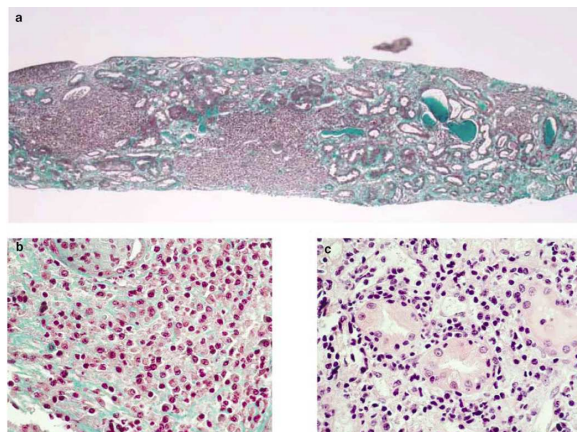


Figure 1 | Renal biopsy findings. (a) Widespread expansion of the renal interstitium by large sheets of inflammatory cells. (b) The dense cellular interstitial infiltrates are composed of lymphocytes, monocytes and plasma cells. (c) Alteration of the tubules with varying degree of tubulitis and tubular destruction.

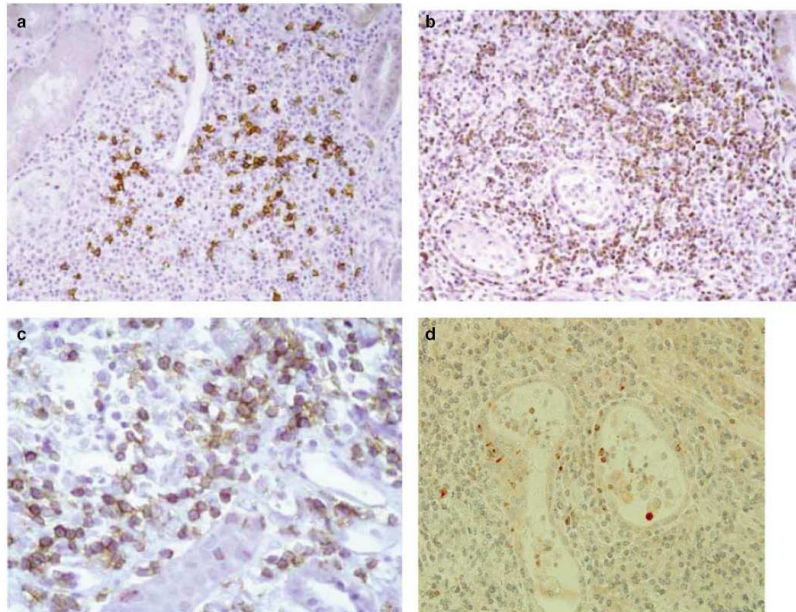


Figure 2 | Characterization of infiltrating cells. By immunohistochemistry, the dense cellular infiltrate is composed of (a) some CD20⁺ B cells but most are (b) CD3⁺ (c) CD8⁺ (clone C8/144b, diluted 1/50, Dako, Trappes, France) T lymphocytes, which have infiltrated tubules. Some of these infiltrating cells express Granzyme B (clone GrB-7, diluted 1/100, Dako), suggesting (d) a cytolytic activity.

HIV: DILS (4)

- Traitement:
- Corticostéroïdes et thérapie antirétrovirale (introduit de manière concomitante ou légèrement décalée)

HIV et IRIS

- IRIS: syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

E Daugas, E Plaisier et al. Acute renal failure associated with immune restoration inflammatory syndrome. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2:10, 594-598

H Izzedine, G Deray et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome and acute granulomatous interstitial nephritis. *AIDS* 21:4, 534-535

HIV et IRIS (2)

- Au décours de l'introduction des anti rétroviraux, **restauration immunitaire** (diminution de la charge virale, augmentation des CD4+)
- Réaction inflammatoire paradoxale contre un agent infectieux (déjà traité ou infra-clinique) [ex CMV, HSV, Mycobacterium tuberculosis ou avium] ou cause extra-infectieuse

HIV et IRIS (3)

- Durée moyenne entre introduction HAART et IRIS: 46 jours (IC 3-658 jours, 70% dans les 90 jours)
- Facteurs de risques:
 - Sévérité et durée de immunodépression
 - Sexe masculin
 - Absence de traitement antirétroviral antérieur
 - Délai court entre traitement infection opportuniste et début HAART
 - Réponse marquée au traitement (baisse rapide de la charge virale, et l'augmentation des CD4+)

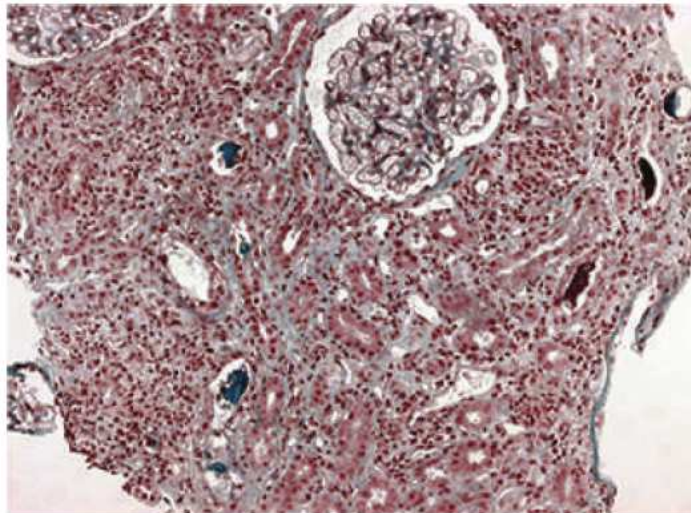
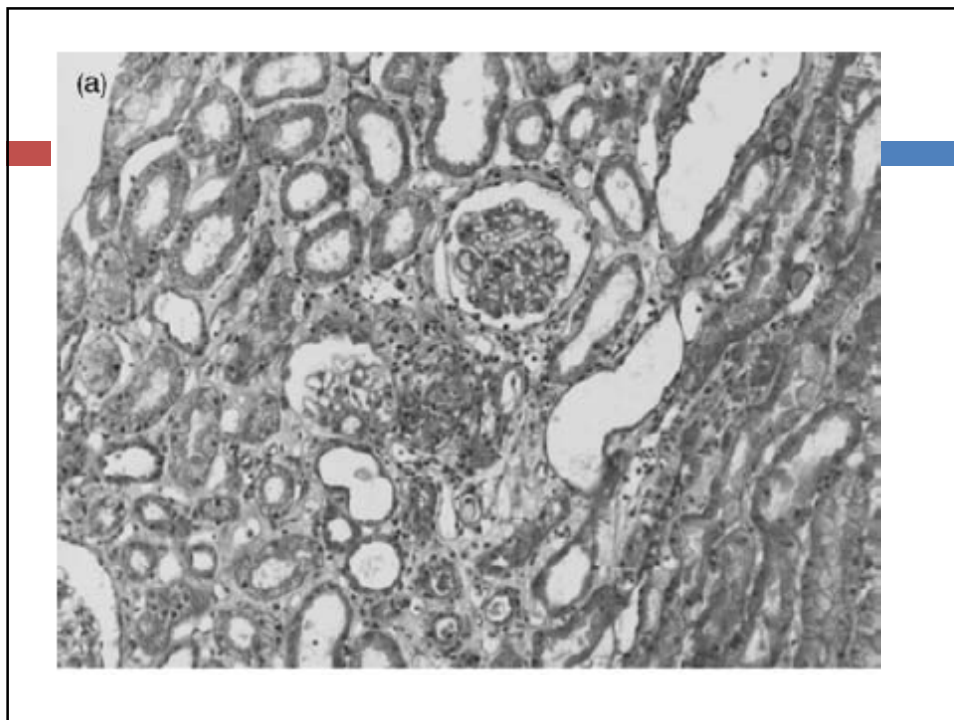


Figure 1 Kidney biopsy showing dense cellular interstitial infiltration. Trichrome stain, magnification $\times 200$.



HIV et IRIS (4)

□ Diagnostics différentiels devant NIA chez patients HIV +

- Toxicité médicamenteuse (ténofovir ++)
- NIA infectieuse
- Lymphome
- DILS

□ Traitement:

Corticostéroïdes à 1 mg/kg/jour pendant 1 mois puis diminution progressive

HIV et IRIS (5)

Table 2 Differential diagnosis between tenofovir nephrotoxicity and immune restoration inflammatory syndrome (IRIS)-related renal failure in patients receiving highly active antiretroviral therapy.⁹

Tenofovir nephrotoxicity	Immune restoration inflammatory syndrome
Proximal tubular dysfunction (hypophosphatemia, renal acidosis, tubular proteinuria)	Proteinuria (mostly tubular type)
Acute renal failure	Acute renal failure
Tubular cell lesions with vacuolization	Interstitial infiltrate of mononuclear cells with or without granulomata
Improvement of GFR after discontinuation of tenofovir therapy (in most cases)	Improvement of GFR with steroid treatment

Abbreviation: GFR; glomerular filtration rate.

HANTAVIRUS ET NÉPHROPATHIE INTERSTITIELLE AIGUE

NIA et Hanta virus

- Réservoir de ce virus: rongeurs
- Transmission : inhalation de poussières et aérosols infectés
- Existence de différents virus et de différente forme clinique

•Hantavirus Nephropathy. Papadimitriou M. *Kidney Int.* 1995 Sep;48(3):887-902.
 •Hantavirus Nephropathy. Ferluga D, Vizjak A.J *Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;19(9):1653-8

NIA et Hanta virus (2)

Table 1. Main hantaviruses causing human diseases in the Old and New World and their natural rodent hosts*

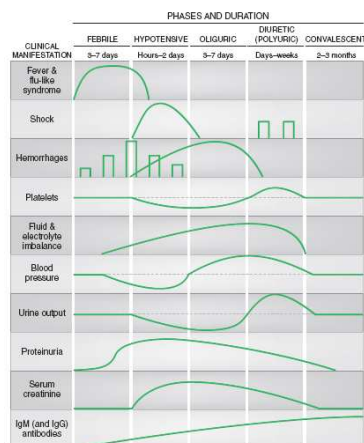
Main Hantavirus Strains	Principal Rodent Reservoir	Geographic Distribution	Human Hantavirus Disease	Mortality Rate (%)
Old World of Asia and Europe				
Hantaan virus	Striped field mouse	China, Korea, Far East Russia	Severe HFRS	5 to 15
Dobrava virus	Yellow-necked field mouse	Central Europe, Balkans, European Russia	Severe HFRS	5 to 15
Seoul virus	Norway rat, black rat	Worldwide (urban areas)	Moderate HFRS	1 to 5
Puumala virus	Red bank vole	Throughout Europe (Fennoscandia, Russia, Balkans)	Mild HFRS (NE)	0.1 to 1.0
New World of North and South Americas				
Sin Nombre	Deer mouse	North America	HPS	40 to 60
other Sin Nombre-like viruses	New World rats and mice	North and South Americas	HPS	Few cases registered

*NE, nephropathia epidemica.

NIA et Hanta virus (3)

- **Fièvre hémorragique avec syndrome rénal (HFRS)**
initialement décrite en Asie du Sud-Est (1 50 000 cas/an)
- Clinique : **triade** fièvre, hémorragies(CIVD et thrombopénie) et insuffisance rénale, hypotension fréquemment associée
- Évolution 5 phases :
 - Fébrile
 - Hypotensive
 - Oligurique
 - Polyurique
 - Convalescence

NIA et Hanta virus (4)



NIA et Hanta virus (5)

Table 2. Prevalence (%) of clinical and laboratory findings, and prognosis in patients with different types of HFRS

	Puumala			Hantaan	Seoul	Porogia
	France (23)	Sweden (24)	Finland (9)	Korea (25)	Korea (25)	Greece (26)
Number of patients	320	355	78	229	40	138
Males	83	72	80	68	75	85
Fever	97	94	100	100	100	100
Headache	79	45	90	84	45	75
Abdominal pain	75	48	84	79	72	–
Backache	63	66	82	80	53	59
Nausea	59	–	78	79	48	–
Vomiting	55	33	70	70	59	71
Acute myopia	36	7	12	48	9	–
Pcr > 1 mg/dl	97	99	86	42	92	100
Thrombocytopenia	68	62	57	96	80	37
Leukocytosis	61	–	57	91	75	50
Transaminasemia	42	–	52	91	22	–
Proteinuria	84	89	100	100	100	100
Hematuria	57	73	74	85	–	100
Dialysis	7	–	2	40	30	30
Mortality	0	0	0	2–7	0	9

NIA et Hanta virus (6)

□ Pronostic:

- 5-10 % de mortalité
- Le plus souvent récupération ad integrum de la fonction rénale

□ Traitement:

- Prévention (lutte contre rongeurs, ports masques, gants)
- Traitement du choc, transfusion dialyse
- Vaccination (peu efficace pour l'instant)
- Ribavirine ? (1 essai positif, autres négatifs)

NIA et Hanta virus (7)

- Forme atténuée présente en Europe : **Néphropathie épidémique due au sérotype Puumala** (5000 cas/an Europe)
- Clinique: état fébrile, douleurs abdominales et des flancs, nausées et vomissements, myalgies et parfois de troubles visuels et d'injection conjonctivale.
- Biologie: thrombopénie, élévation modérée des tests hépatiques, des CPK et des LDH.

NIA et Hanta virus (8)

- L'insuffisance rénale survient dans la semaine, une dialyse est nécessaire dans environ 10% des cas. La restitution ad integrum est la règle. Mortalité 0,5 %
- Histologie: oedème interstitiel et infiltration mononucléaire du parenchyme rénal, parfois hémorragies interstitielles.
- Le diagnostic peut être confirmé sérologiquement.

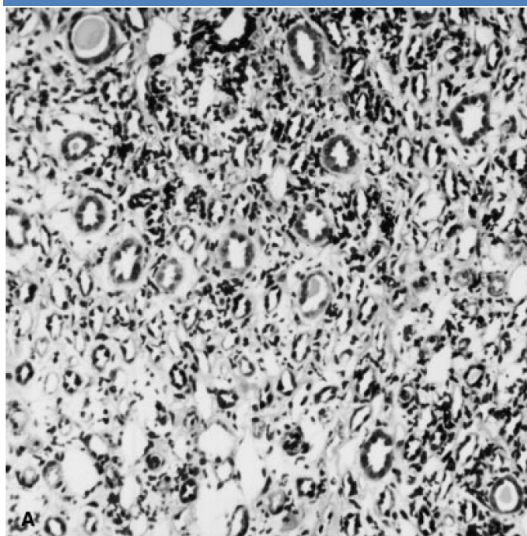
NIA et Hanta virus (9)

•Diagnostics différentiels de la forme européenne (importance sérologie)

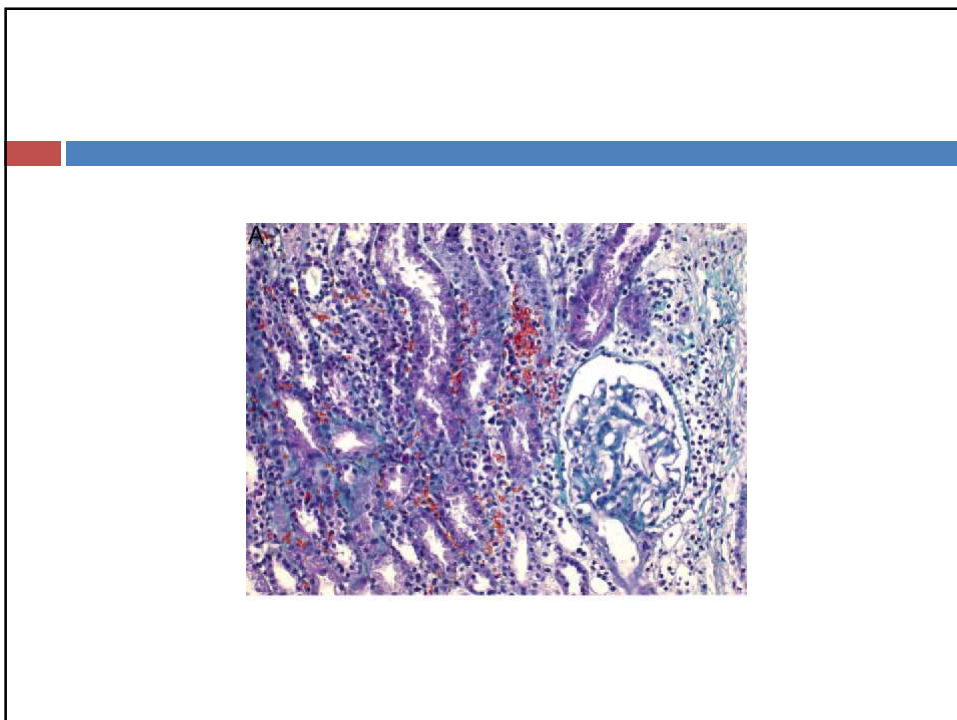
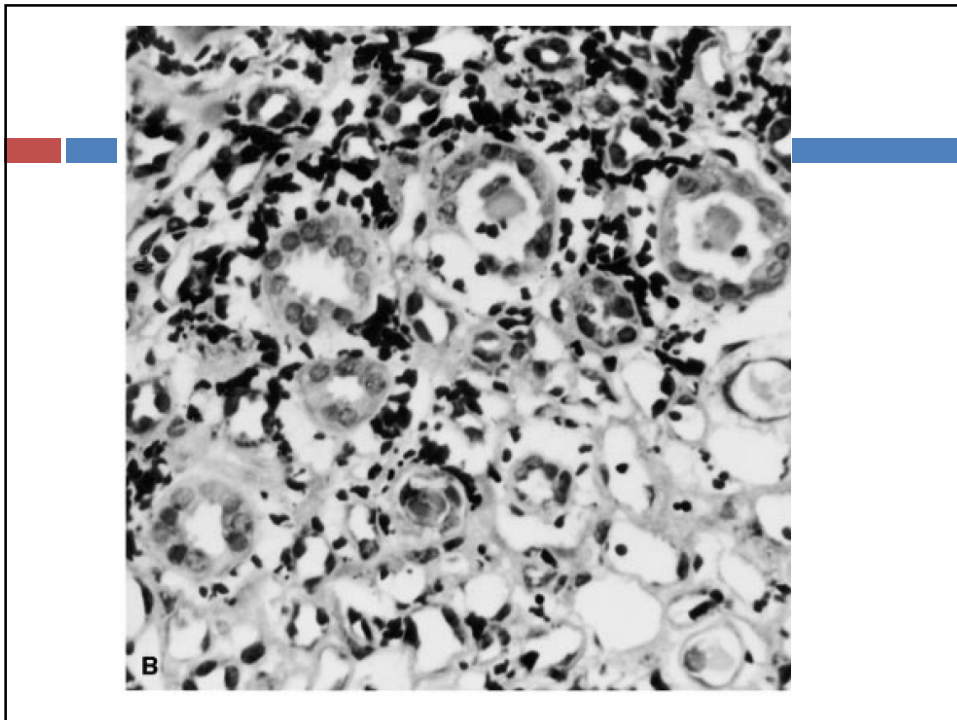
	Hantavirus	Leptospirosis	AIN due to NSAIDs ^a
Fever	+	+++	±
CNS involvement	±	++	--
Jaundice	-	+++	--
Thrombocytopenia	++	+	--
Conjunctival hemorrhage	+	+	-

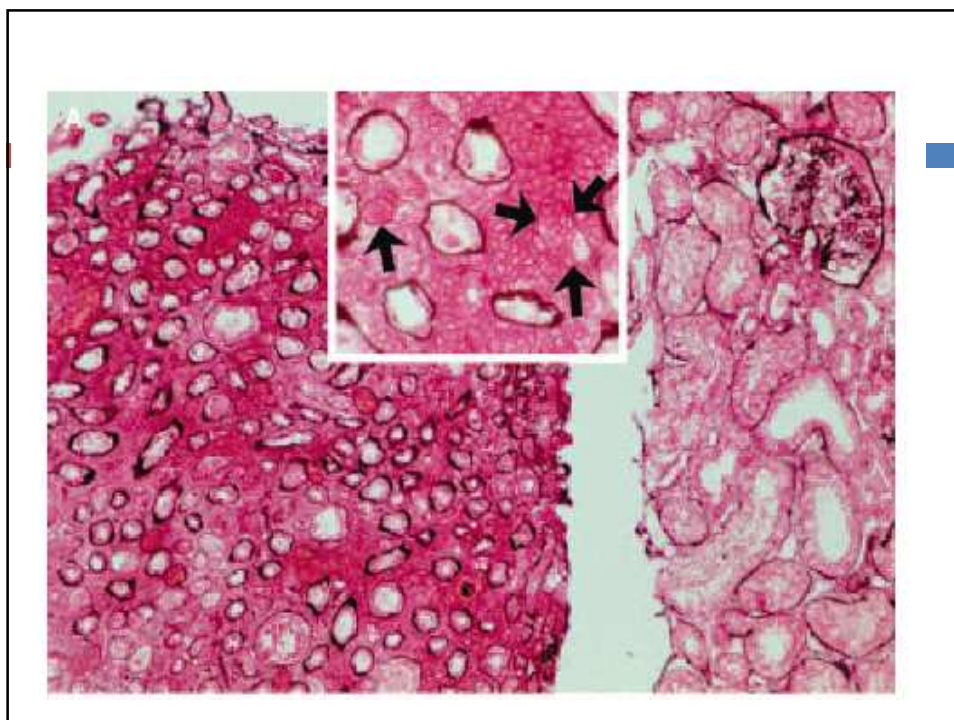
^a AIN, acute interstitial nephritis; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

NIA et Hanta virus (10)



- Infiltrat inflammatoire de cellules mononuclées et de CD8
- Hémorragie (érythrocytes autour tubules distaux et canaux collecteurs
- Œdème interstitiel
- Virus retrouvé par PCR





LEPTOSPIROSE ET
NÉPHROPATHIE
INTERSTITIELLE AIGUE

NIA et Leptospirose

- Pathogène: *Leptospira interrogans/ shermani* (spirochète)
- Distribution mondiale à exception des pôles (endémie et épidémie) 300 cas/an en France
- Réservoir: plupart des mammifères (rongeurs, chiens, chevaux, chèvres...)
- 5-10 % atteinte multi-viscérale

Covic A et al. A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Jun;18(6):1128-34

NIA et Leptospirose (2)

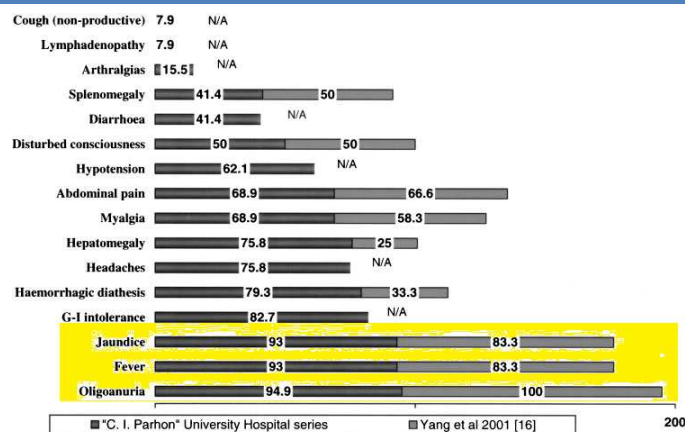
- Infection humaine: blessure cutanée, conjonctive, muqueuse à partir aliments ou eau souillée par urines (rarement par ingestion)
- Incubation: 2 à 26 jours
- Clinique: très variable de la simple séroconversion au tableau de défaillance multiviscérale

NIA et Leptospirose (3)

- 4 formes identifiées:
 - Syndrome pseudo-grippal
 - Syndrome de Weil (ictère, IRA, hémorragie, myocardites avec arythmies)
 - méningite/meningoencéphalite
 - Hémorragie intra-alvéolaire et détresse respiratoire

- **Triade: fièvre, ictère, insuffisance rénale** chez un patient doit faire évoquer le diagnostic

NIA et Leptospirose (4)



NIA et Leptospirose (5)

□ Cas sévères:

- ▣ Rein est une cible précoce et fréquente
 - 40-60 % IRA
 - Hypokaliémie fréquente
 - Rein augmenté de volume à l'échographie
- ▣ Mortalité supérieure à 10%

Yang CW, Wu MS, Pan MJ. Leptospirosis renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 73-77

Yang CW. Leptospirosis renal disease: Understanding the initiation by Toll-like receptors. *Kidney International* (2007) 72, 918-925

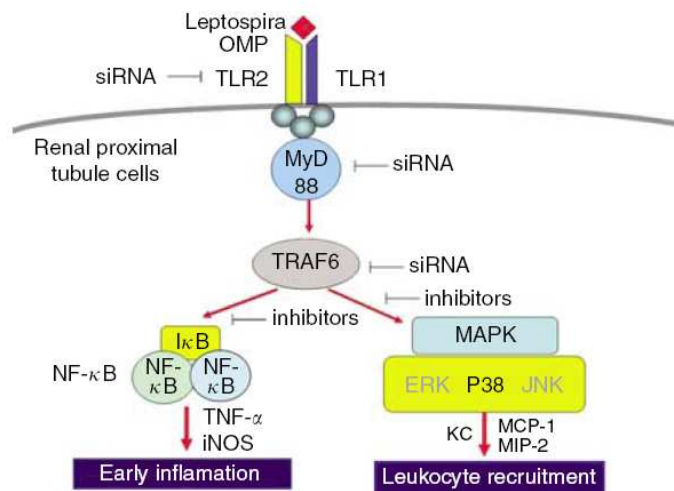
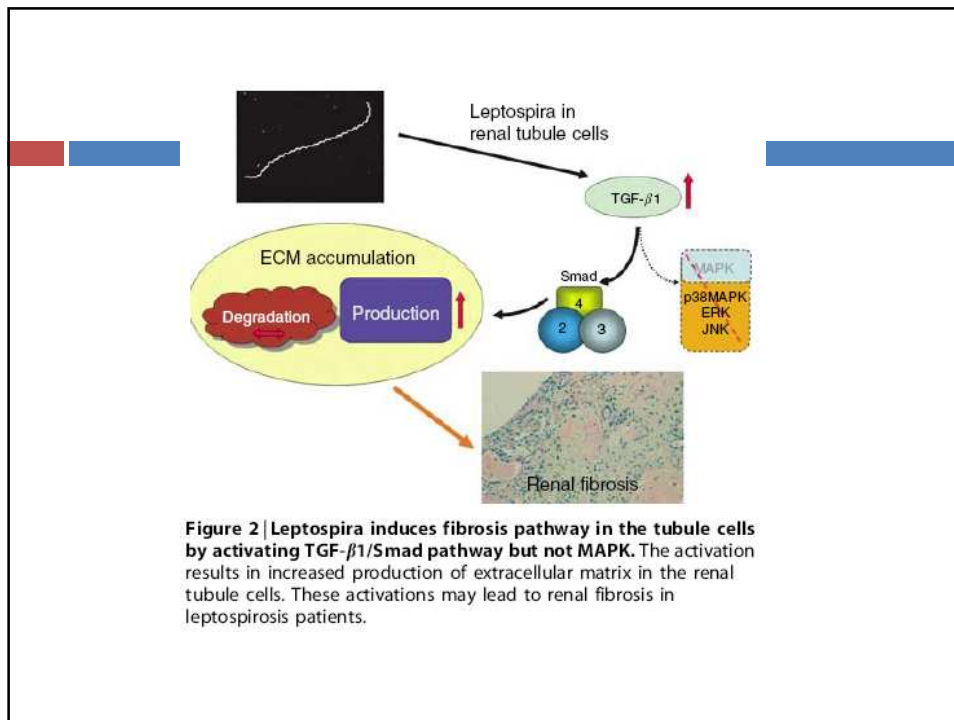


Figure 1 | Differential induction of early inflammatory genes via TLR2 Pathway by leptospira OMP in renal proximal tubule cells. NF-κB and MAPK pathways can be activated and be inhibited by siRNA and inhibitors for each component and pathway.



NIA et Leptospirose (6)

- **Diagnostic: Méthode sérologique**
 - microscopic agglutination test: détection anticorps vs leptospire (1 dosage >1/400, ou tires x4 à 15 j d'intervalle)
 - Culture (difficile) et détection ADN leptospira par PCR
 - Test de détection d'IgM contre Leptospire (rôle pour détection)
- **Anatomopathologie:**
 - Oedème interstitiel
 - Infiltrat de cellules mononuclées
 - Nécrose tubulaire et vascularite à la phase aigüe de l'infection

NIA et Leptospirose (7)

□ Traitement:

▣ Préventif:

- Doxycycline 200 mg/sem dans les zones d'endémie
- Vaccination des animaux domestiques
- Vaccination humaine monovalent en France pour les populations très exposées

▣ Curatif

- Antibiothérapie (doxycycline 100 mg x2, ceftriaxone 1g/24h, cefotaxime 1g x4/24h, pénicilline G 6M unités/j)

NÉPHROPATHIE À BK VIRUS

NIA et BK virus

- BK virus = polyomavirus, appartient à la famille des papova viridae.
- Virus sans enveloppe avec un ADN bicaténaire circulaire.
- BK et JC virus identifiés et isolés en culture cellulaire en 1971
- Néphropathie à BK virus (NBK) n'est observée que depuis 1995

S Hariharan. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney International* (2006) 69, 655–662.

NIA et BK virus (2)

- Contamination: voie respiratoire lors de la petite enfance
- **Tropisme rénal** (latence du virus sont le rein et l'urothélium)

NIA et BK virus (3)

- Séroprévalence: 80 % de la population générale
- Prévalence de virurie :
 - ▣ 0,3 % à 6 % dans la population générale
 - ▣ augmente avec le degré d'immunosuppression
 - femmes enceintes : 3 %
 - patients VIH+ : 25 %
 - greffés de moelle : 50 %
 - transplantation rénale : 30 %

NIA et BK virus (4)

- Prévalence chez le transplanté rénal de :
 - Virurie 30 %
 - Virémie 13%
 - Néphropathie à BK virus 1-5%, survenue en moyenne à 10 mois de la transplantation (de 48 j à 1436 j)
- NBK rare en dehors de la transplantation rénale

Vasudev B et al. BK virus nephritis: Risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1834–1839

NIA et BK virus (5)

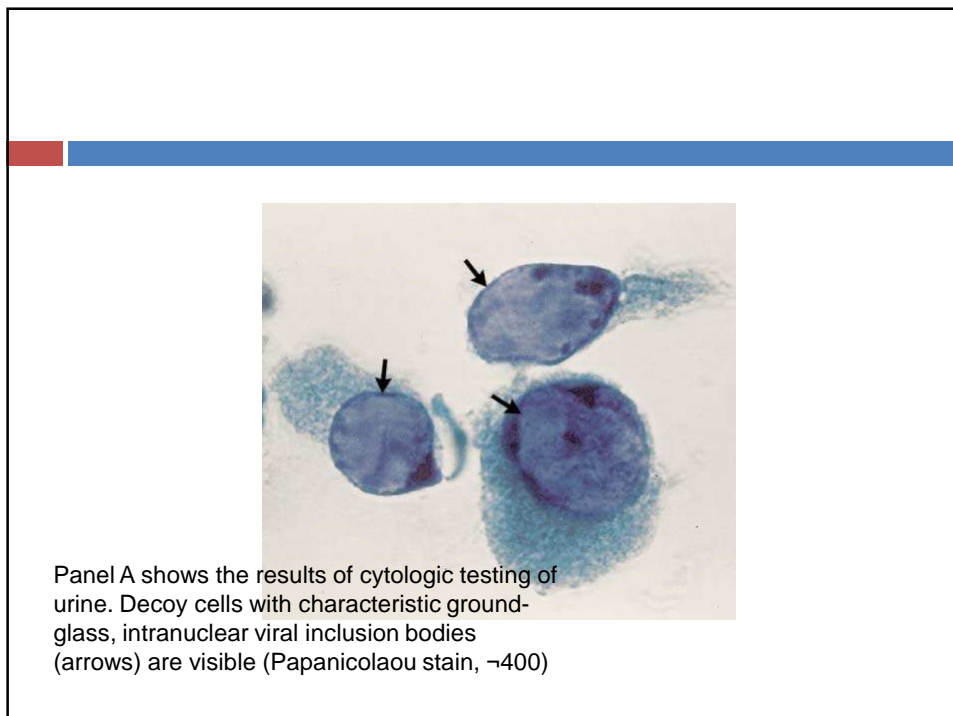
- L'effet cytopathogène:
 - ▣ cystites hémorragiques (chez les greffés de moelle)
 - ▣ Sténoses urétérales (cas historique)
 - ▣ NIA chez le transplanté rénal.

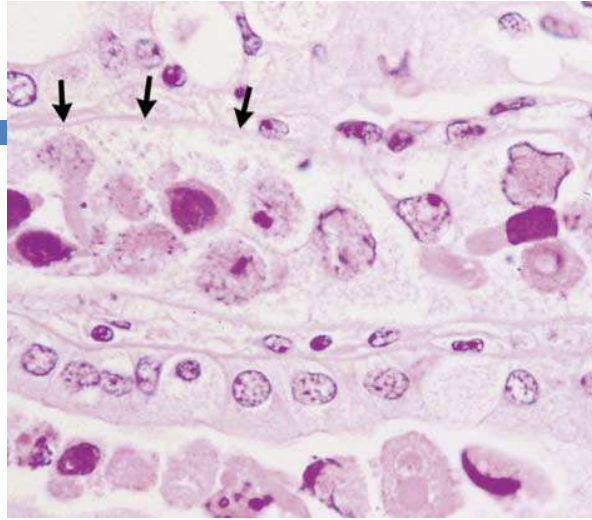
NIA et BK virus (6)

- **Le diagnostic repose sur :**
 - ▣ **Cytologie urinaire** : decoy cells (cellules urothéliales avec inclusions intranucléaires) VPP18%, VPN 100%
 - ▣ Détection de l'ADN viral par **PCR dans urines et dans le sang**
 - PCR BK virus sang: Se 100 %, Spe88 % et VPN 100%, VPP 60%
 - Notion de seuil de virémie
 - ▣ **Ponction biopsie rénale** indiquée si
 - IRA et decoy cells
 - Charge virale élevée ou croissante même en l'absence d'IR

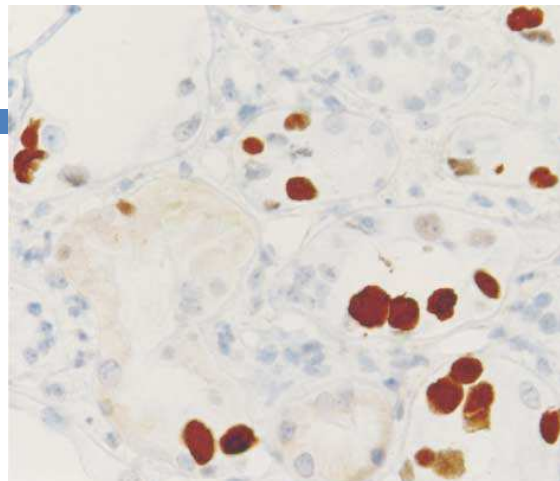
Table 1 Diagnosis of BK virus nephritis		
Tests	Findings	Comments
Urine cytology	Presence of decoy cells	Seen in 40-60% of transplant recipients, good screening test, positive predictive value around 20%
Viremia (plasma BKV DNA)	Copies > 7000 per ml of plasma	Seen in 10-20% of transplant recipients, good screening test, positive predictive value around 60%
Viruria (urinary BKV DNA)	Copies 100-fold higher than plasma values	Seen in 30-40% of transplant recipients, good screening test, positive predictive value around 40%
Urinary BKV mRNA (active viral replication)	Copies diagnostic of BKVN	To be confirmed in other studies, research tool
BKV DNA in renal tissue	Detection of BKV DNA in renal biopsy tissue	Negative predictive value 100%, positive predictive value around 70%
Renal histology	Inflammatory changes with viral cytopathic effects, positive immunoperoxidase reaction with SV40 stain, predominant CD20-positive lymphocytic infiltrates	Gold standard, invasive procedure, focal lesions, chronic state with minimal viral cytopathic effects, mimics acute rejection
Serum BKV-specific antibodies	Diagnostic levels of IgM and IgG?	Seen in 80-90% of general population
BKV-specific antibodies and BKV DNA	Diagnostic levels of BKV-specific antibodies IgM, IgG and BKV DNA?	Research tool
T-cell immunity	Diagnostic measurement?	Research tool

Nickeleit V et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify Renal-Allograft Recipients with Viral Nephropathy N Engl J Med 342:1309, May 4, 2000

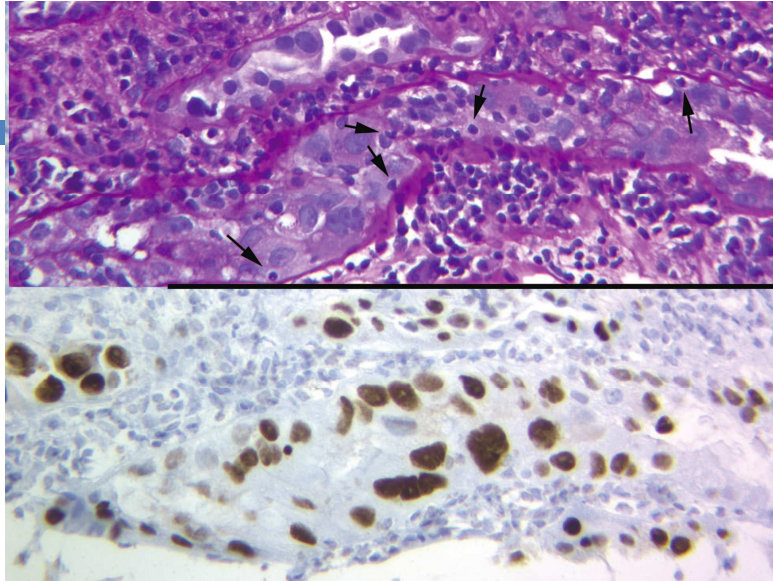




allograft-biopsy specimen. Tubules with epithelial cells containing viral inclusions are visible. The BK virus causes nuclear enlargement and detachment of affected cells from the tubular basement membrane, leading to its denudation (arrows) (hematoxylin and eosin, $\times 160$).



Immunohistochemical analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded tissue reveals large T antigen in the nuclei of the epithelial cells of the tubules, thus confirming the diagnosis of BK virus nephropathy (mouse monoclonal antibody with 3-amino-9-ethylcarbazole as chromogen and hematoxylin as counterstain, $\times 100$).



PVAN versus acute cell mediated rejection. Tubulitis is commonly seen in polyomavirus-associated nephropathy, particularly on the histologic pattern B. Arrows demonstrate lymphocytes within the tubular basement membranes (PAS stain), admixed with the infected tubular cells. Strong nuclear staining for SV40 confirms the PV infection and is indicative of viral tubulitis rather than of acute cell mediated rejection.

□ Evolution:

- ▣ Persistance de l'effet cytopathogène (nécrose tubulaire et inclusions) dans 70-100% des cas.
- ▣ Perte du greffon dans 40-60 % des cas
- ▣ Développement d'une fibrose interstitielle marquée dans plus de 75% des cas

□ Traitement:

□ Préventif

- Screening Decoy cells, PCR BK virus dans le sang et dans les urines
- Baisse de l'immunosuppression en cas de réplication virale importante

□ Curatif

- Baisse de l'immunosuppression
- Cidofovir
- Arava

Table 2 | Treatment of BKV nephritis

	Mode of action	Comments
Amantidine	Antiviral	Poor efficacy?
Vidarabine	Antiviral	Used in cystitis, efficacy in nephritis unknown
Cidofovir	Antiviral	Nephrotoxicity, potential benefit with reduction in immunosuppression, however, needs evaluation
Leflunomide	Antiviral	Potential clinical efficacy with therapeutic trough level (50–100 µg/ml) with reduction in immunosuppression
FK 778	Antiviral	Shorter-acting leflunomide, investigational agent, and efficacy unknown
Gammaglobulin	Augments immunity	Efficacy unknown
Reduction, discontinuation, and/or change in immunosuppressive agents (MMF, Tac, CSA, sirolimus, prednisone)	Decreasing immunosuppression	Safe and appears effective, risk of acute rejection in selected recipients
Prevention: monitoring viral disease (urinary decoy cells, viremia, viruria, and surveillance biopsy) and altering immunosuppression	Diagnosis of preclinical, subclinical, or early nephritis	Safe and effective with proper monitoring, risk of acute rejection with immunosuppressive alterations