

# *Síndrome de hipersensibilidad y nefritis intersticial granulomatosa aguda asociada al alopurinol*

J. A. Calviño, R. Romero Burgos, J. Mardaras, E. Pintos, D. Guimil, D. Novoa, V. Arcocha, X. M. Lens, D. Sánchez-Guisande

Servicio de Nefrología y Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.

## RESUMEN

*Describimos el caso de una mujer de 53 años con hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica (Creatinina 3,2 mg/dl) que tras recibir tratamiento con alopurinol (300 mg diarios) durante una semana desarrolló un cuadro caracterizado por fiebre, dermatitis exfoliativa, mialgias, daño hepatocelular, eosinofilia y empeoramiento progresivo de la función renal. Tras la retirada del fármaco y ante la persistencia de la sintomatología, se instauró tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día) 20 días más tarde, objetivándose lenta mejoría de la función renal y recuperación del cuadro sistémico. Los esteroides se redujeron progresivamente y fueron suspendidos un mes después, una vez alcanzados los niveles plasmáticos basales de creatinina. La biopsia renal mostró la presencia de fibrosis intersticial difusa con granulomas no caseificantes aislados que dada la historia clínica y en ausencia de enfermedad granulomatosa infecciosa o sistémica consideramos producida por el tratamiento previo con alopurinol. La asociación entre el síndrome de hipersensibilidad agudo y la nefritis intersticial granulomatosa (NIG) por alopurinol es discutida y algunos de los aspectos de la NIG son brevemente revisados.*

Palabras clave: **Alopurinol. Nefritis intersticial granulomatosa. Síndrome de hipersensibilidad aguda. Esteroides. Insuficiencia renal.**

## HYPERSENSITIVITY SYNDROME AND GRANULOMATOUS INTERSTITIAL NEPHRITIS ASSOCIATED WITH ALLOPURINOL

## SUMMARY

*We describe a 53-year-old woman with hypertension and chronic renal failure (serum creatinine 3.2 mg/dl) who developed fever, exfoliative dermatitis, hepatocellular injury, eosinophilia and decrease of renal function after receiving treatment with allopurinol (300 mg/day) for a week. 20 days after drug withdrawal,*

---

Recibido: 21-X-97  
En versión definitiva: 1-XII-97  
Aceptado: 6-XII-97

Correspondencia: Dr. Jesús Angel Calviño Varela  
Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario  
C/. Galeras, s/n.  
15705 Santiago de Compostela

*there were no changes in her clinical status so treatment with prednisone (1 mg/kg/day) was started, leading to slow recovery of renal function and systemic symptoms. Steroid therapy was tapered off a month later, when the previous serum creatinine levels were achieved. Renal biopsy showed diffuse interstitial fibrosis and noncaseating granulomas, findings that in the absence of infectious or systemic granulomatous disease, we attribute due to the previous allopurinol therapy. The association between the allopurinol hypersensitivity syndrome and granulomatous interstitial nephritis (GIN) is discussed and some aspects of GIN are briefly reviewed.*

**Key words: Allopurinol. Granulomatous interstitial nephritis. Acute hypersensitivity syndrome. Steroids. Renal failure.**

## INTRODUCCION

El alopurinol es uno de los agentes más utilizados en el tratamiento de la hiperuricemia y de la gota<sup>1</sup>. Aunque muy eficaz, son numerosas las reacciones adversas descritas con su uso y al igual que otros muchos fármacos se ha relacionado con la aparición de nefritis tubulointersticial aguda que en algunas ocasiones se asocia con la presencia de granulomas en riñón y más raramente en hígado<sup>2,4</sup>.

Describimos el caso de una paciente con insuficiencia renal crónica que presentó un cuadro de hipersensibilidad agudo acompañado de nefritis intersticial granulomatosa (NIG) tras recibir tratamiento con alopurinol durante una semana.

## CASO CLINICO

Mujer de 53 años sin antecedentes médicos de interés salvo hipertensión arterial controlada con maleato de enalapril (20 mg/diarios) desde hacía tres años. Dos semanas antes de su ingreso acude a su médico por artralgias en ambas rodillas de varios días de evolución. Los análisis realizados por este motivo revelaron la presencia de insuficiencia renal (creatinina 3,2 mg/dl) e hiperuricemia (9,7 mg/dl) añadiéndose tratamiento con alopurinol (300 mg/día). Al día siguiente del inicio del tratamiento, presentó prurito generalizado, lesiones eritematosas cutáneas que fueron aumentando progresivamente y sensación febril, por lo que una semana más tarde acude a nuestro centro. No reconoció ninguna sintomatología urinaria desde el inicio del cuadro e interrogada intencionadamente negó la ingesta de tóxicos u otros fármacos. A la exploración física presentaba: Presión Arterial 150/90 mmHG, T<sup>a</sup> 38,8 °C y pulso 115 lpm. Afectación del estado general. Rash eritemato-papuloso acompañado de edema cutáneo generalizado. Resto de la exploración por aparatos normal. Los análisis mostraron un hemograma con

12.650 leucocitos (46% eosinófilos), Hb 9,8 g/dl, Hto 30% y 320.000 plaquetas, VSG de 102 mm 1<sup>ª</sup>h, urea 148 mg/dl, creatinina 5,4 mg/dl, GOT 74, GPT 130, GGT 37 UI/L y niveles normales de electrolitos. El resto del perfil bioquímico general y el estudio de coagulación fueron normales. En el análisis de orina se objetivó una densidad menor de 1005, pH de 5,5, proteinuria de 0,3 g/l, microhematuria (3-5/campo) y leucocituria estéril (15-20/campo). El ECG, la radiografía simple de tórax y abdomen fueron normales. La ecografía abdominal demostró riñones ligeramente disminuidos de tamaño sin datos de obstrucción. El proteinograma sérico, el recuento de inmunoglobulinas (incluida IGE) y los niveles del complemento C3 y C4 no mostraron anormalidad. El estudio de anticuerpos antinucleares, anti-DNA, látex, ANCAS y Antin MBG, las serologías VHB, VHC, VIH 1 y 2, Tifo-paratíficas, Toxoplasma, Legionela, Brucela y lúes así como el test de Mantoux fueron negativos.

Tras suspender el tratamiento con alopurinol y enalapril, la paciente fue tratada con fluidoterapia sin mejoría de la función renal. Dada la persistencia de la toxicodermia y del fracaso renal, se instauró tratamiento con prednisona (1 mg/Kg) 20 días más tarde. Diez días después el cuadro cutáneo prácticamente había desaparecido y los análisis posteriores mostraron lenta mejoría de la función renal *por lo que* la dosis de esteroides se redujo progresivamente *siendo* suprimidos 15 días *más tarde*. En este momento se realizó biopsia renal, ya que inicialmente se había desestimado por la severa afectación dermatológica. El estudio histopatológico a microscopio óptico mostró la presencia de 7 glomérulos, uno totalmente esclerosado sin lesiones relevantes en el resto. *No se encontraron vasos*. A nivel intersticial se observó la presencia de infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis difusa con atrofia tubular y engrosamiento de las membranas basales tubulares alternando con túbulos dilatados con material proteináceo en su interior (fig. 1). Se evidencian-

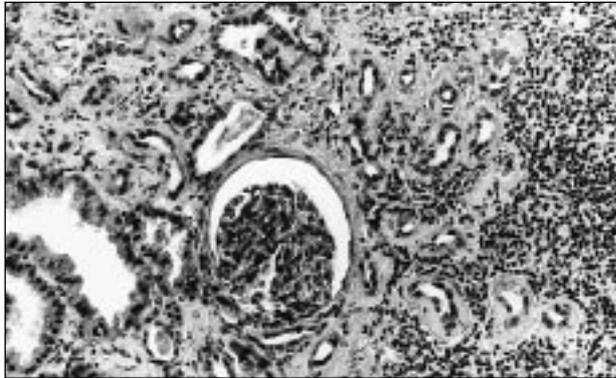


Fig. 1.—Fibrosis intersticial con atrofia tubular, infiltrado inflamatorio linfocitario y fibrosis periglomerular. Hematoxilina-eosina, 200 x.

ron granulomas constituidos por células epitelioides y algunas células gigantes multinucleadas sin presencia de necrosis caseosa central ni relación con

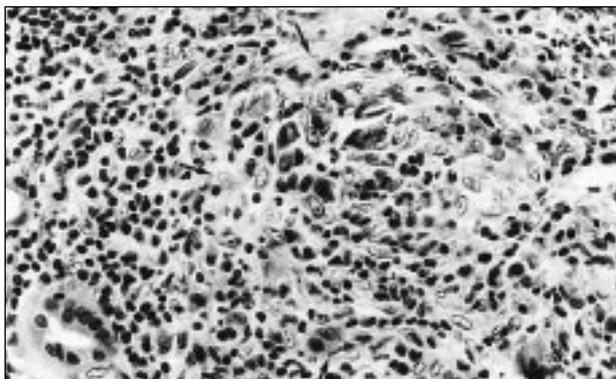


Fig. 2.—Granuloma intersticial con histiocitos multinucleados, células epitelioides y linfocitos (flechas). Obsérvese un túbulo distal rodeado de linfocitos (inferior izquierda). Hematoxilina-eosina 400 x.

estructuras vasculares (fig. 2). La inmunofluorescencia directa no demostró la presencia de depósitos a ningún nivel.

Dos meses después del tratamiento esteroideo, la paciente se mantiene asintomática, la hipertensión se controla con Nifedipino (30 mg/día) y el aclaramiento de creatinina es de 27 ml/min (Creatinina 3,5 mg/dl).

## DISCUSION

El tratamiento con alopurinol se ha relacionado con una amplia variedad de interacciones farmacológicas y reacciones adversas<sup>1</sup>. Entre ellas, la más grave es el síndrome de hipersensibilidad aguda cuya mortalidad alcanza hasta el 25% según las se-

ries<sup>5,6</sup>. Esta reacción inducida por su principal metabolito, el oxipurinol, se caracteriza por la aparición tras un corto período de latencia, de fiebre, vasculitis cutánea, hepatitis, leucocitosis, eosinofilia e insuficiencia renal por nefritis túbulointersticial (NTI). Diversos estudios farmacológicos han demostrado que el aclaramiento renal de oxipurinol es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina por lo que a pesar de tratarse de una reacción idiosincrática o de hipersensibilidad, por definición independiente de la dosis, suele ocurrir en pacientes con *insuficiencia renal tratados con dosis habituales y, en muchas ocasiones, sin una indicación clara de tratamiento* tal y como sucedió en nuestro caso<sup>5,6</sup>.

El estudio histopatológico del tejido renal frecuentemente revela la presencia de infiltrado linfoplasmocitario intersticial acompañado de un grado variable de fibrosis que varía en función del tiempo de evolución y la inmunofluorescencia directa suele ser negativa<sup>2,4</sup>. La presencia de granulomas formados por células epitelioides y células gigantes multinucleadas en el intersticio renal ha sido descrita rara vez tras la ingesta de alopurinol pero se ha documentado hasta en más del 25% de los casos de NTI inducida por fármacos (tabla I). Sin embargo, en estos pacientes la sintomatología sistémica suele ser escasa a diferencia de lo que sucedió en nuestro caso<sup>7,10</sup>.

Tabla I. Nefritis intersticial granulomatosa y fármacos

Antibióticos	Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos	Diuréticos	Otros
Betalactámicos <sup>7,9,11,12</sup>	Fenoprofeno <sup>9,11</sup>	Tiazidas <sup>8-10,12</sup>	Fenitoína <sup>12</sup>
Sulfamidas <sup>12</sup>	Ketoprofeno <sup>12</sup>	Furosemida <sup>3,9-12</sup>	Captopril <sup>9</sup>
Rifampicina <sup>9,12</sup>	Ibuprofeno <sup>9,12</sup>	Triamterene <sup>9,12</sup>	Fenindiona <sup>9,12</sup>
Vancomicina <sup>9</sup>	Benoxaprofeno <sup>9</sup>	Amiloride <sup>10</sup>	Alopurinol <sup>2,4</sup>
Eritromicina <sup>7,12</sup>	Indometacina <sup>12</sup>	Acido Tienílico <sup>9</sup>	Cimetidina <sup>12</sup>
Ciprofloxacino <sup>18</sup>	Diclofenaco <sup>12</sup>		Fenilpropanolamina <sup>7</sup>
Cotrimoxazol <sup>8,9,12</sup>	Metamizol <sup>12</sup>		Betanadina <sup>9,12</sup>
Espiramicina <sup>9,10</sup>	Piroxicam <sup>12</sup>		Aciclovir <sup>9</sup>
Nitrofurantoína <sup>9</sup>	Diiflunisal <sup>9,12</sup>		
Polimixina B <sup>12</sup>	Acetaminofeno <sup>8</sup>		
Gentamicina <sup>14</sup>	Dihidrocodeína <sup>7</sup>		
	Clometacina <sup>9,12</sup>		
	Glafenina <sup>8,9,12</sup>		
	Noramipiridina <sup>8</sup>		
	Floctafenina <sup>9,12</sup>		

Aunque la presencia de granulomas sugiere una patogenia principalmente mediada por la inmunidad celular, el frecuente hallazgo de eosinofilia acompañado de un aumento de los niveles plasmáticos de IgE implicaría además la existencia de un mecanismo reagínico no bien conocido<sup>11-14</sup>. Para algunos

autores, la presencia de anticuerpos circulantes anti-membrana basal tubular (MBT) y de depósitos de Ig G, C3 y fibrinógeno a lo largo de la MBT documentado en ciertas situaciones, junto con la identificación de granulomas en modelos experimentales de enfermedad anti-MBT confirmaría que reacciones inmunológicas mediadas por autoanticuerpos también estarían patogénicamente implicadas<sup>11-14</sup>. En nuestro caso, la presencia de insuficiencia renal crónica probablemente favoreció la persistencia del agente antigénico el tiempo suficiente para inducir la formación de granulomas.

Aunque la relación temporal entre la introducción del tratamiento con alopurinol y la aparición del fracaso renal acompañado de una reacción de hipersensibilidad hacen muy improbable cualquier otro diagnóstico, la presencia de granulomas en el intersticio renal obliga a excluir otras causas de NIG entre las que se deben considerar fundamentalmente patologías infecciosas como la tuberculosas o sistémicas como la sarcoidosis (tabla II). En nuestro caso, el curso clínico autolimitado, las exploraciones complementarias practicadas y la mejoría con el tratamiento esteroideo descartaron cualquiera de estas causas.

**Tabla II.** Causas no farmacológicas de nefritis intersticial granulomatosa.

Infeciosas	No infecciosas
Tuberculosis <sup>2,7,9,10,12,14</sup>	Sarcoidosis <sup>2,7,9,10,12,14</sup>
Lepra <sup>2</sup>	Granulomatosis de Wegener <sup>2,7,12,14</sup>
Brucelosis <sup>10,12</sup>	Angeitis de Churg-Strauss <sup>7</sup>
Salmonella <sup>10</sup>	Síndrome de Sjögren <sup>23</sup>
E coli <sup>10</sup>	Síndrome de TINU* <sup>24</sup>
Rickettsiosis <sup>19</sup>	Enfermedad de Crohn <sup>25</sup>
Actinomicosis <sup>12</sup>	Enfermedad de Wipple <sup>26</sup>
Toxoplasma <sup>2,10,12</sup>	Oxalosis <sup>14</sup>
Aspergilosis <sup>12</sup>	Bypass ileoyeyunal <sup>14</sup>
Histoplasma <sup>20</sup>	Abuso de Heroína <sup>27</sup>
Candidiasis <sup>21</sup>	Síndrome de Löfgren <sup>28</sup>
Esquistosomiasis <sup>12</sup>	Neoplasia <sup>10</sup>
Pielonefritis xantogranulomatosa <sup>22</sup>	Enfermedad Anti-TBM <sup>9,11</sup>
VEB <sup>2,10</sup>	Idiopática <sup>10</sup>

\* Nefritis tubulointersticial y uveítis.

En general, la simple retirada del agente causal conlleva una mejoría espontánea del funcionalismo renal, estando en discusión la necesidad de tratamiento con esteroides<sup>7,10</sup>. Para algunos autores, el hallazgo de granulomas en el intersticio renal se asocia con un peor pronóstico y es de por sí indicación de tratamiento esteroideo<sup>8,15</sup>. Aunque en algunas ocasiones se ha descrito recuperación al menos parcial<sup>2</sup>, la presencia de fibrosis intersticial

severa sugiere irreversibilidad y en general contraindica el tratamiento<sup>16,17</sup>. De todos modos, la tendencia actual es asociar tratamiento con esteroides durante 3-4 semanas si al cabo de una semana de la supresión del fármaco no se consigue mejoría en la función renal<sup>16,17</sup>. Cuando no se logra recuperación significativa del funcionalismo renal tras 15 días de tratamiento esteroideo, Elison recomienda el cambio a ciclofosfamida o ciclosporina A manteniendo este tratamiento entre 5 a 6 semanas más<sup>17</sup>. En nuestro caso, dada la duración prolongada del fracaso renal, el antecedente de disfunción renal previa y la persistencia de la sintomatología sistémica, se decidió administrar un ciclo corto con prednisona a una dosis de 1 mg/kg/día durante diez días seguido de un rápido descenso hasta su supresión 15 días más tarde obteniéndose una buena respuesta.

En conclusión, describimos el caso de una mujer con insuficiencia renal crónica que a las 24 horas de iniciar tratamiento con alopurinol (300 mg/día) presentó un cuadro con las características clínicas típicas del síndrome de hipersensibilidad agudo que se acompañó de nefritis intersticial granulomatosa. Aunque probablemente muchos casos similares no llegan a ser biopsiados, la asociación temporal entre estas dos entidades ha sido descrita con poca frecuencia, circunstancia que en nuestro caso interpretamos en relación con la presencia de insuficiencia renal previa como factor perpetuador del estímulo antigénico responsable del posterior desarrollo de granulomas.

## BIBLIOGRAFIA

- Wallace SL, Singer JZ: Therapy in gout. *Rheum Dis Clin North Am* 14: 441-457, 1988.
- Magner P, Sweet J, Bear RA: Granulomatous interstitial nephritis associated with alopurinol therapy. *Can Med Assoc J* 135: 496-497, 1986.
- Mousson C, Justrabo E, Tanter Y, Chalopin JM, Rife G: Nephrite interstitielle et hépatite aiguës granulomateuses d'origine médicamenteuse. Role possible de l'association allopurinol-furosemide. *Nephrologie* 7: 199-203, 1986.
- Simmons F, Feldman B, Gerety D: Granulomatous hepatitis in a patient receiving allopurinol. *Gastroenterology* 62: 101-104, 1972.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ: Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 76: 47-56, 1984.
- Singer JZ, Wallace SL: The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 29: 82-87, 1986.
- Singer DRJ, Simpson JG, Catto GRD, Johnston AW: Drug hypersensitivity causing granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 11: 357-359, 1988.
- Vanhille P, Kleinknecht D, Morel-Maroger L, Kanfer A, Lemaître V, Mery JP, Calard P, Dracon M, Laederich J: Drug in-

- duced granulomatous interstitial nephritis. *Proc Eur Dial Transplant Associ* 20: 646-649, 1983.
9. Kozerts Z, Elis A, Bernheim J, Bernheim J: Acute granulomatous interstitial nephritis due to nitrofurantoin. *Nephrol Dial Transplant* 9: 713-715, 1994.
  10. Enríquez R, Cabezuelo JB, González C, Lacueva J, Teruel A, Fernández J, Arenas MD: Granulomatous interstitial nephritis associated with Hydrochlorotiazide/Amiloride. *Am J Nephrol* 15: 270-273, 1995.
  11. Magil AB: Drug-induced acute interstitial nephritis with granulomas. *Hum Pathol* 14: 36-41, 1983.
  12. Schwarz A, Krause PH, Keller F, Offermann G, Mihatsch MJ: Granulomatous interstitial nephritis after nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol* 8: 410-416, 1988.
  13. Joh K, Aizawa S, Yamaguchi Y, Inomata I, Shibasaki T, Sakai O, Hamaguchi K: Drug induced hypersensitivity nephritis: Lymphocyte stimulation testing and renal biopsy in 10 cases. *Am J Nephrol* 10: 220-230, 1990.
  14. Viero RM, Cavallo T: Granulomatous interstitial nephritis. *Hum Pathol* 26: 1347-1353, 1995.
  15. Kleinknecht D, Vanhille P, Druet P: Nephrites interstitielles aiguës granulomateuses d'origine medicamenteuse. *Presse Med* 17: 201-205, 1988.
  16. Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 35: 1257-1270, 1989.
  17. Díaz JM, Calero F, Guirado L, Ballarín JA, Barceló P: Nefritis túbulo-intersticial aguda secundaria a fármacos. *Nefrología* 14: 583-583, 1994.
  18. Lien YH, Hansen R, Kern WF, Baugert J, Nagle RB, Ko M, Siskind MS: Ciprofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis and localized elastolysis. *Am J Kidney Dis* 22: 598-602, 1993.
  19. Schumann V, Fritschka E, Helmchen U, Wagner K, Philip T: Interstitielle nephritis bei fleckfieber. *Dtsch Med Wochenschr* 118: 893-897, 1993.
  20. Walker JV, Baran D, Yakub N, Freeman RB: Histoplasmosis with hypercalcemia, renal failure, and papillary necrosis. Confusion with sarcoidosis. *JAMA* 237: 1350-1352, 1977.
  21. Guziel LB, Stone WJ, Schaffner W, McGee ZA, Page DL, Ginn HE: Primary renal candidiasis with renal granulomata and salt-losing nephropathy. *Am J Med Sci* 269: 123-130, 1975.
  22. López-Medina A, Ereño MJ, Fernández-Cantón G, Zuazo A: Focal xanthogranulomatous pyelonephritis simulating malignancy in children. *Abdom Imaging* 20: 270-271, 1995.
  23. Siamopoulos KC, Mavridis AK, Elisaf M, Drosos AA, Moutsopoulos HM: Kidney involvement in primary Sjögren syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 61: 156-160, 1986.
  24. Gafer U, Kalechman Y, Zevin D, Korzets A, Livni E, Klein T, Sredni B, Levi J: Tubulointerstitial nephritis and uveitis: association with suppressed cellular immunity. *Nephrol Dial Transplant* 8: 821-826, 1993.
  25. Archimandritis AJ, Weetch MS: Kidney granuloma in Crohn's disease. *BMJ* 307: 540-541, 1993.
  26. Schlumpf A, Marbet UA, Stöcklin E, Wegmann W, Lämmle B, Mujagic M, Jösch W, Thiel G, Thölen H, Olivieri W, Gudat F, Torhorst J, Zollinger HU, Mihatsch MJ: Chronic interstitial nephritis in Whipple's disease. *Klin Wochenschr* 61: 25-33, 1983.
  27. McAllister CJ, Horn R, Havron S, Abramson JH: Granulomatous interstitial nephritis: a complication of heroin abuse. *South Med J* 72: 162-165, 1979.
  28. Hatron PY, Wallaert B, Gaudy D, Bauters F, Gosselin B, Devulder B: Insuffisance renale par nephrite interstitielle chronique granulomateuse au cors d'un syndrome de Lofgren. *Rev Med Interne* 6: 9-12, 1985.