

Síndrome nefritis intersticial aguda y uveítis

Laura García de Cortázar G.¹; Carmen Alvarado G.¹;;
Jorge Las Heras B.²

Interstitial nephritis and uveitis

A nine year old male patient was admitted to a metropolitan general hospital at Santiago, Chile, because of unexplained severe anemia (hematocrit 18%) and redness of the right eye. Uveitis was confirmed by ophthalmological examination. Laboratory work up showed an erythrocyte sedimentation rate of 101 mm · h, marked nitrogen retention (BUN 91 mg/dl), creatinine clearance was 9 ml/min · 1,73 sq m, serum IgG and IgM immune globulin concentrations were 2,368 mg/dl and 263 mg/dl respectively, over the normal range for age, with almost absent serum IgA and reduced T cell populations. Negative rheumatoid factor, antinuclear antibodies and anti smooth muscle antibodies reactions were obtained, together with normal levels of C₃ and C₄ fractions of complement and normal urine sediment. Renal biopsy specimen included 25 glomerulae, one of them was wholly sclerotic, another two had periglomerular fibrosis and the remainder showed only slightly increased mesangial matrix. Heavy mononuclear inflammatory interstitial infiltration, with granulomatous structures including giant multinuclear cells as those seen in foreign body reactions (fig 1) and PAS positive intraluminal tubular crystals were also observed. In spite of steroidal treatment, which was complicated by an inflammatory brain granuloma that healed in coincidence with parenteral antibiotic therapy, the patient evolved toward chronic renal failure. We think that the available evidence strongly suggests an immunological disorder as a very likely explanation for this case. (Key words: interstitial nephritis, uveitis.)

La nefritis intersticial aguda se asocia con infecciones virales, bacterianas o parasitarias; hipersensibilidad a medicamentos (p.e., antibióticos o antiinflamatorios no esteroideos); sustancias tóxicas (compuestos halogenados —entre los que destacan tetracloruro de carbono y clorofórm—, la nafta y otros) o enfermedades en que se presentan alteraciones de la inmunidad (p.e., lupus, artritis reumatoidea). En 1975 Dobrin¹ describió un nuevo síndrome, en la cual se asocian nefritis intersticial aguda y uveítis. A partir de esa fecha se han descrito más de 35 casos de este síndrome en la literatura internacional. Las edades de estos pacientes fluctuaban entre 10 y 74 años. En Chile no se ha descrito ningún caso. Presentamos a continuación la historia clínica de un paciente con nefritis intersticial aguda y uveítis.

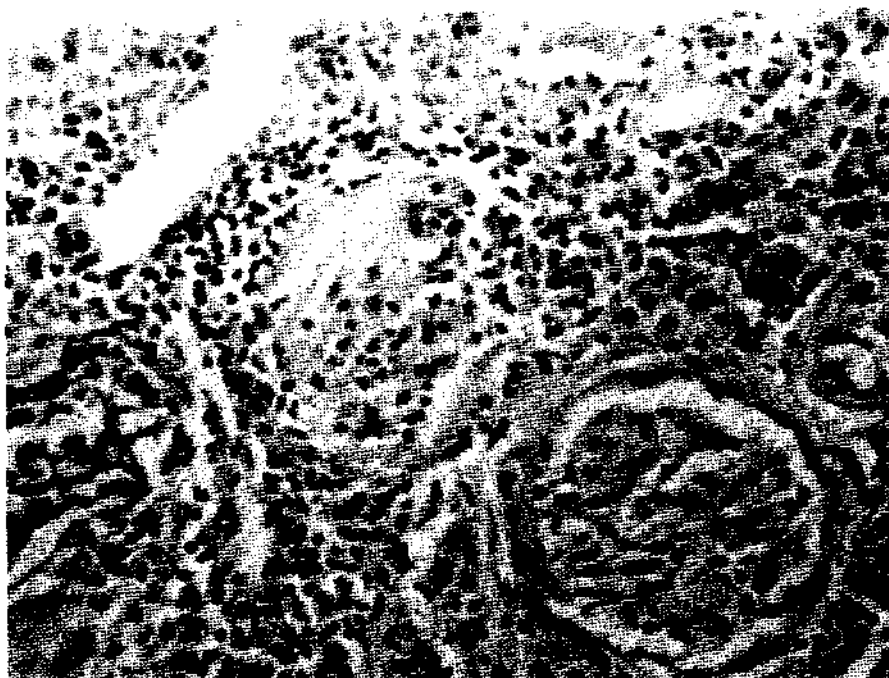
Caso Clínico

Paciente de 9 años de edad, sexo masculino, cuyos síntomas comenzaron 20 días antes de su ingreso al

hospital, con astenia, adinamia, dolores abdominales vagos y palidez de piel y mucosas, hematocrito (Ht) 18% y nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) 83 mg/dl. En los antecedentes destacaba contacto, un mes antes de su hospitalización, con un plaguicida organofosforado y un aerosol usado como partidor en frío para motores, compuesto por una nafta liviana tipo hexano y un propelente halogenado. En el examen clínico de ingreso mostraba palidez de piel y mucosas, buen desarrollo ponderal y estatural; presión arterial (PA) 95/60 mm de Hg; enrojecimiento de la conjuntiva del ojo derecho, sin secreción.

Los exámenes de laboratorio dieron los siguientes resultados: Ht 18%; hemoglobina 5,5 g%; leucocitos 4.600 x mm³; eosinófilos 3%; baciliformes 4% segmentados 68%, linfocitos 23%, monocitos 2%; plaquetas normales al frotis. Velocidad de eritrosedimentación (VHS): 101 mm; mielograma normal; gases y electrolitos: pH sanguíneo arterial 7,29; PCO₂: 37,5 mmHg; exceso de base (B.E.) -6,9; Na + sérico: 130 mEq/l; K + sérico: 4,1 mEq/l; BUN: 91 mg/dl; creatinemia 6,5 mg/dl; depuración de creatinina 9 ml · min · 1,73 m². Sedimento urinario normal; urocultivo negativo; proteinuria 24 h: 9,5 mg · m² · h; proteínas de Bence Jones negativo; ácido úrico sanguíneo 5,9 mg/dl; calcemia 10,2 mg/dl; fosfemia 3,2 mg/dl; proteinemia: 8,3 g · dl; albuminemia 4,2 g · dl; VDRL negativo; C. 174 mg/dl; C: 22,4 mg/dl; inmunoglobulina G (IgG) 2 368 mg/dl; IgM: 263 mg/dl; IgA: indicios. Factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimusculo liso, PPD, baciloscopias en expectoración y orina: negativos; radiografías de tórax y esqueleto

1. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Borja- Arriarán. Unidad de Nefrología Infantil.
2. Servicio de Anatomía Patológica.



HyE. 460 x

Figura: Se observa glomérulo con leve aumento de matriz mesangial, fibrosis pericapsular y marcado infiltrado inflamatorio intersticial mononuclear (linfocitos, plasmocitos). En relación con el infiltrado se identifican células gigantes multinucleares a cuerpo extraño, constituyendo en conjunto una reacción de tipo granulomatosa.

normales. Estudio de citomegalovirus y toxoplasmosis negativos. Inmunidad celular: linfocitos T y B disminuidos.

La evaluación oftalmológica concluyó que había evidencia de uveítis anterior del ojo derecho.

En la biopsia renal se identificaron 25 glomérulos, uno de ellos completamente esclerótico, 2 con fibrosis periglomerular y el resto con leve aumento de la matriz mesangial. El intersticio mostraba abundante infiltrado inflamatorio mononuclear: linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, destacando la presencia de formaciones granulomatosas, con células gigantes multinucleadas, sugerentes de reacción a cuerpo extraño (figura 1). En los túbulos se observó atrofia epitelial focal, cristales PAS positivos, algunos de los cuales tendían a destruir el epitelio y comprometer la porción externa del túbulo. Los estudios de inmunofluorescencia para IgA, IgG, IgM, C₃ y fibrinógeno fueron todos negativos.

Se realizó tratamiento con colirios de atropina, pilocarpina y corticoides durante toda su hospitalización y con prednisona 60 mg · m² de superficie corporal por vía oral durante 2 meses. La uveítis evolucionó hacia la cicatrización con sinequias pupilares que estaban siendo tratadas hasta el último control con colirio de pilocarpina. La VHS disminuyó a 36 mm · h, la creatininemia a 2,3 mg/dl y la depuración de creatinina aumentó a 28 ml/min · 1,73 m², pero esta mejoría fue transitoria y el paciente evolucionó finalmente hacia la insuficiencia renal crónica, a pesar del tratamiento,

siendo necesario tratarlo con diálisis peritoneal intermitente, por lo que se resolvió reducir progresivamente el suministro de esteroides hasta suspenderlo.

Durante el segundo mes de hospitalización el paciente presentó progresivamente hipotonía muscular y temblor de extremidades que llegó a interferir con la escritura y la alimentación. El estudio de conducción nerviosa resultó normal. Estas manifestaciones neurológicas, que aparecieron en la fase final del tratamiento esteroideal, fueron interpretadas como síndrome extrapiramidal y atribuidas a un origen probablemente tóxico, dado el antecedente de contacto con compuestos organofosforados y nafta liviana y se estabilizaron en los dos meses siguientes. Sin embargo, a los 5 meses de hospitalización presentó estatus epiléptico, a raíz del cual se realizó una tomografía axial computarizada (TAC), en la que se detectó una lesión focal que fue interpretada como probable granuloma inflamatorio parietooccipital izquierdo, cuyo origen se consideró infeccioso, por cuanto, después de un mes de tratamiento con antibióticos por vía endovenosa y anticonvulsivantes, se observó mejoría clínica progresiva, concordante con los resultados de la TAC de control en la cual había desaparecido la lesión previamente descrita, salvo por una pequeña zona hipodensa residual parietooccipital izquierda. Actualmente el paciente es portador de insuficiencia renal crónica terminal y se encuentra en programa de hemodiálisis en la perspectiva de trasplante renal.

Comentario

En síntesis, este paciente se presentó como un caso de nefritis intersticial aguda y uveítis unilateral concomitante, con insuficiencia renal crónica y sinequias pupilares como secuela.

El estudio clínico, de laboratorio, radiográfico y biopsico del paciente permitía descartar diversas causas de nefritis intersticial y uveítis, como drogas, toxoplasmosis, tuberculosis, lúes, citomegalovirus, paraproteinemias, sarcoidosis, lupus y artritis reumatoídea.

Quedaba la duda si la nefritis era secundaria a tóxicos o si correspondía al síndrome de nefritis intersticial y uveítis. La nefritis túbulo intersticial por exposición a solventes orgánicos se caracteriza por astenia, anorexia y dolor abdominal. En ella el hematocrito y la hemoglobina están dentro de límites normales, el sedimento urinario contiene células tubulares y hay glucosuria; la VHS puede estar normal o elevada y en la biopsia renal lo característico es el daño de la célula tubular renal, con leve proliferación de células mesangiales en el glomérulo, presencia de edema intersticial sin infiltrado mononuclear²⁻³.

Se han descrito anteriormente casos de nefritis intersticial aguda secundaria a intoxicación por etilenglicol, sustancia que se usa como anticongelante, con la que tuvo contacto el paciente un mes antes de su hospitalización. Esta sustancia produce oxalosis aguda, con depósitos de cristales de oxalato de calcio intralumen tubular; ocasionalmente estos cristales pueden romper el epitelio y extenderse hacia el intersticio, produciendo reacción a células gigantes y fibrosis intersticial, lo que coincidiría con la biopsia de este paciente⁴.

El síndrome de nefritis intersticial y uveítis, por otra parte, afecta fundamentalmente al sexo femenino, es más común en niños que en adultos⁵; es precedido o se acompaña de fatiga, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso y anemia. La uveítis es anterior, puede preceder, acompañar o aparecer posteriormente a la nefritis intersticial, ser uni o bilateral y se han descrito recaídas^{6,7}. La nefritis intersticial se caracteriza morfológicamente por ser difusa, con infiltrado de células mononucleares, células plasmáticas y eosinófilos, en grado variable y escasos polimorfonucleares, en ausencia de depósitos de complejos inmunes. En general no existe compromiso glomerular ni vascular. Se acompaña de

insuficiencia renal, que suele evolucionar a la mejoría en un período de 2 meses⁸, aunque se han descrito casos que llegan a la insuficiencia renal crónica⁹.

Con estos antecedentes nos inclinamos por el diagnóstico de nefritis intersticial y uveítis en el niño que comentamos. La presencia de granulomas en ganglios linfáticos y médula ósea ha sido descrita en pacientes con el síndrome de nefritis intersticial y uveítis¹⁻¹⁰. En este caso no fue posible aclarar si el granuloma inflamatorio parietooccipital que causó un severo trastorno neurológico y fue detectado por la TAC pudiera haber correspondido a una lesión granulomatosa como las señaladas en esta enfermedad en otros tejidos, pero ello es poco probable pues éstas no han sido descritas en el cerebro, según nuestra información. De este modo, su ubicación, sus características clínicas, la asociación con el tratamiento esterooidal y la regresión clínica y tomográfica de la lesión en coincidencia con el empleo de antibióticos sugiere que se trataba de un granuloma inflamatorio infeccioso¹¹.

La patogénesis de esta enfermedad es desconocida^{7,10,12}; la evolución de la VHS, los elevados niveles de inmunoglobulinas y la disminución de los linfocitos T sugieren una base inmunológica¹⁰; la evidencia en las biopsias renales de estos pacientes, de importante infiltrado mononuclear intersticial, sin depósitos significativos de inmunocomplejos, hace sospechar un mecanismo inmune celular¹³. Desde el punto de vista morfológico, esta nefritis intersticial parece ser una reacción mediada por células T. Esto se comprobó en 2 pacientes donde se determinó que las células que componían el infiltrado intersticial correspondían a células T del tipo CD₄¹⁴. El antígeno no ha sido determinado y puede ser autólogo o exógeno. La posibilidad de que se trate de un antígeno tubular autólogo fue planteada en un estudio realizado *in vitro* con leucocitos de 2 pacientes portadores de esta enfermedad, utilizando la prueba de inhibición de migración leucocitaria¹⁵. Entre los resultados de laboratorio de éste y otros casos descritos destacan anemia normocítica normocrómica, VHS elevada, IgG elevada, linfocitos T y B disminuidos¹². No tenemos explicación para el hallazgo en nuestro paciente de niveles bajos de IgA sanguíneo, los que no habrían sido descritos por otros autores.

Los diversos autores no se han puesto de

acuerdo en el tratamiento; algunos pacientes han recibido prednisona 60 mg · m² de superficie corporal por un período variable de 2 a 10,5 meses con mejoría de la nefritis intersticial aguda, mientras otros han mejorado sin tratamiento. Dado el gran componente inflamatorio que se apreciaba en la biopsia renal, era posible sospechar que la nefritis intersticial evolucionaría hacia la cronicidad, como se confirmó en los 8 meses de evolución de la enfermedad. Los casos que evolucionaron hacia la insuficiencia renal crónica no habían recibido tratamiento corticoesteroide^{1, 7-9}; sin embargo, este paciente derivó a la insuficiencia renal a pesar de tratamiento con prednisona por un período de 2 meses. Los hallazgos de la biopsia renal, sumados al antecedente del contacto con una sustancia tóxica, podrían sugerir que en este caso la oxalosis pudo haber jugado algún rol en la etiopatogenia del síndrome de nefritis intersticial y uveítis, hipótesis cuya confirmación excede las posibilidades de esta experiencia.

Resumen

Un niño de 9 años ingresó al hospital por anemia severa (hematocrito 18%) y enrojecimiento del ojo derecho, comprobándose en oftalmología que sufría uveítis. La velocidad de sedimentación de los eritrocitos (VHS) era 101 mm · h, ureico 91 mg/dl, depuración plasmática de creatinina 9 ml/min · 1,73 m², concentraciones séricas de IgG e IgM 2.368 mg/dl y 263 mg/dl respectivamente, sobre los márgenes normales para su edad, con IgA apenas detectable y reducción de las poblaciones de células T. Los ensayos de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y antimusculo liso dieron resultados negativos. Las actividades de las fracciones C₃ y C₄ del complemento sérico y el sedimento de orina eran normales. La muestra de la biopsia renal incluía 25 glomérulos, uno totalmente esclerótico, dos con fibrosis periglomerular y los restantes sólo con leve aumento de la matriz mesangial. Había, además, intensa infiltración inflamatoria del intersticio, con estructuras granulomatosas que incluían células gigantes, semejantes observables en reacciones por cuerpos extraños, y cristales PAS positivos en el interior de los lúmenes tubulares. A pesar del empleo de tratamiento esteroide, el que se complicó al final con un granuloma inflamato-

rio intracerebral que curó en coincidencia con el uso de antibióticos por vía parenteral, el paciente evolucionó hacia la insuficiencia renal crónica y actualmente está siendo sometido a hemodiálisis, con perspectivas de trasplante renal. La uveítis fue tratada con colirios de atropina y esteroides, curando con secuelas mínimas.
(Palabras claves: nefritis intersticial, uveítis.)

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos a Guillermo Murray, por el análisis de la biopsia renal.

Referencias

1. Dobrin, R.S.; Vernier, R.L.; Fish, A.J.: Acute interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. *Am J* 1975; 59: 325-333.
2. Narvarte, J.; Saba, R.S.; Ramirez, G.: Occupational exposure to organic solvents causing chronic tubulo interstitial nephritis. *Arch Intern Med* 149, Jan 1989; 149: 69-71.
3. Barrientos, A.; Ortuño, M.I.; Morales, J.M.; Martínez-Tello, F.; Rodicio, J.L.: Acute renal failure after use of diesel fuel as shampoo. *Arch Int Med* 1977; 137: 1217.
4. Urute and Uric.: Acid nephropathy, cystinosis and oxalosis. C. Craig Tisher, Barry, M. Brenner. *Renal pathology*, Philadelphia, J.B. Lippincott Company 1989: 1351-1362.
5. Burnier, M.; Jaeger, P.; Campiche, M.; Wauters, J.P.: Idiopathic acute interstitial nephritis and uveitis in the adult. Report of one case and review of the literature. *Am J Nephrol* 1986; 6: 312.
6. Rosenbaum, J.T.: Bilateral anterior uveitis and interstitial nephritis. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 534-537.
7. Gafter, U.; Ben-Basat, M.; Zevin, D.; Komlos, L.; Savir, H.; Levi, J.: Anterior Uveitis, a presenting symptom in acute interstitial nephritis. *Nephron* 1986; 42: 249-251.
8. Steinman, T.J.; Silva, P.: Acute interstitial nephritis and iritis. *Renal Ocular Syndrome*. *Am J Med* 1984; 77: 89-91.
9. Cacoub, P.; Deray, G.; Le Hoang, P.L.; et al.: Idiopathic acute interstitial nephritis associated with anterior uveitis in adults. *Clin Nephrol* 1989; 31: 307-310.
10. Hiroyuki, I.; Yasukito, T.; Akira, N. et al.: Acute interstitial nephritis with bone marrow granulomas and uveitis. *Nephron* 1985; 40: 108-110.
11. Podestá, A.: Lesiones inflamatorias nodulares encefálicas en el niño (abscesos, microabscesos, granulomas, tuberculomas). *Rev Chil Neurocirugía* 1987; 1: 41-51.

12. *Vamhaesebrouck, P.; Carton, D.; De Bel, C.; Praet, M.; Proesmans, W.*: Acute Tubulo-interstitial nephritis and uveitis Syndrome (TINU Syndrome) *Nephron* 1985; 40: 418-422.
13. *Curtis, B.W.*: Study of the immunopathogenesis of tubulo interstitial nephritis using model systems, *Kidney Int* 1989; 35: 938-953.
14. *Boucher, A.; Droz, D.; Adaffer, E.; Noel, L.H.*: Characterization of Mononuclear cell subsets in renal cellular interstitial infiltrates. *Kidney Int* 1986; 29: 1043-1049.
15. *Kikkawa, Y.; Sakurai, M.; Mano, T.; Hirabayashi, K.; Kitagawa, T.*: Interstitial nephritis with concomitant uveitis. Report of two cases. *Contrib Nephrol* 1975; 4: 1-11.
16. *Crisp, A.J.; Bhalla, A.K.; Hoffbrand, B.J.*: Acute tubular necrosis after exposure to diesel oil. *British Med J* 1979; Vol. 2: 177.
17. *Catalano, C.; Harris, P.E.; Enia, G.; Postorino, M.; Martorono, C.; Maggiou, Q.*: Acute interstitial nephritis associated with uveitis and Primary hypoparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1989; Oct 14 (4): 317-318.