

Nefritis intersticial granulomatosa sarcoidea

A. Pelegrí, M. Reguant, M. Galicia, E. Quesada * y F. Badía *

Servicio de Nefrología y de * Anatomía Patológica. Hospital Central. Quinta de Salut «La Aliança». Barcelona.

RESUMEN

Un paciente varón de ochenta y cuatro años fue remitido para valoración de una insuficiencia renal de rápida progresión. Presentaba febrícula, astenia, anorexia y pérdida de peso durante los últimos cuatro meses. A la exploración se apreció hepatosplenomegalia y lesiones cutáneas maculopapulosas. Presentaba, además, anemia, leucopenia y alteración de las pruebas hepáticas. En la biopsia renal existía una nefritis intersticial granulomatosa. Una biopsia hepática y otra de piel también mostraron granulomas epiteloideos no caseificados. Con el diagnóstico de sarcoidosis fue tratado con corticoides, consiguiéndose una notable mejoría de la función renal. Se revisa este y otros 32 casos recogidos en la literatura y se constata la frecuente presencia de síntomas generales de afectación ocular (44,4 %) y pulmonar (39,4 %) asociadas, así como la escasez de hallazgos patológicos en el sedimento urinarido (37,5 %), la existencia de proteinuria en general discreta, el rápido deterioro de la función renal y la efectividad del tratamiento esteroideo, que consigue mejorar la función renal en el 70 % de casos.

Palabras clave: **Nefritis intersticial. Nefritis granulomatosa.**

SARCOID GRANULOMATOUS INTERSTITIAL NEPHRITIS

SUMMARY

A 64 year-old man was referred due to renal failure. At examination he showed a hepatosplenomegaly, papulous skin lesions and normal blood pressure. There was anemia, leukopenia, thrombocytopenia, BUN 23.5 mmol/l and creatinine 638 $\mu\text{mol/l}$. The 24 h urinary protein was 600 mg and the urinary sediment was normal. A kidney biopsy showed normal glomeruli and an interstitial infiltrate of mononuclear cells, with epithelioid non-caseating granulomata (figure 1). He was diagnosed as sarcoidosis and treated with prednisone. The plasma creatinine fell to 163 $\mu\text{mol/l}$.

A revision of clinical features (tables I and II), and evolution of 32 patients previously reported, shows a high incidence of severe renal failure, which frequently presents with rapid progression. Arterial hypertension and alterations of urinary sediment are seldom observed. Systemic, ocular and pulmonary involvement are the most commonly associated extrarenal manifestations. Treatment with prednisone improved renal function in 69.7 % of patients.

Key words: **Sarcoidosis. Interstitial nephritis. Granulomatous nephritis.**

Recibido: 21-XII-88.
En versión definitiva: 15-III-89.
Aceptado: 16-III-89.

Correspondencia: Dr. A. Pelegrí Santos.
Montserrat de Casanovas, 114, bajo-2.
08032 Barcelona.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada histológicamente por la presencia de granulomas no caseificados en múltiples órganos y tejidos. Las manifestaciones clínicas que inducen a su diagnóstico con mayor frecuencia son la existencia de adenomegalias y las debidas a la afectación pulmonar, cutánea, ocular y hepática. La afectación renal, relativamente infrecuente, puede ser debida básicamente a tres mecanismos: a) relacionada con la alteración del metabolismo de la vitamina D y la hipercalcemia e hipercalciuria consiguientes; b) por afectación glomerular, habiéndose descrito diferentes tipos de glomerulonefritis asociada, y c) por nefritis intersticial granulomatosa¹.

Aunque el hallazgo de granulomas en el intersticio renal no es inhabitual en las necropsias de pacientes con sarcoidosis², la alteración de la función renal secundaria a este tipo de afectación es rara. Desde la primera descripción, por Berger y Relman en 1955³ han ido apareciendo en la literatura casos esporádicos, de los que en total hemos podido recoger 32. En este trabajo aportamos una nueva observación y revisamos las características clínicas y evolutivas, así como los resultados del tratamiento de esta entidad.

Observación clínica

Un paciente varón de sesenta y cuatro años fue remitido para estudio y tratamiento tras el hallazgo analítico de alteración de la función renal. No refería antecedentes familiares de interés, y como único antecedente patológico refería episodio aislado de cólico nefrítico cinco años antes. Diez meses antes del ingreso se detectó en analítica de chequeo una elevación de fosfatasas alcalinas y de gammaglutamil-transpeptidasa, siendo la función renal normal. Se practicó ecografía, que mostró litiasis biliar, y también colecistectomía.

Cuatro meses antes inicia febrícula vespertina, astenia y anorexia con pérdida progresiva de peso. Al detectarse en nuevo control analítico alteración de la función renal, junto a persistencia de la elevación de enzimas hepáticos es remitido para estudio.

La exploración reveló un paciente con buen estado general, aisladas lesiones papulosas en espalda, hepatomegalia de 4 cm, blanda y discretamente dolorosa, y esplenomegalia. TA, 120/80, y ausencia de adenopatías periféricas. La exploración oftalmológica fue normal. La analítica mostraba: Hb, 9,8 g/dl; Hcto, 29,6 %; leucocitos, 2.350/mm³, con 8 % de cayados, 61 % de segmentados, 24 % de linfocitos, plaquetas de 160.000/mm³. FA, 219 U/l; gammaGT, 231 mmol/l; AST, 53 U/l; ALT, 61 U/l; proteínas totales, 70 g/l, con proteinograma normal.

Creatinina, 213 micromol/l; urea, 11,7 mmol/l; Na, 140 mEq/l; K, 4,5 mEq/l; Cl, 105 mEq/l; pH, 7,37; Co3H, 22,5 mEq/l; calcemia 2,23 mmol/l; fosfate-mia, 1,1 mmol/l; diuresis de 1.800 cc; proteinuria, 600 mg/24 h; pH urinario de 5,0 mEq/l; densidad, 1.020; sedimento de orina con algún cilindro hialino como único hallazgo.

Desde la primera visita hasta el ingreso, y durante la estancia hospitalaria hasta que se realizó el diagnóstico (en un período de seis semanas) se asistió a un rápido deterioro de la función renal, alcanzando valores de creatinina plasmática de 638 micromol/l y BUN de 23,5 mmol/l, manteniendo diuresis estables entre 1.500 y 2.300 cc. No se detectaron anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, crioglobulinas ni AgHBs. La determinación de inmunoglobulinas cuantitativa y cualitativa y de las fracciones del complemento fueron normales. La radiografía de tórax sólo mostró una paquipleuritis apical derecha. La radiografía simple de abdomen, riñones de tamaño normal sin calcificaciones. La ecografía renal, unos riñones de ecoestructura normal.

Durante el ingreso el paciente permaneció con febrícula. Un PPD con 5 U fue negativo, así como las seroaglutinaciones y búsqueda de BK en aspirado gástrico. Un ecocardiograma no reveló alteraciones valvulares. Se practicaron biopsias cutánea, hepática y renal. La piel mostraba una inflamación crónica granulomatosa epiteliode, no necrotizante, con células gigantes multinucleadas, localizada especialmente en dermis superficial y perifolicular. En el cilindro hepático se apreciaron también gran cantidad de granulomas en espacios porta y en lobulillos, sin caseificación. El cilindro renal contenía ocho glomérulos sin alteraciones morfológicas, importante infiltrado intersticial de células redondas y presencia de dos granulomas epitelioides no necrotizantes (fig. 1). La inmunofluorescencia fue negativa. La tinción para BK en las tres muestras fue negativa. La determinación del enzima de conversión de la angiotensina (ECA), de 55,6 U (N: 18-55).

Con el diagnóstico de sarcoidosis se inició tratamiento con prednisona, 60 mg/día, apreciándose rápida mejoría de la función renal. A las seis semanas de iniciado el tratamiento, la creatinina plasmática había descendido a 190 micromol/l, y a los doce meses sigue asintomático con prednisona 5 mg a días alternos y mantiene función renal estable con creatinina plasmática de 186 micromol/l.

Discusión

Este paciente refleja con considerable fidelidad las principales características clínicas y evolutivas de la nefritis intersticial granulomatosa sarcoidea. La inexistencia de antecedentes de toma de fármacos, la

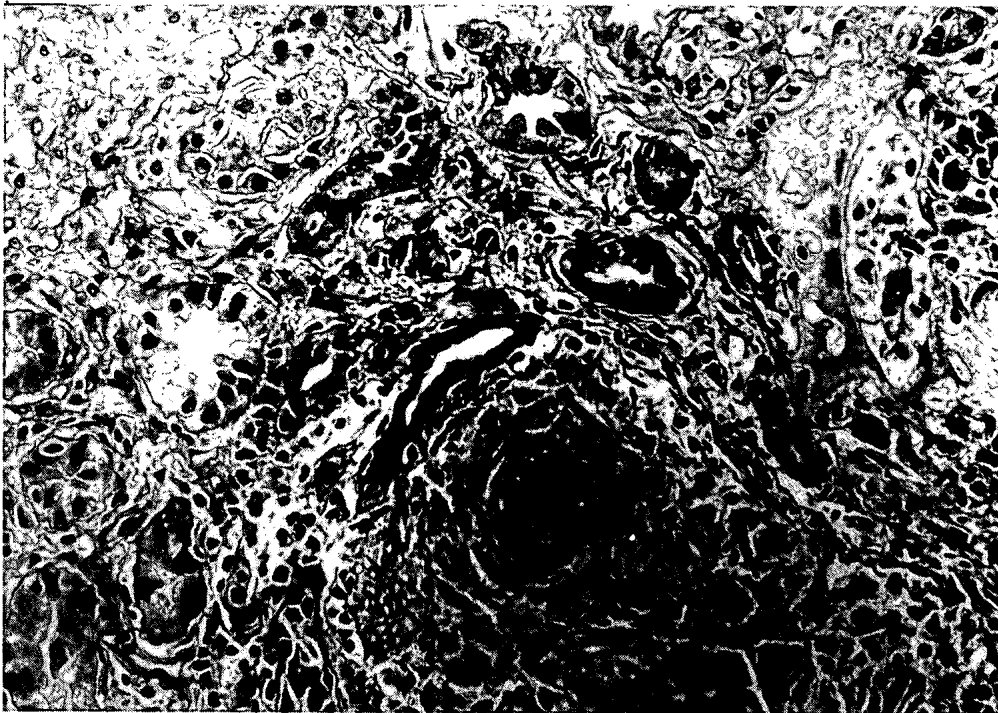


Fig. 1.—Granuloma epitelioido no necrotizante en intersticio renal, con células gigantes multinucleadas. (Tricrómico de Masson, 80 x.)

ausencia de caseificación en los granulomas, junto a la negatividad de la tinción de Ziehl, así como el contexto clínico y evolutivo del paciente, creemos que confirman este diagnóstico.

Hemos podido recoger 32 casos previamente descritos en la literatura en los que la afectación renal se comprobó histológicamente debida a una nefritis intersticial granulomatosa³⁻²⁸, y que hemos analizado junto al nuestro para definir la forma de presentación, datos clínicos, analíticos, evolución y tratamiento de esta entidad. La edad, sexo y sintomatología de los enfermos se resume en la tabla I. Existe un predominio de varones (77,5 %), siendo la edad media de presentación de 40,6 años. Síntomas generales como fiebre y anorexia/pérdida de peso, totalmente inespecíficos y como los que presentaba el paciente descrito, se registran en el 30 y 42,5 % de casos, respectivamente. La afectación extrarrenal asociada más frecuente fue la ocular (45,4 %), en forma de conjuntivitis, iritis o uveítis, seguida de la pulmonar (39,4 %), ya fuera clínica, radiológica o funcional respiratoria. Existían adenopatías periféricas palpables y/o mediastínicas en un 47 %, hepatomegalia en ocho y esplenomegalia en cinco de los 33 casos. La presencia de lesiones cutáneas se cita en un 15,1 % de los casos.

Las principales alteraciones analíticas y las características de la afectación renal se describen en la tabla II. Anemia y/leucopenia se registran en 13 de los

Tabla I. Características de los pacientes revisados

	n	%
Sexo		25 V/8 H
Edad		12-75 a. (40,6-16,8)
Fiebre	10/33	30
Pérdida de peso	14/33	42,5
Afectación pulmonar	13/33	39,4
Adenopatía mediastínica	12/33	36,4
Hepatomegalia	8/33	24,2
Esplenomegalia	5/33	15,1
Adenopatía periférica	9/33	27,2
Afectación ocular	15/33	45,4
Lesiones cutáneas	5/33	15,1
Hipertensión arterial	5/33	15,1

33 casos recogidos; en cuatro se asociaban ambas. Un discreto aumento de la calcemia, hasta valores de 10,8 mg/dl, se recoge únicamente en cuatro enfermos. Ha de tenerse en cuenta que sólo se incluyen en esta revisión aquellos casos en los que la afectación de la función renal era atribuible a la nefritis intersticial granulomatosa. La determinación del ECA, que podría considerarse de utilidad para el diagnóstico de la entidad en enfermos con escasa afectación sistémica y con nefropatía intersticial granulomatosa, sólo se encontró elevado en uno de los ocho casos en que se determinó.

Tabla II. Hallazgos analíticos y características de la afectación renal. Cr. pl.: Creatinina plasmática en mmol/l. Prot/24 h.: Proteinuria en gramos

	n	%
Anemia	11/33	39
Leucopenia	5/33	15,1
ECA elevado	1/8	12,5
Cr. pl. < 200	4/33	12,1
Cr. pl. 200-500	17/33	51,5
Cr. pl. > 500	12/33	36,3
Prot/24 h. < 1,5	18/33	54
Prot/24 h. > 1,5	6/33	18,2
Microhematuria	6/24	25
Leucocituria	9/24	37,5
Tubulopatía	8/28	28,5

Nuestro paciente desarrolló una insuficiencia renal severa en el transcurso de pocas semanas; un análisis de los valores de creatinina alcanzados en el transcurso de la enfermedad, por el global de casos analizados, muestra que la insuficiencia renal fue ligera (creatinina plasmática < 200 mmol/l) en el 12,1 %, moderada (creatinina plasmática entre 200 y 500 mmol/l) en el 51,5 % y severa (creatinina > a 500 mmol/l) en 12 de los 33 enfermos. De estos últimos, tres precisaron tratamiento sustitutivo^{18, 25, 28} y otros dos murieron en insuficiencia renal terminal^{4, 5}. Por otra parte, en aquellos en que se dispone de datos sobre la evolución de la insuficiencia renal se aprecia que es frecuente que ésta sea de rápida progresión^{14, 23, 24, 26-28}, como ocurrió también en nuestro paciente.

En cuanto a las manifestaciones asociadas de nefropatía, es rara la existencia de hipertensión arterial, sólo registrada en el 15,1 %. La presencia de proteinuria, en general discreta y de características tubulares, es, en cambio, relativamente frecuente (72,7 % de casos), así como un sedimento urinario sin alteraciones significativas (62,5 %), incluso en aquellos enfermos con severa afectación de la función renal, como ocurría en nuestro paciente. Aunque no es inhabitual, por otra parte, encontrar alteraciones de la función tubular, en forma de acidosis tubular, glucosuria o diabetes insípida nefrogénica (28,5 %)^{6-8, 16, 21, 23, 24}, el paciente descrito no presentaba datos clínicos ni analíticos que hicieran sospechar la presencia de tubulopatía.

El diagnóstico se realizó en la mayoría de los casos por biopsia renal, demostrando granulomas epiteloideos no caseificados en el intersticio renal, con variable grado de infiltración intersticial por células redondas. Las alteraciones glomerulares eran escasas e inespecíficas, siendo la inmunofluorescencia negativa. El número de granulomas hallados en las muestras biopsicas renales es, en general, escaso, como

en nuestro enfermo, en el que sólo se apreciaron dos, describiéndose, por otra parte, casos a los que fue necesario rebiopsiar antes de llegar al diagnóstico correcto^{9, 20}. De los 33 enfermos revisados, en 17 se demostraron granulomas en otros tejidos biopsiados (hígado, ganglios linfáticos, piel o músculo).

Desde las primeras descripciones de afectación intersticial granulomatosa en la sarcoidosis quedó evidente la espectacular respuesta terapéutica a la administración de corticoides. La posibilidad de normalizar la función renal previamente alterada depende seguramente de la precocidad del tratamiento. Y dada la rareza de esta entidad, que, por otra parte, presenta escasas manifestaciones clínicas de nefropatía, excepto cuando se produce insuficiencia renal, es probable que en la mayoría de casos el tratamiento se inicia tardíamente. Así, de los 33 enfermos, todos ellos tratados con corticoides, se consiguió una mejoría, habitualmente notable, de la función renal en el 69,7 % (23/33), pasando de una creatinina pretratamiento de 522,8 = 322 micromol/l a 188 = 113 micromol/l postratamiento, valores muy similares a los que presentaba nuestro paciente. No obstante, en sólo seis de estos 23 enfermos se normalizó la función renal. En cinco casos, la mayoría con ligera afectación funcional se consiguió con el tratamiento una estabilización de los niveles de creatinina plasmática. Tan sólo cuatro quedaron en insuficiencia renal terminal o fallecieron a causa de la misma. La duración y pauta de retirada del tratamiento esteroideo no está claramente establecida, pero evidentemente debe controlarse con frecuencia la función renal mientras ésta se realiza dado que en cinco enfermos se describen recidivas al retirar o disminuir progresivamente la dosis de corticoides^{9, 14, 23, 24, 26}.

Así pues, la nefritis intersticial granulomatosa sarcoidosa es una entidad que debe sospecharse en aquellos enfermos que presenten una tubulopatía adquirida o un deterioro de la función renal que puede ser rápidamente progresivo, acompañado de escasa proteinuria de características tubulares, con sedimento urinario normal o escasamente patológico, sin hipertensión arterial y, aunque no invariablemente, afectación clínica y/o histológica extrarrenal. Básicamente ocular, pulmonar, ganglionar, hepática y/cutánea. El diagnóstico y tratamiento esteroideo precoces pueden conseguir una menor incidencia de fibrosis intersticial e insuficiencia renal crónica residuales. Aunque dicho tratamiento debe realizarse sea cual sea el deterioro inicial de la función renal, dada su demostrada eficacia.

Bibliografía

1. Muther R, McCarron D y Bennett W: Renal manifestations of sarcoidosis. *Arch Intern Med* 141:643-645, 1981.

2. Lebacqz E, Verhaegen H y Desmet V: Renal involvement in sarcoidosis. *Postgrad Med J* 54:528-532, 1970.
3. Berger KW y Relman AS: Renal impairment due to sarcoid infiltration of the kidney. Raport of a case proved by renal biopsies before and after treatment with cortisone. *N Engl J Med* 252:44-49, 1955.
4. Cameron HM: Renal sarcoidosis. *J Clin Pathol* 9:136-142, 1956.
5. Sorger K y Taylor WA: Generalized sarcoidosis. *Arch Pathol* 71:35-43, 1961.
6. Ogilvie RI, Kaye M y Moore S: Granulomatous sarcoid disease of the kidney. *Ann Intern Med* 61:711-716, 1964.
7. Panitz F y Shinaberger JH: Nephrogenic diabetes insipidus due to sarcoidosis without hypercalcemia. *Ann Intern Med* 62:113-119, 1965.
8. Coburn JW, Hobs C, Johnston GS, Richert JH, Shinaberger JH y Rosen S: Granulomatous sarcoid nephritis. *Am J Med* 42:273-282, 1967.
9. Falls WF, Randall RE, Sommers SC et al: Nonhypercalcemic sarcoid nephropathy. *Arch Intern Med* 130:285-291, 1972.
10. Bourke J y Barneville H: Granulomatous sarcoid nephritis. *Ir J Med Sci* 42:127-130, 1973.
11. Ravandranath C, Jain VK y Kirmani N: Sarcoid infiltration leading to reversible renal impairment. *Kidney Int* 8:417-421, 1975.
12. Kohout J: Sarkoidose der Niere. *Med Klin* 70:332-336, 1975.
13. Bohon WK, Atuk NO, Rametta C y Spargo BH: Reversible renal failure from isolated granulomatous renal sarcoidosis. *Clin Nephrol* 5:68-72, 1976.
14. King BP, Esparza AR, Kahn SI y Garella S: Sarcoid granulomatous nephritis occurring as isolated renal failure. *Arch Intern Med* 136:241-245, 1976.
15. Vanhille P, Dequed P, Lelievre G y Taequet A: Renal insufficiency from granulomatous nephritis in sarcoidosis. *Lille Med* 22:778, 1977.
16. Aubia J, Torras , Darnell A, Bergada E y Revert L: Nefropatía por granulomas sarcoideos. *Rev Clin Esp* 148:631-634, 1978.
17. Wambergue FP, Duchatelle P, Riberi P et al: Localisation rénale spécifique de la sarcoidose. A propos de 4 observations. *J Urol Nephrol* 84:859-865, 1978.
18. Ford MJ, Anderson JL y McLean N: Granulomatous sarcoid nephropathy. *Postgrad Med J* 54:416-419, 1978.
19. Martini A, Scotta MS y Magrini U: Granulomatous renal sarcoidosis with renal impairment in a 12 years old girl. *Nephrol* 1:117-119, 1980.
20. Allegri L, Olivetti G, David S, Concari M, Dascola G y Savazzi G: Sarcoid granulomatous nephritis with isolated and reversible renal failure. A case report. *Nephron* 25:207-208, 1980.
21. Muther RS, McCarron DA y Bennett: Granulomatous sarcoid nephritis: A cause of multile renal tubular abnormalities. *Clin Nephrol* 14:190-197, 1980.
22. Alcázar JM, Bello I, Arteaga J, Ruilope L, Barrientos A y Rodicio JL: Sarcoidosis and renal failure. *Nephron* 29:281, 1981.
23. Hagege A, Baglin A, Prinseau J, Goupil A, Laudet J y Fritel D: Sarcoidose revele par une insuffisance rénale (trois cas). *Sem Hôp Paris* 59:2823-2826, 1983.
24. Williams PF, Thomson D y Anderson JL: Reversible renal failure due to isolated renal sarcoidosis. *Nephron* 37:246-249, 1984.
25. Singer J y Evans J: Renal impairment in sarcoidosis: granulomatous nephritis as an isolated cause (two case and review of the literature). *Clin Nephrol* 26:250-256, 1986.
26. Pagniez DC, MacNamara E, Beuscart R, Wambergue F, De-Quiedt P y Tacquet A: Gallium scan in the follow-up of sarcoid granulomatous nephritis. *Am J Nephrol* 7:326-327, 1987.
27. Van Drop WT, Lobatto KJ, Weening JJ y Valentini RM: Renal failure due to granulomatous interstitial nephritis after pulmonary sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2:573-575, 1987.
28. Cuppage FE, Emmont DF y Duncan KA: Renal failure secondary to sarcoidosis. *Am J Nephrol* 11:519-520, 1988.