

Nefritis intersticial aguda y lamotrigina

Gustavo Mönckeberg F¹, Antonio Vukusich C²,
Gonzalo Valls G², Helmar Rosenberg G³.

Acute interstitial nephritis associated to lamotrigine use. Report of one case

Acute interstitial nephritis is a mononuclear and sterile inflammation of the renal interstice caused by drugs, infections or immune phenomena. The clinical presentation is characterized by the triad of rash, fever and eosinophilia. We report a 32 years old man, in treatment with lamotrigine for depression, admitted to the hospital due to fever, abdominal pain, jaundice, cutaneous rash and malaise. Due to an oliguric renal failure of acute onset, a renal biopsy was done. The pathological study showed a granulomatous acute interstitial nephritis. He was started on hemodialysis and treated with cessation of the drug and corticosteroids, with complete recovery of the renal function (Rev Méd Chile 2004; 132: 742-6).

(Key Words: Antidepressants; Drug toxicity; Lamotrigine; Nephritis, interstitial)

Recibido el 21 de julio, 2003. Aceptado en versión corregida el 13 de abril, 2004.

¹Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

²Unidad de Nefrología, Clínica Dávila. ³Departamento de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La nefritis intersticial es una causa rara de insuficiencia renal aguda habitualmente secundaria a drogas. En este artículo se presenta el caso de un paciente que desarrolla una nefritis intersticial con relación al uso de lamotrigina, probablemente en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes.

CASO CLÍNICO

Hombre de 32 años en tratamiento con lamotrigina por síndrome depresivo durante un mes. Fue

Correspondencia a: Dr. Gustavo Mönckeberg F. Luis Thayer Ojeda 2121, Depto. 16. Fono/Fax: 3736553. Celular: 09-7326037. E mail: gmonckeberg@uandes.cl

ingresado para estudio de ictericia con exámenes ambulatorios que mostraban una hiperbilirrubinemia de predominio directo y enzimas hepáticas en rango de hepatitis, con serología viral negativa y sin antecedente de ingesta de alcohol.

Al examen destacaba temperatura de 37°C, presión arterial de 140/100 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 por min, enantema de paladar y faringe, exantema maculopapular generalizado y poliadenopatías cervicales. En el laboratorio de ingreso destacaba la presencia de eosinofilia y una franca recuperación de las pruebas hepáticas (Tabla 1).

Durante la hospitalización evolucionó febril hasta 38°C, hipertenso, edematoso y oligúrico. Se decidió su traslado a unidad de tratamiento intensivo (UTI), donde se constató ascenso de la creatini-

Tabla 1. Laboratorio general

	Ambulatorios	Ingreso	Día 2	Día 8
UN (mg/dl)	11	15	58	97
Creatinina (mg/dl)	1,09	1,37	6,36	9,32
Hematocrito (%)	45	45	39	34
Leucocitos (mm ³)	9.060	19.280	16.800	11.200
Eosinófilos (%)	—	8	11	—
SGOT (U/L)	493	31	33	25
SGPT (U/L)	930	144	103	137
GGT U/L)	1.149	353	217	219
LDH (U/L)	1.477	541	—	—
F alcalinas (U/L)	137	108	79	108
Bilirrubina (mg/dl)	2,54	1,1	1,0	0,8ç

Tabla 2. Exámenes específicos (todos negativos)

Microbiología	Inmunología
Cultivos: ANA-ENA	
Hemocultivos	Anti DNA
Urocultivo	ANCA
Coprocultivo	Antimembrana basal
Serología: Factor reumatoideo	
Virus: VEB, hepatitis A-B-C-	Anticardiolipinas
E, Citomegalovirus, VIH, Herpes 1-2	ASO
Otros: Leptospirosis, brucelosis,	Complementemia
legionelosis, mycoplasma, fasciola,	
VDRL	
Parasitológico de deposiciones	

na hasta 9,32 mg/dl y del nitrógeno ureico (NU) hasta 97 mg/dl, asociado a eosinofilia persistente y alteración del examen de orina (glóbulos rojos 18 a 20 por campo sin dismorfia, leucocitos >100 por campo y proteinuria (+++)). La ecografía abdominal demostró hepatoesplenomegalia y riñones de tamaño normal. La radiografía de tórax fue normal.

Pensando en una vasculitis sistémica con compromiso multiorgánico, se inició hemodiálisis y terapia inmunosupresora con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida, al mismo tiempo que se le practicaba biopsia renal. Todo el estudio inmunológico, microbiológico y serológico resultó negativo (Tabla 2). La histología concluyó nefritis intersticial aguda granulomatosa (Figura 1).

La evolución fue favorable; requirió 10 sesiones de hemodiálisis y prednisona oral en dosis

rápidamente decrecientes. En control al mes del alta había normalizado completamente la función renal y su examen de orina (creatinina 1,08 mg/dl, NU 22 mg/dl y sedimento de orina normal).

DISCUSIÓN

La nefritis intersticial aguda (NIA) es una entidad clínica descrita en 1898 por Councilman como la inflamación aguda del riñón, primariamente compuesta por células mononucleares y estéril a la microscopia y cultivos. Estas observaciones las hizo en autopsia de cadáveres con difteria y escarlatina. Representa 1% de las biopsias renales indicadas por hematuria o proteinuria y 15% por insuficiencia renal aguda (IRA)¹. Se clasifican en

tres grandes grupos: por drogas, infecciosas y otras (Tabla 3).

Clínicamente se presenta como deterioro agudo de la función renal acompañado de fiebre, dolor en flanco y eritema cutáneo. Puede haber oliguria hasta en 20% de los casos. Frecuentemente apare-

cen otras manifestaciones de hipersensibilidad como hepatitis, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia².

En la forma secundaria a medicamentos, los síntomas aparecen 10 a 20 días después de iniciado el tratamiento con el fármaco responsa-

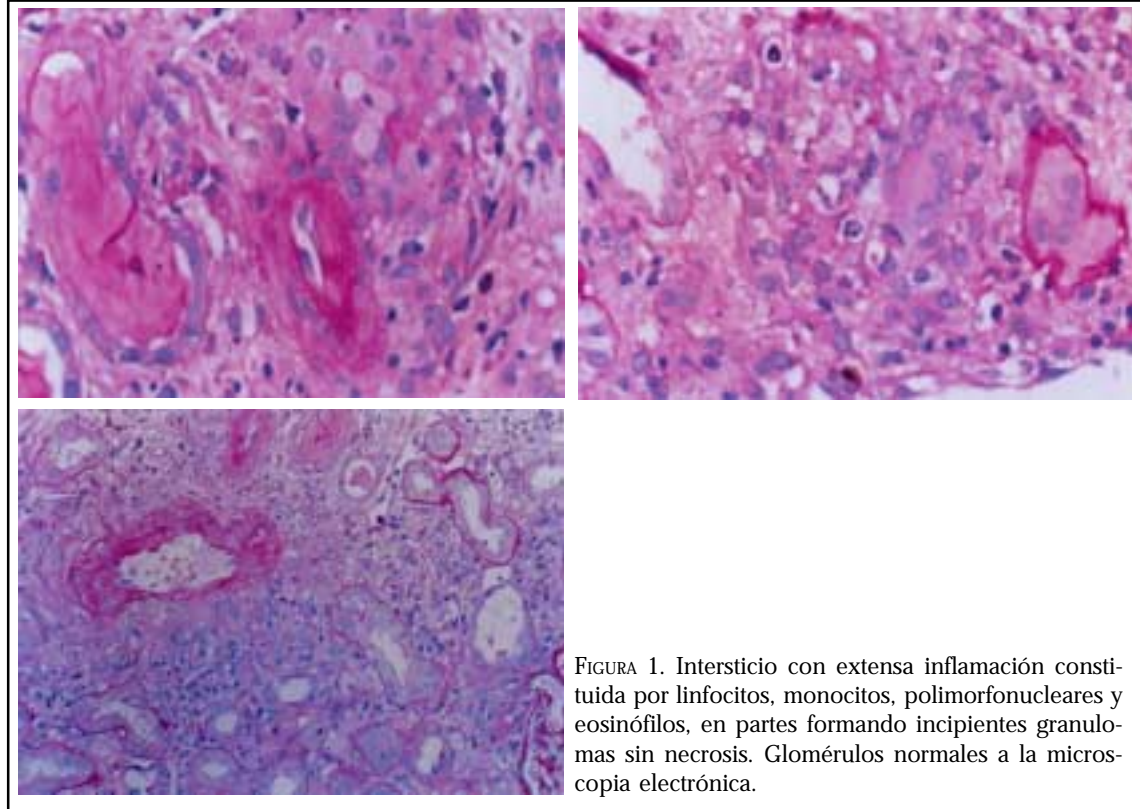


FIGURA 1. Intersticio con extensa inflamación constituida por linfocitos, monocitos, polimorfonucleares y eosinófilos, en partes formando incipientes granulomas sin necrosis. Glomérulos normales a la microscopía electrónica.

Tabla 3. Causas de nefritis intersticial aguda

Drogas y tóxicos	Infecciosas	Inmunológicas
Beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas) Otros antibióticos (rifampicina, sulfonamidas) AINE Diuréticos (tiazidas, furosemida) Anticonvulsivantes Metales pesados	Protozoos (toxoplasmosis) Bacterias (difteria, brucella, leptospira, legionella, mycoplasma, estreptococo, rickettsia, sífilis, Campylobacter) Virus (VEB, CMV, VIH, hanta, echo, coxakie, adeno, influenza)	Sarcoidosis Lupus, Sjögren Vasculitis Linfoma Otras: síndrome uveítis-nefritis, enfermedad antimembrana basal tubular, cirrosis biliar primaria, asociado a glomerulonefritis

Tabla 4. Manifestaciones clínicas asociadas con nefritis intersticial aguda

Hipersensibilidad	Anafilaxia	Daño tubular
Artralgia, mialgia, miositis	Respiratorias:	Proximal:
Hepatitis	broncoobstrucción,	glucosuria,
Hepatoesplenomegalia	edema laríngeo	aminoaciduria,
Linfadenopatía	Piel: urticaria,	proteinuria tubular,
Trombocitopenia	angioedema	hipouricemia
Hemólisis	Gastrointestinal:	Distal: acidosis
	vómitos, diarrea	tubular distal,
	Cardiovascular:	hiperkalemia, pérdida
	hipotensión, aumento de	de sodio, isostenuria
	permeabilidad vascular	

ble, pero puede ir desde un día, como con rifampicina, hasta 18 meses en el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). No siempre es posible identificar relación con algún medicamento³⁻⁶.

La tríada clásica exantema cutáneo, fiebre y eosinofilia está presente sólo en 30% de los casos y clásicamente se encuentra ausente en aquellas nefritis secundarias a AINE. En el caso que exponemos, la tríada se encontraba presente al momento de la consulta y se identificó además una relación temporal clara con el inicio del tratamiento antidepresivo con lamotrigina. Acompañando el cuadro, aparecieron otras manifestaciones que nos hablan de un cuadro inmunoalérgico sistémico como son la hepatitis, hepatoesplenomegalia y poliadenopatías (Tabla 4).

El cuadro se completa con la aparición de deterioro agudo de la función renal, dolor en flanco, hipertensión arterial, edema y oliguria en 20-30% de los casos, tal como ocurrió con nuestro enfermo.

Para el diagnóstico se requiere de un alto índice de sospecha. Algunos hallazgos que orientan fuertemente son la eosinofilia, piuria aséptica, proteinuria no nefrótica, evidencias de disfunción tubular y fracción excretada de Na >1%.

Se define eosinofilia como la presencia de eosinófilos en orina mayor a 1% de los leucocitos totales. Existen dos técnicas para su identificación: la tinción clásica de Wright y la de Hansel, cinco veces más sensible. El diagnóstico diferencial de

la eosinofilia incluye la glomerulonefritis rápidamente progresiva, cistitis, prostatitis, cáncer de vejiga, enfermedad ateroembólica, uretritis eosinofílica y rechazo de trasplante. En el caso que exponemos no se buscaron eosinófilos en orina, pero sí se demostró la presencia de piuria aséptica y proteinuria.

En relación con las imágenes, la ecografía muestra, habitualmente, riñones de tamaño normal o discretamente aumentados de volumen y la cintigrafía con galio suele mostrar captación intensa y difusa bilateral.

La biopsia renal es considerada el estándar de oro en el diagnóstico de la NIA. Habitualmente, la histología no es necesaria cuando hay sospecha bien fundada del diagnóstico y la droga puede ser suspendida. Sin embargo, existen indicaciones aceptadas para efectuar estudio histológico: ausencia de mejoría al suspender el medicamento sospechoso, IRA severa antes de dar inicio a la terapia inmunosupresora, diagnóstico incierto y cuando la droga potencialmente tóxica es indispensable para el paciente. En nuestra situación decidimos hacer la biopsia renal ya que no había certeza en el diagnóstico. El hallazgo fue categórico: NIA con formación de granulomas.

Por otra parte, está muy bien documentada la existencia del síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, cuadro que fue descrito inicialmente para antiepilépticos aromáticos como la fenitoína, carbamacepina y fenobarbital. En general, el cuadro se presenta 2 a 6 semanas después

de iniciado el tratamiento y se caracteriza por fiebre, que está presente en 90% de los casos, seguida por erupción cutánea eritematosa maculopapular principalmente de tronco, cara y extremidades superiores, edema facial y periorbitario, linfadenopatía generalizada y dolorosa, elevación de enzimas hepáticas, hepatoesplenomegalia y eosinofilia que puede aparecer hasta 2 semanas después de iniciado el cuadro. Cuando aparece compromiso renal, éste es secundario habitualmente a nefritis intersticial aguda⁷.

Recientemente se han publicado casos de hipersensibilidad a anticonvulsivantes producidos

por el uso de lamotrigina, algunos de ellos con compromiso renal. Sólo existe un caso publicado asociado a esta droga en el que se demostró nefritis intersticial aguda granulomatosa mediante histología⁸⁻¹⁰.

En el caso presentado aquí también hubo confirmación histológica. En cuanto a la etiología, podemos decir que existió una relación temporal con el uso de la lamotrigina y que se excluyeron razonablemente otras causas de NIA con un estudio amplio bacteriológico, serológico e inmunológico.

REFERENCIAS

1. MICHEL DM, NELLY CJ. Acute Interstitial Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 506-15.
2. TEN RM, TORRES VE, MILLINER DS. Acute Interstitial Nephritis: Immunologic and clinical aspects. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 921-30.
3. ROSSERT J. Drug Induced Acute Interstitial Nephritis. *Kid Inter* 2001; 60: 804-17.
4. BROE ME, ELSEVIERS MM. Analgesic Nephropathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 446-52.
5. PALLER MS. Drug induced Nephropathies. *Med Clin North Am* 1990; 74: 909-17.
6. GUO X, NZERUE CH. How to prevent, recognize and treat drug induced nephrotoxicity? *Cleveland Clin J Med* 2002; 69: 289-312.
7. HEGARTY J, PICTON M, AGARWALD G. Carbamazepine induced acute granulomatous interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2002; 57: 310-3.
8. SARRIS BM, WONG JG. Multisystem Hypersensitivity Reaction to Lamotrigine. *Neurology* 1999; 53.
9. FERVENZA FC, KANAKIRIYA S, KUNAU RT. Acute Granulomatous Interstitial Nephritis and Colitis in Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome Associated with Lamotrigine treatment. *Am J Kid Dis* 2000; 36: 1034-40.
10. VEYRAC G, MARCADE G, CHIFFOLEAU A. Characteristics of Hypersensitivity Syndrome to Lamotrigine: review of one case reported in the regional center of pharmacovigilance of Nantes. *Therapie* 2002; 57: 289-96.