



## Carta al Director

# Fracaso renal agudo secundario a nefritis intersticial granulomatosa asociada al tratamiento con tramadol

## Acute Kidney Injury due to granulomatous interstitial nephritis induced by tramadol administration

Sr. Director:

Las nefritis intersticiales granulomatosas (NIG) son una entidad muy poco frecuente suponiendo <1% de biopsias renales<sup>1-3</sup>. Se asocia fundamentalmente a fármacos (9-45%), sarcoidosis (9-29%) y menos frecuente a infecciones por microbacterias u hongos, y rara vez a enfermedades inflamatorias intestinales, microcristales o paraproteinemia. Hasta >40% de casos puede quedar sin identificar la causa<sup>4,5</sup>. Los fármacos más frecuentemente implicados son los analgésicos y los antiinflamatorios, pero no la hemos encontrado descrita con tramadol por lo que presentamos este caso.

Mujer de 71 años con cervicartrosis, diverticulosis coli, gonartrosis con prótesis total de rodilla izquierda e hipertensión arterial (tratada con telmisartán/hidroclorotiazida). Acudió a urgencias por náuseas y pobre ingesta líquida, sin diarrea, de varias semanas de evolución, sin fiebre ni exantemas cutáneos. La paciente tomaba tramadol 200 mg/12 h Retard desde hacía 40 días por gonalgia. En la analítica inicial presentaba deterioro severo de la función renal (tabla 1) que se atribuyó a depleción hidrosalina por lo que se hidrató y se retiró hidroclorotiazida. Quince días más tarde ingresa al no observar recuperación de función renal y presentar proteinuria sin albuminuria significativa (tabla 1). Se realiza biopsia renal y se administran 3 bolus de 500 mg de metilprednisolona iv y es alta con prednisona oral (1 mg/kg/día y descenso de 10 mg/10 días). En revisión posterior (día +39) se observa mejoría franca de función renal con reducción de la proteinuria. Se realiza punción-aspiración medular descartando mieloma, observando solo el 2% de células plasmáticas fenotípicamente maduras.

En la biopsia renal se encontró: 10 glomérulos, 2 con esclerosis completa; en 6 se veía expansión del penacho glomerular con congestión vascular y discreta hiperplasia de podocitos, descartándose adherencias capsulares, áreas de esclerosis o colapso glomerular. El compartimento túbulo-intersticial mostraba marcado componente inflamatorio mixto que ocupaba el 40% del material, de predominio linfocitario

con ocasionales granulomas epitelioides no necrosantes y con presencia incidental de células gigantes. La técnica de Ziehl-Neelsen fue negativa. Se observaba también cierta atrofia tubular y cambios degenerativos y regenerativos en túbulos de áreas no afectas. No se detectaron cilindros tubulares proteicos. En la inmunofluorescencia no se observaron depósitos inmunes, mostrando el material tubular reacción a ambas cadenas ligeras de inmunoglobulinas, así como a IgA e IgM. El cuadro histológico se orientó finalmente como una NIG y se descartó existencia de nefropatía relacionada con mieloma. La analítica final mostró recuperación importante de la función renal, aunque dejó cierto déficit (Cr 0,78 mg/dl, previamente).

Hay una gran variedad de fármacos a los que se ha asociado una NIG, entre ellos omeprazol, ibuprofeno, triamtereno, furosemida, fenofibrato, cotrimoxazol, penicilina, ketoprofeno o paracetamol. El grado de disfunción renal suele ser leve o moderado, aunque algunos han precisado diálisis<sup>4,6</sup>. No suele haber clínica acompañante de fiebre, exantema, hematuria ni eosinofilia periférica<sup>7</sup>. En la biopsia renal se encuentran granulomas sin necrosis, sin calcificaciones, sin cuerpos estrellados y con escasez de células gigantes. El grado de fibrosis intersticial normalmente es leve o moderado y puede observarse inflamación leve o moderada, siendo poco frecuente la presencia de eosinófilos<sup>4</sup>.

El tratamiento que se recomienda es el uso de corticoides que permiten una buena y progresiva recuperación de la función renal, incluso en casos que requirieron diálisis<sup>4,6</sup>. El grado de recuperación no guarda relación con la edad y no está claramente relacionado con el grado de fibrosis presente en la biopsia. Las dosis empleadas de corticoides son muy variadas, habitualmente 0,5-1 mg/kg de prednisona, sugiriéndose incluso que dosis menores podrían ser igualmente eficaces<sup>3,4</sup>. El tiempo de mantenimiento del tratamiento es habitualmente de >6 meses y suele ajustarse a la evolución de la recuperación de la función renal. En algunos casos se ha observado nuevo deterioro de la función renal al reducir los esteroides. Se ha probado incluso a administrar inmunosupresores (micofenolato) para ahorrar esteroides con buena respuesta<sup>8</sup>.

Tabla 1 – Evolución analítica

	Inicio	+15 días	+39 días	+11 meses
Creatinina	4,6-5 mg/dl	3,38 mg/dl	1,54 mg/dl	1,28 mg/dl
Albuminuria	37,7 mg/gCr	78,9 mg/gCr	14,7 mg/gCr	20,6 mg/gCr
Proteinuria	—	660 mg/gCr	241,8 mg/gCr	352 mg/gCr
Bence-Jones orina kappa	—	64,9 mg/l	17 mg/l	17,5 mg/l
Bence-Jones orina lambda	—	21 mg/l	0	0
IgG	—	1.630 mg/dl	669 mg/dl	855 mg/dl
β2-microglobulina	—	8,1 μ/l	—	3,5 μ/l (normal)
Pico monoclonal	—	0,28 g/dl IgG lambda	—	0,14 g/dl IgM kappa

El mieloma puede provocar rara vez una nefritis tubulointersticial aguda, con grados variables de tubulitis y rara vez con eosinófilos<sup>9</sup>. En nuestro caso se descartó minuciosamente un mieloma. Además observamos una rápida y clara recuperación de la función renal con esteroides, con normalización de IgG o β2-microglobulina y de proteinuria de Bence-Jones, indicando que eran expresión de un estímulo inmunológico.

La toxicidad recogida en la literatura del tramadol está relacionada más con efectos opiáceos y no hemos encontrado descrita una NIG. Solo hemos localizado un caso de un síndrome nefrótico por tramadol con una glomerulosclerosis focal y segmentaria (tip-lesión), en el que se observaron datos de nefritis intersticial, pero sin la formación de granulomas o células gigantes<sup>10</sup>.

Por tanto, presentamos el primer caso descrito de la literatura de NIG asociado a tramadol, con recuperación de la función renal tras el tratamiento con esteroides.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mignon F, Méry JP, Mougnot B, Ronco P, Roland J, Morel-Maroger L. Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1984;13:219-45.
- Bijol V, Mendez GP, Nosé V, Rennke HG. Granulomatous interstitial nephritis: A clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol.* 2006;14:57-63.
- Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J, Laederich J, Zioli M, Callard P, et al. Renal Granulomatosis. A retrospective study of 40 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:170-80.
- Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:222-30.
- Balafa O, Liapis G, Duni A, Xiromeriti S, Kalaitzidis R, Elisaf M. An unusual case of acute kidney injury - idiopathic granulomatous tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol.* 2015;84:247-50.
- Almirall J, Orellana R, Martínez Ocaña JC, Esteve V, Andreu X. Nefritis intersticial granulomatosa crónica por alopurinol. *Nefrologia.* 2006;26:741-4.
- Robson MG, Banerjee D, Hopster D, Caims HS. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:280-4.
- Leeaphorn N, Sotkes MB, Ungprasert P, LeCates W. Idiopathic granulomatous interstitial nephritis responsive to mycophenolate mofetil therapy. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:696-9.
- Gu X, Herrera GA. Light-chain-mediated acute tubular interstitial nephritis. A poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:165-9.
- Sekhoni I, Munjal S, Croker B, Johnson RJ, Ejaz AA. Glomerular tip lesion associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:e55-8.

Francisco J. Borrego Utiel<sup>a,\*</sup>, Rafael Luque Barona<sup>b</sup>, Pilar Pérez del Barrio<sup>a</sup>, Josefa Borrego Hinojosa<sup>a</sup> y César Ramírez Tortosa<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fborregou@senefro.org](mailto:fborregou@senefro.org) (F.J. Borrego Utiel).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.05.005>