

Procinéticos como causantes de nefritis intersticial granulomatosa

Ernesto J. Fernández Tagarro, Raquel de Gracia Núñez, Rafael J. Sánchez Villanueva, Carmen Riñón Aguilar y Rafael Selgas Gutiérrez

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

RESUMEN

Las nefritis intersticiales granulomatosas son entidades con escasa incidencia en la clínica habitual; suelen asociarse con cuadros infecciosos, como la tuberculosis, trastornos inmunológicos, como la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico o la crioglobulinemia y, más frecuentemente, con el uso de fármacos, sobre todo los antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones o los antiinflamatorios no esteroideos; no se ha descrito su asociación con el uso de agentes procinéticos. Presentamos el caso de una paciente de 64 años de edad que desarrolla este cuadro tras la toma de cinitaprida, un estimulador de la motilidad intestinal que ingería sin conocimiento de su médico.

PROKINETIC AGENTS AS A CAUSE OF GRANULOMATOUS INTERSTITIAL NEPHRITIS

Granulomatous interstitial nephritides are uncommon entities in routine clinical practice. These entities are usually associated with infectious diseases such as tuberculosis, or immune diseases, such as sarcoidosis, systemic lupus erythematosus or cryoglobulinemia. However, these diseases are most frequently associated with drug intake, especially antibiotics, proton pump inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. An association with prokinetic agents has not previously been reported. We report the case of a 64-year-old woman who developed acute renal failure with this histological pattern after taking the motility promoter cinitapride without her physician's knowledge.

INTRODUCCIÓN

La nefritis intestinal granulomatosa se ha asociado en algunos casos a la toxicidad inducida por diversos fármacos. Presentamos un caso de este tipo de afección renal que se asoció al tratamiento con cinitaprida.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 64 años de edad, que presenta como único antecedente familiar relevante el fallecimiento de su madre a causa de una hepatopatía no filiada, y como antecedentes personales una hipertensión grado I de 9 años de evolución en tratamiento con diuréticos, con buen control de las cifras tensionales, y una colecistectomía por colecistitis crónica inespecífica y colesterolosis hace 4 años. Asimismo, y coincidiendo con la colecistectomía, se encuentra una elevación de las transaminasas en una analítica de control; se le realizaron serologías, que resultaron negativas para los principales virus de la hepatitis (C y B, y virus de la inmunodeficiencia humana), lo que motivó la realización de una biopsia hepática, informada como «cirrosis hepática de tipo septal moderadamente evolucionada con claros signos de actividad». Desde entonces se le ha efectuado un seguimiento, por parte de su digestólogo de zona, y no se le ha pautado tratamiento específico.

Acude a consulta de nefrología remitida por su digestólogo al detectar en la analítica de control unas cifras de creatinina sérica de 2,5 mg/dl y una anemización significativa, normocítica y normocrómica, con cifras de Hb en torno a 9 g/dl; esto último había motivado la realización de una colonoscopia por parte de su digestólogo, sin hallazgos significativos. El resto de su analítica comprendía: 3.880 leucocitos/μl, plaquetas 96.000/μl, VSG 113, actividad de protrombina 85%, tiempo de cefalina 34,1 s (ratio, 1,07), FBN 398, FA 109 U/l, urato 6,1 mg/dl, PT 8,9 g/dl, LDH 345 U/l y calcio 10,4 mg/dl. En el proteinograma se determinó una fracción gamma del 26,9% (2,39 g/dl) con aspecto policlonal, que fue confirmado en inmunoelctroforesis en suero (aumento policlonal de IgG e IgM); su FR era de 50, los ANCA fueron negativos y los ANA positivos, con un título de 1/320, con patrón moteado, y las crioglobulinas y la proteinuria negativas. Se realizó una ecografía abdominal informada como «hepatomegalia a expensas de lóbulo izquierdo, esplenomegalia de 16 cm de eje mayor y aumentos de calibre de la vena esplénica (1,2 cm) y la vena porta (1,3 cm). Riñón derecho de 10,6 cm, riñón izquierdo de 10 cm, ambos con ecogenicidad normal y buena diferenciación corticomedular, sin signos de litiasis ni obstrucción».

Dada la presencia de aplasia de las 3 series, se decide la realización de una biopsia de médula ósea, aislándose un 3% de células plasmáticas de morfología normal, que expresan en su mayoría CD19⁺ y CD56⁺, con diagnóstico de gammaglobulina monoclonal de significado incierto. Simultáneamente, se observa una paulatina elevación del pico de IgG y de las cifras de creatinina sérica, que durante el último año ha ascendido hasta 3,3 mg/dl, lo que propició la realización de una biopsia renal, informada como «intensa nefritis intersticial con granulomas epiteloides con ocasionales células gigantes de Langhans». El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos frente a cadenas ligeras kappa y lambda demostró una policlonalidad de las células inflamatorias intersticiales. En la inmuno-

Correspondence: Dra. R. de Gracia Núñez.
 Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz.
 P.º de la Castellana. 261. 28046 Madrid. España.
 Correo electrónico: raqueldegracia@yahoo.es

Recibido el 7-3-2007; aceptado para su publicación el 2-7-2007.

fluorescencia se observan ligeros depósitos de anti-IgA, de distribución muy irregular, en relación con las áreas mesangiales, sin observarse depósitos significativos con el resto de los antisueros (IgG, IgM, C3, C1q, fibrinógeno y cadenas ligeras kappa y lambda). Con anti-C3 se observa una ligera positividad en relación con algunas membranas basales tubulares. Otras exploraciones complementarias fueron una tomografía computarizada toracoabdominal, informada como «ausencia de adenomegalias axilares o mediastínicas. Parénquima pulmonar normal, hígado heterogéneo con hipertrofia de segmentos II, III y IV. Esplenomegalia homogénea con aumento de calibre del eje esplenoportal sin circulación colateral. Ausencia de adenopatías retroperitoneales». Asimismo, se realizó un rastreo corporal con ^{67}GA , que resultó negativo, y una serie ósea sin alteraciones.

Posteriormente, en una nueva consulta se planteó de nuevo la necesidad de conocer cualquier detalle relativo a la historia clínica; en ella la paciente confirmó la ingesta de cinitaprida diaria para el alivio de sus molestias estomacales, medicación a la que no había dado relevancia en anteriores entrevistas. De inmediato, y ante la sospecha de una nefritis intersticial granulomatosa alérgica o secundaria a fármacos, se suspende su toma y se comienza tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg, lo que conllevo una paulatina mejoría de sus cifras de función renal: 4 meses después las cifras de creatinina sérica eran de 1,4 mg/dl.

DISCUSIÓN

Los hallazgos histológicos de la biopsia renal nos plantean el diagnóstico diferencial entre las 3 principales etiologías capaces de producir este tipo de lesiones: infecciosas, inmunológicas y secundarias a fármacos.

Varias veces se ha analizado la etiología de este patrón histológico en la literatura médica: en series de biopsias se describen prevalencias en torno al 25-28% para las asociadas a fármacos, un 9-25% para la sarcoidosis, porcentaje similar al encontrado para la granulomatosis de Wegener, y un 25% adjudicable a etiologías infecciosas^{1,2}. La ausencia de fiebre y lesiones pulmonares o en otras partes de su anatomía, evaluadas en el escáner y confirmadas por la negatividad a las principales serologías, hacían razonablemente descartable la opción infecciosa. La enfermedad de Wegener no era tampoco factible dada la negatividad de los c-ANCA y la falta de síntomas relacionados con las vías aéreas superiores. Tampoco se describían lesiones pulmonares ni había afectación vascular en la biopsia renal, que no cumplía sus criterios diagnósticos³. Se han descrito casos de afectación sarcoidótica sin lesiones pulmonares asociadas⁴, pero en ellas se describen poliadenopatías periféricas u otras afectaciones clínicas, como síndrome constitucional, edema, síntomas osteoarticulares o hipercalcemia en analítica sanguínea. Esto, combinado con estudios anteriores, en los cuales la asociación a fármacos se presenta sin el cuadro clásico de fiebre, exantema y eosinofilia, hizo pensar en la posible existencia de un factor farmacológico no detectado, confirmado con la buena respuesta clínica a la retirada del procinético y la terapéutica con corticoides.

La cinitaprida es una fármaco con efecto agonista sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT4 y antagonista sobre los dopaminérgicos 5-HT2 y D2; está indicada en el tratamiento de los trastornos funcionales de la motilidad del tubo digestivo y del reflujo gastroesofágico⁵, y no se han documentado efectos tóxicos sobre la función renal.

Se han descrito múltiples asociaciones de fármacos relacionadas con este patrón histológico⁶: inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol⁷, anticonvulsivantes como la lamotrigina o la carbamazepina⁸, diuréticos

como la hidroclorotiazida y el amiloride⁹, antibióticos o antisépticos como la nitrofurantoína¹⁰ o el levofloxacino¹¹, bifosfonatos¹² o la clásica asociación con los antiinflamatorios no esteroideos¹³; también se han publicado casos con asociaciones no tan comunes^{14,15}. La desaparición de las alteraciones renales en nuestra paciente tras la retirada del fármaco coincidiendo con la persistencia del pico monoclonal nos permite dudar de la relación causal entre la alteración hematológica y la nefropatía, y apoya el diagnóstico de nefritis intersticial granulomatosa secundaria a cinitaprida, no descrita previamente en la literatura médica.

En conclusión, varias familias de medicamentos pueden relacionarse como factores desencadenantes del infiltrado inflamatorio de macrófagos y células T, clásicamente descrito en este patrón histológico; los procinéticos se encuentran entre los fármacos que cabe descartar ante la exclusión de otras etiologías potencialmente mucho más prevalentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mignon F, Mery JP, Mougenot B, Ronco P, Roland J, Morel-Maroger L. Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1984;13:219-45.
2. Viero RM, Cavallo T. Granulomatous interstitial nephritis. *Hum Pathol.* 1995;26:1347-53.
3. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1995;33:1101-7.
4. Thumfart J, Müller D, Rudolph B, Zimmerling M, Querfeld U, Haffner D. Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis responding to infliximab therapy. *Am J Kidney Dis.* 2005;45;2: 411-4.
5. Kazúo J, López A, Itze C, Rodríguez M, Uscanga L, Granados J. Efficacy and tolerance of cinitapride in patients with gastroesophageal reflux, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Med Int Mex.* 2005;21:11-7.
6. Kleinknech D, Vanhille P, Druet P. Acute granulomatous interstitial nephritis of drug origin. *Presse Med.* 1988;17:201.
7. Montseny JJ, Meyrier A. Immunoalergic granulomatous nephritis following treatment with omeprazole. *Am J Nephrol.* 1998; 18:243-6.
8. Hegarty J, Picton M, Agarwal G, Pramanik A, Kalra PA. Carbamazepine-induced acute granulomatous interstitial nephritis. *Clin Nephrol.* 2002;57:310-3.
9. Enríquez R, Cabezuelo JB, González C, Lacueva J, Teruel A, Fernández J, et al. Granulomatous interstitial nephritis associated with hydrochlorothiazide/amiloride. *Am J Nephrol.* 1995;15: 270-3.
10. Korzets Z, Elis A, Bernheim J. Acute granulomatous nephritis due to nitrofurantoin. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9:713-5.
11. Ramalakshmi S, Bastacky S, Johnson JP. Levofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:7E.
12. Peña de la Vega L, Fervenza FC, Lager D, Habermann T, Leung N. Acute granulomatous interstitial nephritis secondary to bisphosphonate alendronate sodium. *Ren Fail.* 2005;27:485-9.
13. Schwarz A, Krause PH, Keller F, Offerman G, Mihatsch MJ. Granulomatous interstitial nephritis after non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol.* 1988;8:410-6.
14. Tomita N, Kanamori H, Fujita H, Maruta A, Naitoh A, Nakamura S, et al. Granulomatous tubulointerstitial nephritis induced by all-trans retinoic acid. *Anticancer Drugs.* 2001;12:677-80.
15. Binaut R, Bridoux F, Provost F, Daniel N, Fleury D, Mougenot B, et al. Granulomatous interstitial nephritis with acute renal insufficiency, a potential complication of intravesicular bcg therapy. *Nephrologie.* 1997;18:187-91.