



# Nefritis intersticial aguda de probable etiología medicamentosa

A. Giménez Llord, J. Villanueva Lamas, J. Ros Viladoms, A. Colet Llansana, A.M. Plaza Martín, V. Cusí Sánchez y A. Camacho Díaz

Unidad Integrada de Pediatría. Hospital Clínic-Sant Joan de Dèu-Casa Maternitat. Universidad de Barcelona.

(An Esp Pediatr 2000; 52: 275-278)

La nefritis intersticial aguda es una entidad rara en los niños. Presentamos un caso de nefritis intersticial aguda cuya etiología probablemente sea medicamentosa en un paciente de 10 años de edad. Presentaba fiebre, astenia, pérdida de peso, alteraciones en análisis de orina e insuficiencia renal leve. Se realizó tratamiento con corticoides obteniéndose una buena respuesta con mejoría clínica y normalización de la función renal al cabo de pocos meses.

## Palabras clave:

*Nefritis intersticial aguda. Toxicidad medicamentosa. Infancia.*

## ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS OF PROBABLE PHARMACOLOGICAL ORIGIN

Acute interstitial nephritis in children is rare. We present a case of acute interstitial nephritis in a 10-year-old boy, which was probably drug-induced. Initial symptoms included fever, loss of appetite, weight loss, alterations in urine analysis and mild renal failure. Treatment with steroids produced a good clinical response and renal function returned to normal within a few months.

*Key words:*  
*Acute interstitial nephritis. Drug-induced. Infancy.*

## INTRODUCCIÓN

La nefritis intersticial aguda (NIA) es una entidad cuya definición es histológica y se basa en la presencia de un edema difuso o focal y un infiltrado de células predominantemente mononucleares (linfocitos T y monocitos) y/o polinucleares (neutrófilos y eosinófilos) a nivel del intersticio renal, con afectación secundaria de los túbulos y ausencia o mínima lesión glomerular<sup>1</sup>. Es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica y fue descrita por Councilman en 1898<sup>2</sup>. En la tabla 1 presentamos las diferentes etiologías descritas de la nefritis intersticial.

La clínica de la NIA es inespecífica: fiebre, astenia y pérdida de peso asociado a insuficiencia renal de grado variable. En la orina encontraremos generalmente proteinuria, leucocituria, glucosuria y en ocasiones otros signos de disfunción tubular.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de sexo masculino de 10 años de edad con fiebre, astenia y pérdida de peso (4 kg) de un mes de evolución.

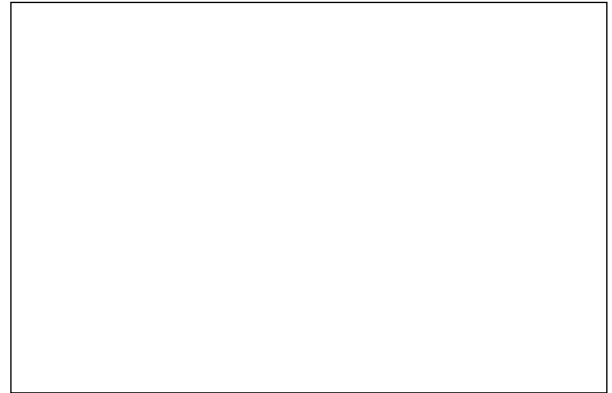
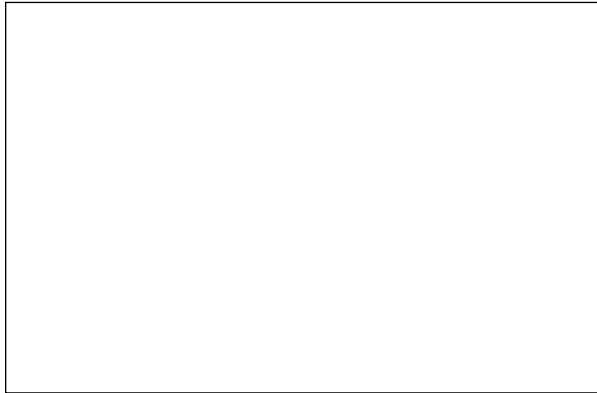
TABLA 1. Etiología de la nefritis intersticial aguda<sup>3-8</sup>

|   |
|---|
| <p>Infeciosa</p> <p>Bacteriana</p> <p><i>Y. pseudotuberculosis</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>Brucelosis/Legionelosis/Leptospirosis</p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p> <p>Viral</p> <p>Mononucleosis infecciosa</p> <p>Citomegalovirus</p> <p>Medicamentosa</p> <p>Antibióticos</p> <p>Penicilinas (meticilina, amoxicilina, ampicilina)</p> <p>Cefalosporinas (cefalotina, cefalexina, cefotaxima)</p> <p>Macrólidos (eritromicina)</p> <p>Otros: cotrimoxazol, rifampicina, etambutol</p> <p>AINE</p> <p>Naproxeno, tolmetín, piroxicam, fenilbutazona, indometacina, diclofenaco, ketoprofeno, ibuprofeno</p> <p>Otros</p> <p>Alopurinol, cimetidina, aspirina, fenobarbital</p> <p>indinavir, furosemida, tiazidas, triamtereno</p> <p>NIA y enfermedades inmunológicas</p> <p>Lupus eritematoso diseminado</p> <p>Síndrome de Sjögren</p> <p>Crioglobulinemia mixta esencial</p> <p>Vasculitis cutánea</p> <p>NIA idiopática</p> |
|---|

**Correspondencia:** Dr. A. Giménez Llord.  
Sección Nefrología. Hospital Sant Joan de Dèu. Passeig Sant Joan, 2. Espluges de Llobregat. Barcelona.

Recibido en abril de 1999

Aceptado para su publicación en junio de 1999.



**Figuras 1 y 2.** Biopsia renal: edema e infiltrado inflamatorio intersticial con predominio de linfocitos e histiocitos, además de abundantes eosinófilos. No se observa afectación glomerular.

Antecedentes personales: convulsiones febriles; faringoamigdalitis de repetición; hacía un mes cuadro amigdalar que recibió tratamiento con amoxicilina + clavulánico e ibuprofeno; exploración física al ingreso normal; tensión arterial, 100/50 mmHg; peso, 54 kg. Se le ingresa para estudio de fiebre de origen desconocido. Se practica una analítica sanguínea donde la serie roja y plaquetaria eran normales; leucocitos, 10.000/ $\mu$ l; VSG, 106 mm/h; proteína C reactiva, 65 mg/l; inmunoglobulinas: IgG, 17.310; IgA, 2.572; IgM, 1.742; IgE, 4.400; AS-LO < 200 U; Todd, enolasa neuroespecífica normal. La radiografía de tórax, PPD así como los hemocultivos practicados de manera seriada fueron negativos. En el sedimento urinario se observó: leucocitos, 10-25/campo; glucosa, 50 mg/dl; proteínas, 30 mg/dl; con Gram y urocultivo negativos. Se realizan serologías: TORCH, VIH, VHB, Epstein-Barr, *Salmonella* y *Brucella* que resultaron negativas. Ecografía abdominal normal. Funcionalismo renal. En plasma: aclaramiento creatinina, 45 ml/min/m<sup>2</sup>; aclaramiento de Na, 0,58 ml%; aclaramiento de K, 27 ml%; reabsorción fosfatos, 76%; urea, 40 mg/dl; creatinina, 1,29 mg/dl; Na, 135 mmol/l; K, 4 mmol/l. En orina: Na, 44 mmol/l, K, 33 mmol/l; Ca, 0,08 mmol/l, P, 9,7 mmol/l. En orina de 24 h se observa proteinuria de 38 mg/m<sup>2</sup>/h con glucosuria de 1.080 mg/día, siendo el resto normal. En orina había una hiperaminoaciduria generalizada. Biopsia renal: afectación intersticial y tubular con presencia de edema e infiltrado inflamatorio donde

predominaban linfocitos e histiocitos, y además se detectaban numerosos eosinófilos. No existía afectación glomerular ni tampoco había presencia de granulomas ni afectación de los vasos sanguíneos (figs. 1 y 2). Inmunofluorescencia negativa. Serologías: *Legionella*, *Yersinia*, *Leptospira*, *Mycoplasma pneumoniae* negativas; fracción C3 del complemento normal; anticuerpos anti-MB tubular e inmunocomplejos circulantes negativos; ANCA, anti-ADN, Scl-70, SSA/SSB, ENA, RNP, anticoagulante lúpico y Ac. anticardiolipina, negativos. Aumento de captación renal en la gammagrafía con Ga-67. La punción medular presentaba una médula irritativa con numerosos eosinófilos. El Prick a neumoalergenos y alergenos alimentarios, así como la IgE específica para amoxicilina y penicilina V resultaron negativos. Ante la persistencia de la sintomatología clínica y la afectación renal se inicia tratamiento con corticoides a las 5 semanas del ingreso mediante prednisona, 1 mg/kg/día durante 2 semanas con disminución progresiva de la dosis hasta su retirada a los 4 meses de su inicio, obteniéndose una gran mejoría clínica así como de la función renal (tabla 2). En la actualidad han pasado 14 meses y el paciente se encuentra asintomático y con una función renal dentro de la normalidad.

## DISCUSIÓN

La NIA es una entidad poco frecuente en los niños, siendo escasas las series pediátricas publicadas. La defi-

**TABLA 2.** Parámetros de función renal antes y después del tratamiento con corticoides

|   | Antes del tratamiento | A la semana | 1 mes | 4 meses |
|---|-----------------------|-------------|-------|---------|
| Aclaramiento de creatinina (ml/min/m <sup>2</sup> ) | 45                    | 56          | 67    | 95      |
| Urea plasmática (mg/dl)                             | 40                    | 46          | 30    | 27      |
| Creatinina plasmática (mg/dl)                       | 1,29                  | 1,06        | 0,89  | 0,70    |
| Proteinuria (mg/día)                                | 1.110                 | 608         | 148   | 72      |
| Glucosuria (mg/día)                                 | 1.080                 | 900         | 100   | 54      |

nición de la enfermedad es histológica y se caracteriza por la presencia de edema e infiltrado predominantemente de linfocitos T y monocitos, y menos frecuente eosinófilos en el intersticio renal. Suele producirse una afectación tubular secundaria y generalmente en ausencia de lesión glomerular.

La patogenia no está claramente definida, pero parece que la inmunidad celular desempeña el papel principal en aquélla a través de dos mecanismos: hipersensibilidad retardada y citotoxicidad directa<sup>9</sup>. Aunque menos frecuente, también pueden estar presentes otros mecanismos: inmunocomplejos y anticuerpos anti-MBT<sup>10</sup>.

La etiología principal suele ser de naturaleza infecciosa (la principal en la era preantibiótica) o medicamentosa. Los medicamentos que se relacionan principalmente con la NIA son los antibióticos y los AINE. Tanto la amoxicilina como el ibuprofeno, ambos recibidos por nuestro paciente, se hallan asociados con esta entidad en la literatura<sup>6,7</sup>. En nuestro paciente no se pudo demostrar la causa medicamentosa al no disponer de la autorización para la realización del estudio de provocación, pero se han descartado todas las infecciones asociadas con la NIA, así como también las enfermedades inmunológicas en relación con ésta.

Existe una asociación de la NIA con la uveítis que fue descrita en 1975 por Dobrin<sup>11</sup> constituyendo una entidad propia. La uveítis puede presentarse antes, durante o incluso meses después del inicio de la nefropatía. En nuestro paciente se realizaron estudios oftalmológicos y se descartó esta asociación.

La sintomatología clínica de la NIA es inespecífica y suele cursar con fiebre, pérdida de peso y astenia. La tensión arterial suele ser normal. Cuando la etiología es medicamentosa, también suele presentarse un exantema cutáneo maculopapuloso y en la mitad de los pacientes existe además eosinofilia.

Los hallazgos de laboratorio suelen ser también inespecíficos. Suele existir aumento de la velocidad de sedimentación globular, anemia normocítica normocrómica y en ocasiones anemia hemolítica, aumento de la alfa-2-globulina, IgG e IgM. La eosinofilia suele estar presente cuando la causa es medicamentosa, pero también en algunos casos de etiología infecciosa. Los niveles del complemento sérico suelen ser normales. Esta característica, asociada a la ausencia de inmunocomplejos circulantes, permite diferenciar esta entidad de la glomerulonefritis aguda postestreptocócica. La IgE elevada suele ser indicativa de una etiología alérgica<sup>12</sup>. En nuestro paciente la cifra de IgE era muy elevada en ausencia de antecedentes personales de atopia ni de asma, lo cual nos hace sospechar que la etiología medicamentosa sea la más probable en nuestro caso.

El análisis de orina nos permite establecer la sospecha diagnóstica de esta entidad. Generalmente existe microhematuria, leucocituria y proteinuria. También suele

existir glucosuria en ausencia de hiperglucemia. Otros hallazgos que pueden observarse, y que reflejan una disfunción tubular, son la aminoaciduria y el incremento de la eliminación de fosfato por la orina, pudiendo desarrollarse un síndrome de Fanconi. La proteinuria suele ser a expensas de proteínas de bajo peso molecular, existiendo un marcador de la proteinuria tubular que es la beta-2-microglobulina<sup>13</sup>, aunque es muy poco frecuente, pero también puede instaurarse un síndrome nefrótico<sup>14</sup>.

La insuficiencia renal (IRA) puede ser leve, moderada o severa, no existiendo relación entre el grado de insuficiencia renal y las alteraciones observadas en el análisis de orina.

El diagnóstico, una vez sospechado por la clínica, la IRA y las alteraciones en el análisis de orina, se confirmarán a través del estudio histológico (biopsia renal). La presencia de numerosos eosinófilos es característico de la NIA de causa infecciosa o medicamentosa<sup>14</sup>.

El tratamiento de la NIA es etiológico, y consiste en la retirada del medicamento en caso de que la etiología sea medicamentosa, tratamiento de las infecciones cuando la causa sea infecciosa. El empleo de los corticoides es controvertido, si bien parece ser que aceleran la recuperación de la función renal y estarían indicados sobre todo en pacientes con IRA severa y con poca fibrosis intersticial observada en la biopsia renal<sup>15,16</sup>.

El pronóstico de la NIA en los niños suele ser excelente. En la mayoría de las series la función renal se normaliza a los pocos meses del inicio de la misma<sup>14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pamukcu R, Moorthy AV, Singer JR, Hong R, Simpson DP. Idiopathic acute interstitial nephritis: characterization of the infiltrating cells in the renal interstitium as T helper lymphocytes. *Am J Kidney Dis* 1984; 4: 24-29.
2. Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med* 1898; 393-420.
3. Okada K, Yano I, Kagami S, Funai M, Kawahito S, Okamoto T et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Clin Nephrol* 1991; 35: 105-109.
4. Martín Hernández E, Millán Otegui J, Bueno Fernández A, Peña Muñoz M, Martínez Valverde A. Nefritis intersticial aguda asociada a infección estreptocócica. *An Esp Pediatr* 1991; 35: 276-278.
5. Koplovic J, Pinkus G, Rosen S. Interstitial nephritis in infections mononucleosis. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 76-77.
6. Appel GB, Garvey G, Silva F, Francke E, Neu HC, Weissman J. Acute interstitial nephritis due to amoxicillin therapy. *Nephron* 1981; 27: 313-315.
7. Tolins JP, Seel P. Ibuprofen induced interstitial nephritis and the nephrotic syndrome. *Minn Med* 1987; 70: 509-511.
8. Gómez García S, Conde Redondo F, Mateos Otero JJ et al. Nefritis intersticial con uveítis. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 589-591.

9. Boucher A, Droz D, Adafer E, Noël LH. Characterization of mononuclear cell subsets in renal cellular interstitial infiltrates. *Kidney Int* 1986; 29: 1043-1049.
10. Bergstein J, Litman N. Interstitial nephritis with anti-tubular basement membrane antibody. *N Engl J Med* 1975; 292: 875-878.
11. Dobrin RS, Vernier RL, Fish AJ. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. *Am J Med* 1975; 59: 325-333.
12. Ooi BS, First MR, Pesce AJ, Pollack VE. IgE levels in interstitial nephritis. *Lancet* 1974; 1: 1254-1256.
13. Ellis D, Fried WA, Yunis EJ, Blau EB. Acute interstitial nephritis in children. A report of 13 cases and review of the literature. *Pediatrics* 1981; 67: 862-870.
14. Dharnidharka VR, Rosen S, Somers M. Acute interstitial nephritis presenting as presumed minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 576-578.
15. Enríquez R, González C, Cabezuelo JB et al. Relapsing steroid-responsive idiopathic acute interstitial nephritis. *Nephron* 1995; 63: 462-465.
16. Spital A, Panner BJ, Sterns RH. Acute idiopathic tubulointerstitial nephritis. Report of two cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 71-78.