



# Nefritis intersticial granulomatosa crónica por alopurinol

J. Almirall\*, R. Orellana, J. C. Martínez Ocaña\*, V. Esteve\* y X. Andreu\*\*

\*Servicios de Nefrología y \*\*Anatomía Patológica. Corporació Sanitaria Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí (UAB). Sabadell, Barcelona.

## RESUMEN

La nefritis intersticial por fármacos es una causa relativamente frecuente de afectación renal, sin embargo el hallazgo de granulomas es excepcional. La existencia de una nefritis intersticial granulomatosa crónica por alopurinol es un hecho raramente descrito, habiéndose comunicado solamente tres casos con anterioridad. Describimos el caso de un paciente que presentó una nefritis intersticial granulomatosa tras 10 años de tratamiento con alopurinol (300 mg/día). En el momento del diagnóstico presentaba insuficiencia renal requiriendo tratamiento dialítico. Tras retirar el fármaco y recibiendo tratamiento con corticoides presentó una lenta mejoría de la función renal, permitiendo suspender la diálisis a los dos meses. A los 32 meses de seguimiento mantiene una función renal estable con un aclaramiento de creatinina de 23 ml/minuto. Discutimos el diagnóstico diferencial de las nefritis intersticiales granulomatosas así como la excepcional asociación con el tratamiento con alopurinol.

Palabras clave: **Granuloma. Alopurinol. Reacción a drogas. Nefritis intersticial. Insuficiencia renal.**

## ALLOPURINOL-INDUCED CHRONIC GRANULOMATOUS INTERSTITIAL NEPHRITIS

### SUMMARY

Although drug induced interstitial nephritis is a relatively common cause of renal failure, granulomatous forms remain a rare condition. The development of a chronic granulomatous interstitial nephritis due to allopurinol is exceptional, only three cases have been described previously. We report on a patient who presented a granulomatous interstitial nephritis after 10 years of allopurinol administration (300 mg/day). At diagnosis, he had end stage renal disease and dialysis treatment was needed. Two months after drug withdrawal and on corticoid treatment a slow recovery of renal function was observed, allowing the interruption of dialysis. Two years after, the creatinine clearance is 23 ml/min, being dialysis free. We discuss the differential diagnosis of granulomatous interstitial nephritis and its rare association with allopurinol treatment.

Key words: **Granuloma. Allopurinol. Drug reaction. Interstitial nephritis. Renal failure.**

## INTRODUCCIÓN

El alopurinol es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de la hiperuricemia. Aunque en general es bien tolerado, se han comunicado una amplia variedad de

reacciones adversas. La forma más grave es el síndrome de hipersensibilidad aguda producida por el oxipurinol, caracterizado por la aparición de un cuadro sistémico con afectación cutánea, hepática y renal en forma de nefritis tubulointersticial (NI) aguda. La NI granulomatosa crónica asociada al alopurinol es un hecho excepcionalmente descrito en la literatura<sup>1-3</sup>. Presentamos un caso de estas características así como su evolución posterior.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 79 años, sin alergias conocidas. Como únicos antecedentes refería colelitiasis intervenida en 1988 e hiperuricemia tratada con alopurinol (300 mg/d) desde

**Correspondencia:** Dr. Jaume Almirall  
Servicio de Nefrología  
Corporació Sanitaria Parc Taulí  
Institut Universitari Parc Taulí (UAB)  
Parc Taulí, s/n  
08208 Sabadell, Barcelona  
E-mail: jalmirall@cspt.es

hacía más de 10 años, nunca había presentado episodios de gota. Su médico de cabecera le practicaba controles analíticos anualmente, siendo la función renal normal 2 años antes del actual ingreso. En octubre-2001 se detecta una creatinina de 1,3 mg/dl. En marzo-2002 se confirma la alteración renal con una creatinina de 1,6 mg/dl, siendo de 1,8 en abril. El paciente estaba totalmente asintomático y no se realizaron nuevos controles hasta octubre del 2002 en que la creatinina era de 6,5 mg/dl y la urea de 147 mg/dl. Finalmente, en noviembre del 2002 la creatinina era de 8,5 y la urea de 196 con acidosis metabólica e hiperkalemia de 6 meq/L, por lo que fue remitido a urgencias.

A su llegada al Hospital presentaba un buen estado general, no refería clínica sistémica (artralgias, lesiones cutáneas o síndrome febril) aunque sí discreta astenia y anorexia en el último mes. Al interrogatorio dirigido explicaba ligera poliuria y polidipsia desde hacía 6-8 meses. La exploración física era normal, la tensión arterial era 140/80 mmHg y estaba afebril. Se suspendió el tratamiento con alopurinol.

La analítica al ingreso mostró: hematocrito 31%, leucocitos  $7.600 \times 10^9/L$  con fórmula normal, plaquetas  $184.000 \times 10^9/L$ , urea 219 mg/dl, creatinina 10,6 mg/dl, Na 144 mm/L, K 6,1 mm/L, Ca 9,6 mg/dl, uratos 5,6 mg/dl, pH 7,21, Bicarbonato 17 mmol/L, VSG 86 mm/h, Proteína C reactiva 7,4 mg/dl y proteínas totales 67 g/l con proteinograma normal. Sedimento de orina: 50 leucocitos y 15-50 hematíes / campo, proteinuria: 0,9 g/24 h y el aclaramiento de creatinina 3 ml/minuto. El funcionamiento hepático era normal así como el resto de la analítica general.

La ecografía abdominal evidenció unos riñones de tamaño y morfología normales, sin dilatación de vía urinaria, por lo que a las 24 horas del ingreso se inició tratamiento con hemodiálisis, indicándose la realización de una biopsia renal.

El estudio microscópico mostró un cilindro en el que se identificaron 11 glomérulos, 2 con esclerosis completa, 2 con esclerosis segmentaria y 7 sin lesiones. Destacaba a nivel intersticial un marcado infiltrado inflamatorio de tipo granulomatoso, constituido por histiocitos epitelioides con ocasionales focos de necrosis y linfocitos acompañantes sin relación con estructuras vasculares ni tubulares (fig. 1). Había cilindros en los túbulos, sin otras alteraciones destacables. Las arterias mostraban una esclerosis leve sin evidencia de vasculitis. La inmunofluorescencia directa fue negativa. La tinción de plata metinamina y técnica PAS/PAS-D y Kinyoun no revelaron la presencia de microorganismos. Se realizó una tinción para micobacterias y se estudió el tejido mediante PCR para micobacterias, siendo ambos resultados negativos. Con estos hallazgos se realizó el diagnóstico de: marcada nefritis intersticial granulomatosa. Posteriormente se recibieron los resultados del estudio inmunológico destacando la normalidad para las pruebas solicitadas: ANCA, ANA, crioglobulinas, factor reumatoide, dosificación del complemento, anticuerpos anti membrana basal, así como negatividad para la serología frente a VIH, VHC y HBsAg. Asimismo, tres tinciones de Ziehi-Neelsen y tres cultivos de orina para micobacterias fueron negativos.

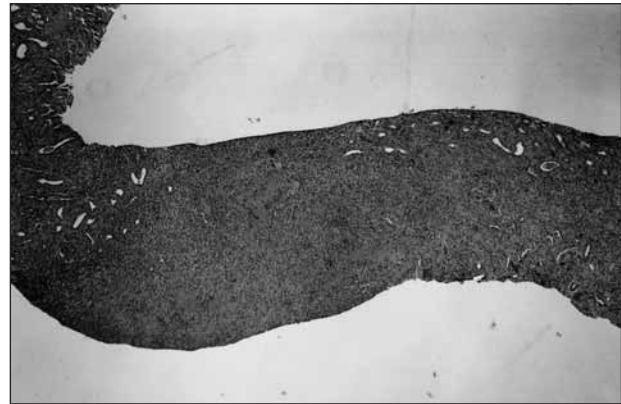


Fig. 1A.—Cilindro renal con desestructuración arquitectural, a nivel intersticial, a expensas de infiltrado inflamatorio crónico mononuclear y focos de necrosis (H-E, x4).

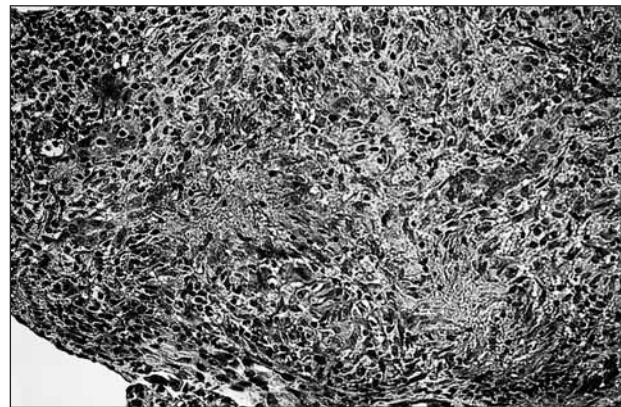


Fig. 1B.—Infiltrado inflamatorio de tipo granulomatoso constituido por histiocitos epitelioides que se disponen en empalizada acompañados de linfocitos reactivos, formando granulomas con necrosis central, sin relación con estructuras vasculares ni tubulares (H-E, x10).

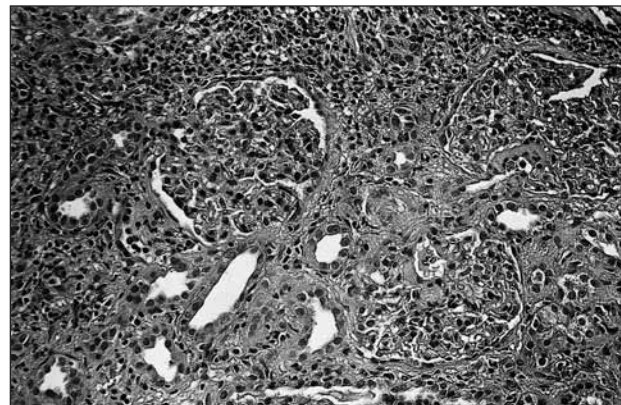


Fig. 1C.—Cortical renal demostrando indemnidad de los glomérulos (H-E x20).

Para descartar sarcoidosis se practicó una Rx y una TAC torácica así como un examen oftalmológico que fueron normales. En el rastreo con  $^{67}\text{Ga}$ -citrato no observaron anomalías a nivel mediastínico o pulmonar, tan sólo un ligero aumento de captación a nivel renal compatible con actividad inflamatoria a este nivel. La determinación de la ECA fue de 86 UI (normal < 55).

Dada la ausencia de mejoría inicial de la función renal, y con la información de la biopsia se instauró tratamiento con prednisona 1 mg/kg/d. A las 4 semanas se apreció una leve mejoría de la función renal: creatinina 6,1 mg/dl, Cl creatinina 9 ml/minuto. A las 8 semanas la creatinina era de 3,4 mg/dl, Cl creatinina 14 ml/minuto, suspendiéndose el tratamiento dialítico. Se inició entonces una lenta disminución de la dosis de corticoides, hasta su total retirada a los 10 meses. En los 32 meses de seguimiento regular ha mantenido una función renal estable, mostrando en el último control de junio-2005 una creatinina de 4,1 mg/dl, aclaramiento de 23 ml/minuto y proteinuria de 0,32 g/24 h.

## DISCUSIÓN

Aunque los datos histológicos de las NI son relativamente inespecíficos, la existencia de granulomas permite acotar las posibilidades diagnósticas. Se trata de un hallazgo poco frecuente en las biopsias renales: 0,9% de las biopsias renales de riñón nativo<sup>4</sup>, ó 6% de las nefritis intersticiales<sup>5</sup>.

La existencia de un infiltrado intersticial granulomatoso se ha descrito principalmente en algunas formas de NI de tipo alérgico inducida por fármacos, especialmente por antibióticos betalactámicos, anticonvulsivantes, antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos. En la serie de Mignon<sup>4</sup> con 32 casos de nefritis intersticial granulomatosa el 28% se debieron a fármacos, 16% a granulomatosis de Wegener, 9% tuberculosis y 9% sarcoidosis. En la serie de 12 casos de Viero<sup>5</sup>, el 25% se atribuyó a fármacos, 25% a infecciones, 25% sarcoidosis y 8% granulomatosis de Wegener.

En el presente caso, la ausencia de manifestaciones clínico-radiológicas, la normalidad del rastreo con  $^{67}\text{Ga}$ -citrato y la presencia de granulomas de tipo caseificante descartarían la posibilidad de una sarcoidosis. Asimismo, la negatividad de las tinciones especiales y cultivos para detectar microorganismos junto a la buena respuesta a la administración de corticoides descartarían la posibilidad de que la lesión estuviera relacionada con algún agente infeccioso.

El alopurinol es un fármaco de frecuente utilización para el tratamiento de la hiperuricemia. En general es bien tolerado, aunque se ha relacionado con una amplia variedad de reacciones adversas. La forma más grave es el síndrome de hipersensibilidad aguda producido por el oxipurinol, su principal metabolito. Se caracteriza por la aparición tras un corto período de tiempo de un cuadro sistémico con afectación cutánea, hepática y renal, que puede alcanzar una mortalidad del 25%. La afectación renal consiste en una NI sin granulomas, obedeciendo a un mecanismo de hipersensibilidad tipo I.

La NI granulomatosa asociada a la utilización de alopurinol es un hecho excepcional, habiéndose descrito en 3 ocasiones previamente<sup>1-3</sup>. El primer caso fue descrito por Magner en 1986, en un paciente de 64 años que presentó

la lesión renal tras cinco años de tratamiento con alopurinol. El segundo caso descrito por Parra y cols., en una mujer de 60 años que presentó insuficiencia renal y colestasis anictérica tras dos años de tratamiento. El tercero fue descrito en 1998 por Calviño y cols., en una mujer de 53 años con insuficiencia renal previa que a las 24 horas de iniciar tratamiento con alopurinol presentó un cuadro sistémico lesiones cutáneas eritemato-papulosas. La existencia en este último caso de una insuficiencia renal previa y la precocidad de las manifestaciones tras la administración del alopurinol hacen pensar en una reacción de hipersensibilidad aguda, siendo discutible la relación de las lesiones renales granulomatosas con el alopurinol. Curiosamente, tanto en los casos descritos por Mignon<sup>1</sup> y Parra<sup>2</sup> como en el caso que describimos, la administración del alopurinol precedía en años a la aparición de manifestaciones renales y no se acompañaba de clínica sistémica.

Aunque poco frecuente, es posible que se trate de una entidad infradiagnosticada. Así, en la revisión de la literatura hemos identificado dos casos de NI granulomatosa que estaban recibiendo tratamiento con alopurinol sin que a este hecho se le dé mayor consideración<sup>5,6</sup>. Se ha descrito que, en general, en el curso de las NI por fármacos, las formas granulomatosas presentan manifestaciones sistémicas con menor frecuencia (36%) que las formas no granulomatosas (67%)<sup>7</sup>. Posiblemente las formas granulomatosas implicarían fundamentalmente un trastorno más exclusivo de la inmunidad celular, por lo que la clínica sistémica, relacionada principalmente con las reacciones mediadas por Ac (tipos I, II y III) sería menos evidente. La patogenia de la formación del granuloma es poco conocida, tratándose de una reacción inflamatoria inespecífica mediada por mecanismos de hipersensibilidad retardada. La activación del macrófago y de la célula T parecen constituir los elementos fundamentales. En el caso de las reacciones granulomatosas asociadas a drogas, el fármaco o alguno de sus metabolitos unidos a moléculas endógenas constituirían el antígeno desencadenante.

Desconocemos el motivo por el que un fármaco administrado durante tanto tiempo ha sido capaz, en un momento dado, de desencadenar una reacción inflamatoria de este tipo. En cualquier caso la pérdida progresiva de función renal que ocurrió durante el año previo a su remisión al Hospital, junto con la administración continuada del fármaco a dosis plenas, habría favorecido la persistencia o aumento del agente antigénico induciendo una mayor inflamación y formación de granulomas, ya que el aclaramiento del oxipurinol depende del filtrado glomerular.

Desde el punto de vista terapéutico, en las formas más habituales de NI por fármacos, la simple retirada del medicamento suele producir una mejoría espontánea. Si tras unos días persisten las alteraciones, es prudente efectuar un ensayo terapéutico con corticoides, aunque este aspecto sigue siendo motivo de controversia<sup>8,9</sup>. Los casos más crónicos, en especial si se hallan granulomas, las posibilidades de recuperación son mucho más remotas. Las formas de NI no granulomatosa, más del 80% recuperan función renal, sin embargo, las formas granulomatosas la recuperación es inferior al 50%<sup>7</sup>. En estas circunstancias se ha recomendado el tratamiento esteroideo prolongado durante un año<sup>6,10</sup>.

Respecto al caso descrito quisieramos destacar, además de su excepcionalidad, tres características en cuanto a la

evolución. En primer lugar, el dilatado período de tiempo transcurrido desde el inicio de la administración del alopurinol a la aparición de la lesión renal. En segundo lugar, la ausencia de manifestaciones clínicas acompañantes, que junto a cierta falta de pericia clínica permitieron el desarrollo del proceso inflamatorio durante un año hasta alcanzar la insuficiencia renal crónica que requirió tratamiento dialítico. Por último, cabe destacar el probable efecto beneficioso de los corticoides que, junto a la retirada del fármaco, ha permitido una recuperación parcial de la función renal haciendo posible interrumpir el tratamiento dialítico hasta la actualidad.

*Nota:*

«Actualmente (noviembre de 2006), tras cuatro años de seguimiento, mantiene una función renal aceptable con urea de 90 mg/dl, creatinina 4 mg/del, aclaramiento de creatinina 21 ml/min, proteinuria 0,17 g&24 horas».

## BIBLIOGRAFÍA

1. Magner P, Sweet J, Bear RA: Granulomatous interstitial nephritis associated with allopurinol therapy. *Can Med Assoc J* 135: 496-497, 1986.
2. Parra E, Gota R, Gamen A, Moros M, Azuara M: Granulomatous interstitial nephritis secondary to allopurinol treatment. *Clin Nephrol* 43: 350, 1995.
3. Calviño JA, Romero R, Mardaras J, Pintos E, Guimil D, Novoa D, Arcocha V, Lens XM, Sánchez-Guisande D: Síndrome de hipersensibilidad y nefritis intersticial granulomatosa aguda asociada al alopurinol. *Nefrología* 18: 238-242, 1998.
4. Mignon F, Mery JP, Mougenot B, Ronco P, Roland J, Morel-Maroger L: Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 13: 219-245, 1984.
5. Viero RM, Cavallo T: Granulomatous interstitial nephritis. *Hum Pathol* 26: 1347-1353, 1985.
6. Robson MG, Banerjee D, Hopster D, Cairns HS. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dial Transplant* 18: 280-284, 2003.
7. Singer DRJ, Simpson JG, Catto GRD, Johnston AW: Drug hypersensitivity causing granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 11: 357-359, 1988.
8. Baker RJ, Pusey CD: The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 8-11, 2004.
9. Clakson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, O'Meara Y, Dormon A, Campbell E, Donohoe J: Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2778-83, 2004.
10. Ramalakshmi S, Bastaky S, Johnson JP: Levofloxacin induced granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 41: 1-7, 2003.