

Nefritis intersticial aguda y angeítis necrotizante por noramidopirina

J. L. Teruel, F. Mampaso, J. M. Rodríguez Heredia, R. Matesanz, A. Gonzalo y J. Ortuño
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Se describe un caso de nefritis intersticial aguda por noramidopirina (Nolotil) que cursó con deterioro de la función renal, microhematuria y leucocituria. Aparte de las lesiones tubulointersticiales, en la biopsia renal se observó la existencia de una angeítis necrotizante de las arterias renales musculares de pequeño calibre. La evolución fue satisfactoria y el enfermo se recuperó espontáneamente en dos semanas. Un test de transformación linfoblástica fue positivo con los linfocitos del enfermo.

Palabras clave: **Nefritis intersticial aguda. Angeítis necrotizante. Noramidopirina.**

ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS AND NECROTIZING ANGIITIS INDUCED BY NORAMIDOPYRINE

SUMMARY

We describe a patient with renal functional impairment, microhematuria and leucocyturia caused by an allergic interstitial nephritis due to noramidopyrine (Nolotil). Renal biopsy showed a necrotizing angiitis of small muscular arteries, besides the tubulo-interstitial lesions. A lymphoblastic transformation test with the lymphocytes of the patient was positive. The evolution was satisfactory and the patient recovered spontaneously in two weeks.

Key words: **Acute interstitial nephritis. Necrotizing angiitis. Noramidopyrine.**

Introducción

La nefritis intersticial aguda y la angeítis necrotizante son las dos formas más frecuentes de afectación renal en las reacciones por hipersensibilidad a drogas. Numerosas drogas son capaces de producir una nefritis intersticial aguda, siendo la mayoría de ellas antibióticos, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos¹. Con mucha menor frecuencia se han descrito lesiones vasculares similares a las observadas en la poliarteritis nodosa después de tratamientos con sulfamidas, penicilinas, compuestos yodados y difenilhidantoínas². Sin embargo, únicamente de forma excepcional se observan simultáneamente ambas lesiones producidas por una misma droga. Describimos a continuación un caso de nefritis intersticial aguda y angeítis necrotizante secundarias a noramidopirina.

Correspondencia: Dr. J. L. Teruel.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

Recibido: 28-IV-86.
En forma definitiva: 18-VI-86.
Aceptado: 26-VI-86.

Caso clínico

Varón de veinticinco años que ingresó por dolor lumbar y febrícula. Entre sus antecedentes personales hay que destacar la existencia de crisis de migraña, tratadas con ácido acetilsalicílico, paracetamol y ergotamina. El 15-11-1985, el enfermo utilizó por primera vez otra droga analgésica, noramidopirina, con buenos resultados. En las dos semanas siguientes tomó un total de 12 cápsulas de 575 mg., la última de ellas el día 1-12-1985. Dos días más tarde comenzó con dolor lumbar bilateral, intenso, no cólico, asociado a fiebre (38° C) y nicturia de una vez. No tuvo en ningún momento lesiones cutáneas, artralgias ni disminución de la diuresis; el color de la orina era normal. Por persistencia del cuadro clínico ingresó en nuestro hospital el día 7-12-1985. En el momento del ingreso, la temperatura era de 37,8° C, la tensión arterial de 120/80 y la puñopercusión renal bilateral muy dolorosa. El resto de la exploración física era normal. La diuresis del primer día fue de 2.800 c.c. En la analítica inicial destacaba una concentración de hemoglobina de 16 g/dl., 7.300 leucocitos/mm³ sin eosinofilia (210 eosinófilos/mm³), 214.000 plaquetas/mm³ y una velocidad de sedimentación globular de 40 mm. en la primera hora. El nitrógeno ureico era de 34 mg/dl. y la creatinina sérica de 2,6 mg/dl. En la orina tenía una mínima proteinuria (380 mg/24 horas), con microhematuria (15-20 hematíes por campo) y leucocituria (10-15 leucocitos por campo), observándose de forma aislada células de epitelio tubular en el sedimento. Con la tinción de Wright no se pudo demostrar la existencia de eosinófilos en tres muestras sucesivas de orina. La concentración urinaria de sodio era de 31 mEq/l., con una excreción fraccional del 0,7 %. La concentración sérica de IgE era de 800 unidades/ml. Las restantes inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), así como los anticuerpos anti-DNA, el factor reumatoideo, las crioglobulinas, los inmunocomplejos circulantes (por nefelometría anti-Clq), el test de Coombs, la antiestreptolisina O, el C₃, C₄ y CH₅₀, la haptoglobina, los tests de función hepática, el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y el urocultivo fueron negativos o normales.

La ecografía puso de manifiesto el aumento de tamaño de ambos riñones, que tenían un aspecto globuloso y una hipertrofia manifiesta de las pirámides renales. Una gammagrafía renal con citrato de galio⁶⁷ fue negativa.

La biopsia renal mostró la existencia de un infiltrado intersticial de distribución focal, que afectaba tanto a zona cortical como a la medular, asociado a ligero edema intersticial sin signos de fibrosis. El infiltrado estaba constituido por monocitos, linfocitos, un número variable de células plasmáticas y, únicamente de forma ocasional, se vieron leuco-

citosis polinucleares en escaso número. Se contabilizaron un total de 20 glomérulos, ninguno esclerosado, sin lesiones morfológicas relevantes. El epitelio tubular mostraba signos de necrosis y de regeneración en relación con los infiltrados (fig. 1). Además de las lesiones anteriores, dos arterias interlobulillares tenían necrosis fibrinoide de la pared con rotura de lámina elástica interna e infiltración por células inflamatorias (fig. 2).

La fiebre y el dolor lumbar fueron tratados con ácido acetilsalicílico y paracetamol. La función renal mejoró espontáneamente a lo largo del ingreso, y dos semanas más tarde la creatinina sérica era de 0,9 mg/dl., el enfermo no tenía proteinuria y el sedimento urinario era normal. La intradermorreacción con noramidopirina y un test de degranulación de basófilos fueron negativos. El test de transformación linfoblástica (incorporación de timidina marcada con tritio a un cultivo linfocitario en presencia de noramidopirina) fue positivo con los linfocitos del enfermo y negativo con los linfocitos de tres controles que habían recibido previamente noramidopirina.

Discusión

La noramidopirina (dipirona) es un conocido analgésico de venta libre en nuestro país. Puede producir reacciones alérgicas a nivel hematológico (anemia hemolítica, granulocitopenia y plaquetopenia), mediante la formación de anticuerpos citotóxicos dirigidos contra el complejo constituido por la noramidopirina y proteínas de la membrana celular. Rara vez produce daño renal, y en nuestro conocimiento sólo hay dos casos descritos de nefritis intersticial aguda^{1, 3}.

Nuestro caso tiene, por una parte, aspectos clínicos, inmunológicos e histológicos que son típicos de nefritis intersticial aguda, y por otra parte tiene una necrosis inflamatoria de las arterias musculares de pequeño calibre similar a las lesiones renales de poliarteritis nodosa. En la mayoría de los enfermos con nefritis intersticial aguda inducida por drogas no se objetiva daño en las arterias renales. Se han descrito casos aislados de angéitís necrotizante asociadas a nefritis intersticial aguda en enfermos tratados con sulfamidas⁴, meticilina^{4, 5}, cotrimoxazol¹, indometacina, ácido salicílico¹ y penicilina⁶, teniendo los dos últimos casos una evolución desfavorable. En nuestro enfermo, a pesar de la existencia de las lesiones vasculares, la recuperación fue espontánea y completa en el plazo de dos semanas.

Como dato curioso hay que resaltar que la captación renal de citrato de galio⁶⁷ fue negativa a pesar de haberse descrito tests positivos tanto en la nefritis intersticial aguda⁷ como en la angéitís necrotizante⁸.

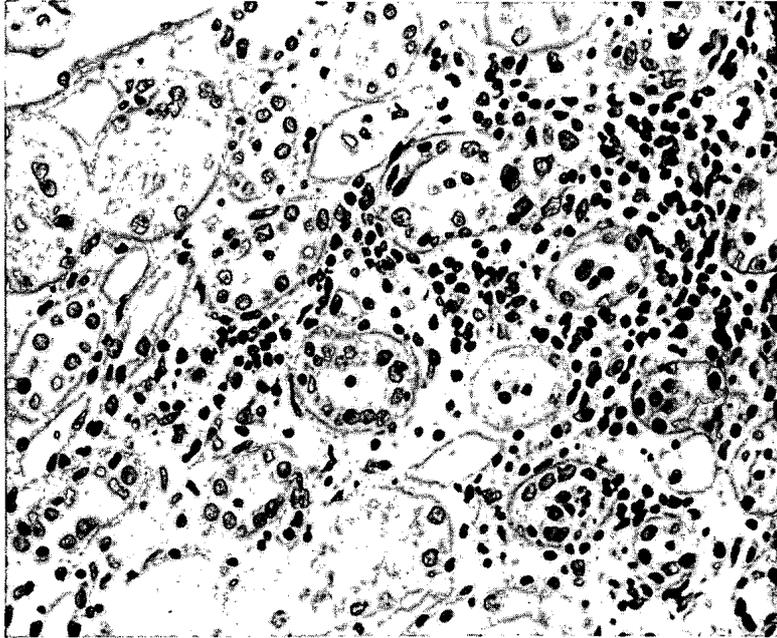


Fig. 1.—Infiltrado intersticial inflamatorio constituido por células mononucleares. Se observan leucocitos polinucleares aislados, pero no eosinófilos. Los túbulos tienen lesiones degenerativas y hay células inflamatorias tanto en la luz tubular como entre las células epiteliales. (Hematoxilina-eosina \times 250.)

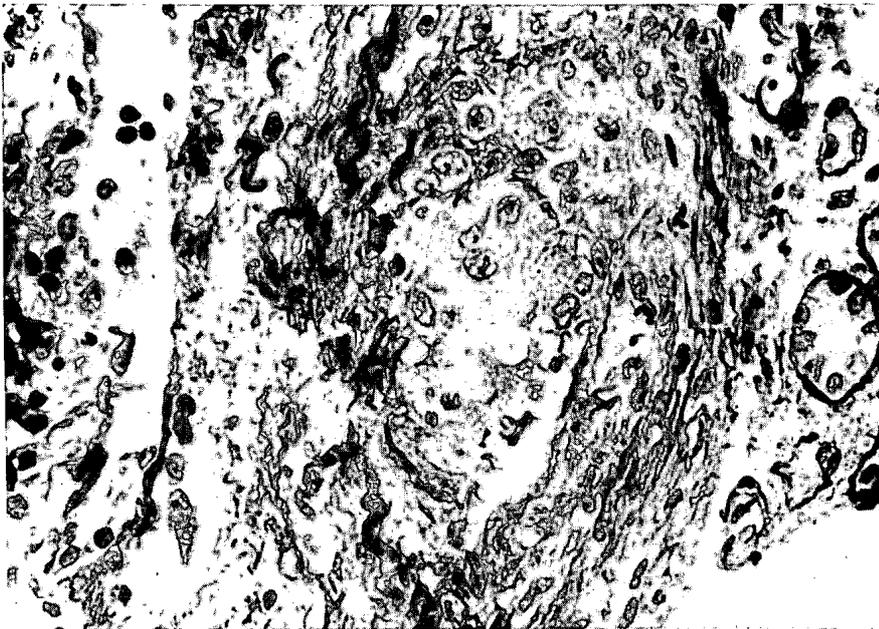


Fig. 2.—Arteria interlobulillar con necrosis fibrinoide, oclusión de la luz y rotura de la lámina elástica. Mínima reacción inflamatoria intramural. (Metenamina plata \times 300.)

La nefritis intersticial aguda por drogas es considerada como una reacción por hipersensibilidad, pero el mecanismo inmunológico es desconocido en la mayoría de los casos. Nuestro enfermo tenía niveles elevados de IgE sérica, lo cual indicaría la posibilidad de una reacción tipo I mediada por an-

ticuerpos reagínicos. Sin embargo, no tuvo eosinofilia y no se observaron eosinófilos en la orina ni en la biopsia renal y el test de degranulación de basófilos fue negativo. La existencia de un test de transformación linfoblástica positivo expresa la existencia de un reconocimiento de la droga por el

sistema inmunológico. Este test es más típico de las reacciones mediadas por inmunidad celular, pero no descarta un mecanismo humoral. Es posible que varios mecanismos inmunológicos puedan estar implicados.

Bibliografía

1. Kleinknecht D, Vanhille Ph, Moral-Maroger L, Kanfer A, Lemaitre V, Mery JP, Laederich J y Callard P: Acute interstitial nephritis due to drug hypersensitivity. An up-to-date review with a report of 19 cases. En *Advances in Nephrology from de Necker Hospital*. Vol. 12. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, pp. 277-308, 1983.
2. Lee HE: Drug-related disease and the kidney. *British Medical Journal* 2:104-107, 1979.
3. Riou L, Richard Ch, Rimaiho A, Bottineau G, Trincard D y Auzepy Ph: Néphrite Interstitiale aigüe immuno-allergique à la noramidopyrine. *Presse Médical* 13:1377-1380, 1984.
4. Minetti L, Barbiano di Belgiojoso G, Civati G, Durante A, Ratti F y Rovati C: Drug induced hypersensitivity nephritis. *Proc EDTA*. Vol. 11:526-533, 1975.
5. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, Blumenkrantz MJ, Bayer AS, Friedman GS, Montgomerie JZ, Guze LB, Coburn JW y Glassock RJ: Acute interstitial nephritis due to meticillin. *Am J Med* 65:756-765, 1978.
6. Laberke HG y Bohle A: Acute interstitial nephritis: correlations between clinical and morphological findings. *Clinical Nephrology* 14:263-273, 1980.
7. Linton AL, Richmond JH, Clark WF, Lindsay RM, Driedger AA y Lamki LM: Gallium-67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. *Clin Nephrol* 24:84-87, 1985.
8. Teruel JL, Lamas S, Eyre JL y Ortuño J: Captación renal del citrado de galio-67 en la vasculitis necrotizante. *Nefrología* 6:81-82, 1986.