

Nefrite intersticial granulomatosa

Sandra C. Rodrigues¹, Sofia L. Pedroso², Carlos B. Matos²,
Guilherme A. Rocha², António N. Cabrita²

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital Infante D. Pedro, Aveiro

²Serviço de Nefrologia, Hospital Geral de Santo António, Porto

RESUMO

A Nefrite Intersticial Aguda é uma importante causa de insuficiência renal. A expressão clínica é inespecífica e as etiologias são múltiplas. A histologia caracteriza-se pela combinação de um infiltrado intersticial intenso sem alterações significativas nos glomérulos e vasos. Os granulomas são raros e podem estar associados a sarcoidose, tuberculose, granulomatose de Wegener e fármacos. Contudo os granulomas podem ocorrer em qualquer outra forma de nefrite intersticial aguda.

Apresentamos o caso de uma doente idosa, polimedicada, internada por insuficiência renal grave. A biópsia renal revelou uma nefrite intersticial granulomatosa. Foi medicada com prednisolona e posteriormente com ciclofosfamida, com evolução clínica favorável.

A Nefrite Intersticial Aguda não deve ser esquecida, dado ser uma causa potencialmente reversível de insuficiência renal, que pode requerer terapêutica dirigida.

Palavras-chave: Granulomas; Insuficiência renal aguda; Nefrite intersticial.

SUMMARY

GRANULOMATOUS INTERSTITIAL NEPHRITIS

Acute interstitial nephritis is an important cause of renal failure. The clinical expression is non-specific and etiologies are multiple. The characteristic histological features are the combination of severe interstitial inflammation, in the absence of glomerular or vascular disease. Granuloma formation are rare and can be associated with sarcoidosis, tuberculosis, Wegener's granulomatosis and drugs. However granulomas can occur in any form of acute interstitial nephritis.

Received for publication: 24/01/2006

Accepted in revised form: 31/07/2006

We present a case of an elderly woman, polymedicated, with severe renal failure. The renal biopsy showed granulomatous interstitial nephritis. She initiated treatment with prednisone and later cyclophosphamide, with clinical improvement.

Acute interstitial nephritis should not be forgotten, because is a potentially reversible renal failure, that may need specific therapy.

Key Words: Acute renal failure; Granulomas; Interstitial nephritis.

INTRODUÇÃO

A Nefrite Intersticial Aguda (NIA) é uma importante causa de insuficiência renal, com etiologia múltipla, sendo frequentemente desencadeada por fármacos, infecções e doenças auto-imunes. Os fármacos são a causa mais frequentemente reconhecida, com uma lista que não pára de crescer¹⁻⁴. É uma entidade morfológica, que se caracteriza pela presença na biópsia renal de um infiltrado intersticial, composto por linfócitos, plasmócitos, macrófagos e eosinófilos. Foi descrito pela primeira vez por Councilman em 1898 quando examinava rins de doentes que morreram de difteria ou escarlatina^{4,5}. Apesar da NIA ser frequente, a forma granulomatosa é rara⁶.

Apresentamos uma doente com insuficiência renal grave cuja biópsia renal revelou nefrite intersticial granulomatosa. Teve evolução favorável sob terapêutica com corticoides e ciclofosfamida.

CASO CLÍNICO

Mulher de 73 anos, raça caucasiana, apresentava astenia, anorexia, náuseas, vômitos matinais, sonolência e emagrecimento de dez

quilogramas, com três meses de evolução. Consultou diversos médicos e foi medicada com paroxetina e amisulpride que tomou esporadicamente. Efetuou ressonância magnética nuclear cerebral que demonstrou leucoencefalopatia isquémica e estudo analítico (creatinina sérica de 7.5 mg/dl e ureia de 280 mg/dl) tendo sido enviada ao serviço de urgência.

Aos 15 anos teve internamento prolongado por patologia da anca esquerda. Aos 64 anos foi operada à anca esquerda com colocação de prótese e aos 65 anos prótese do joelho direito. Por apresentar artrose do joelho esquerdo sintomática tomava anti-inflamatórios não esteróides, nomeadamente ibuprofeno e nimesulide. Desde os sessenta anos apresentava hipertensão arterial, controlada com losartam e hidroclorotiazida.

Negava febre, nictúria, disúria, polaquiúria, hematúria macroscópica, incontinência urinária, diarreia, dispneia, angor, xeroftalmia, queratoconjuntivite, artrite e rash cutâneo.

Não eram conhecidos antecedentes de tuberculose, infecções do tracto urinário, hepatite, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide, crioglobulinemia, vasculites ou uveítes. Negava consumo de outros fármacos nomeadamente alopurinol ou antibióticos e alergias ou viagens recentes.

Ao exame físico apresentava hipertensão arterial (160/85 mmHg), apirexia e ausência de sinais de hipervolemia ou desidratação. Parótidas de consistência e dimensões normais. Escleróticas anictéricas, mucosas coradas e hidratadas. Fundo do olho normal. Ausência de alterações cutâneas. Mamas simétricas, sem nódulos à palpação. Ausência de adenopatias palpáveis. Auscultação cardíaca sem sopros. Auscultação pulmonar com sons respiratórios simétricos, sem ruídos adventícios. Abdómen globoso, sem defesa à palpação superficial e profunda. Cica-

triz queleide no joelho direito e na anca esquerda. Pulsos periféricos simétricos.

À data de admissão apresentava anemia normocítica, normocrómica (hemoglobina 10.4 g/dl), leucócitos 8730/mm³ com fórmula normal (sem eosinofilia). Estudo de coagulação normal. Creatinina: 7 mg/dl e ureia: 230 mg/dl, sódio: 126 mmol/l, potássio: 5.3 mmol/l, cálcio: 2.26 mmol/l, fósforo 2.5: mmol/l e ácido úrico: 8.3 mg/dl. Enzimas hepáticas, cinética do ferro, paratormona e lipídios normais. Proteína C reactiva: 4.45 mg/dl e velocidade de sedimentação 85 mm na 1.^a hora. Estudo imunológico revelou IgA 608 mg/dl, IgG 1750 mg/dl e IgM 365 mg/dl (ligeiramente aumentadas com carácter policlonal), com relação K/λ e complemento normais. Os auto-anticorpos ANAs, ANCA, anti-MBG apresentaram-se negativos, assim como os marcadores para os vírus da hepatite B e C e VIH. Enzima conversora da angiotensina sérica (ECA) 102 UI/l (N <40). Sedimento urinário normal. Proteinúria de 24 horas 1.19 g/dia. A pesquisa de eosinófilos na urina foi negativa assim como o exame microbiológico, incluindo micobactérias.

Os rins apresentaram morfologia e dimensões normais na ecografia. O electrocardiograma e a radiografia do tórax não mostraram alterações. Tomografia axial computadorizada torácica sem adenopatias ou outras alterações com significado patológico.

As provas funcionais respiratórias apresentaram ligeira diminuição da capacidade de difusão alvéolo-capilar.

Efectuou biópsia renal, fragmento com 10 mm, com 4 glomérulos sem alterações significativas. No interstício apresentava infiltrado inflamatório de células mononucleares, linfócitos e monócitos, sem fibrose significativa. Apresentava múltiplos granulomas tuberculoides no interstício constituídos por macrófagos epitelioides e linfócitos, com destruição de tu-

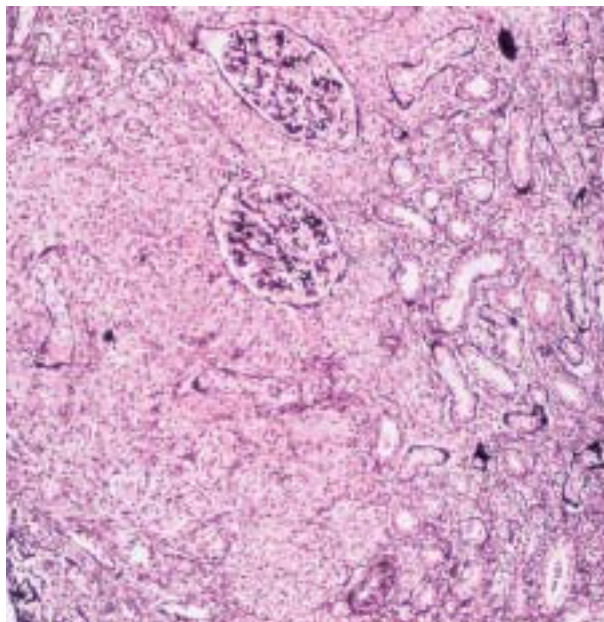


Figura 1: Biópsia renal. Impregnação pela prata. X100. Observa-se abundante infiltrado inflamatório com formação de 2 granulomas tuberculoides confluentes. Interstício sem fibrose significativa.

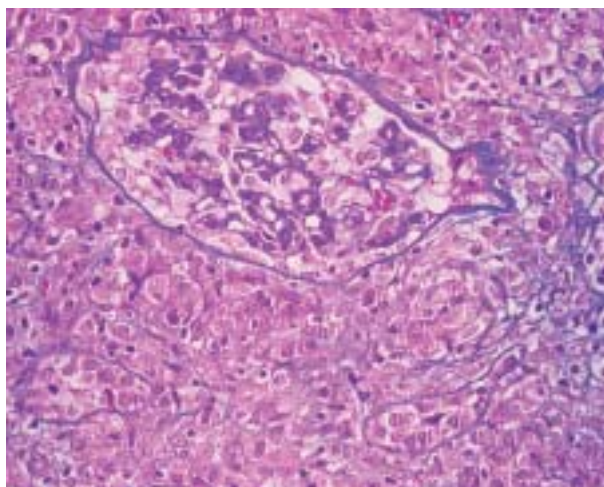


Figura 2: Biópsia renal. Tricromico de Masson. X400. Observa-se um granuloma sem caseificação com células epitelioides e linfócitos. Glomérulo sem alterações significativas.

bulos mas sem necrose de caseificação (Figuras 1 e 2). A pesquisa de fungos e bacilos álcool ácidos resistentes foi negativa. Na imunofluorescência não apresentava depósitos de IgA, IgG, IgM C3 e C4.

No início do internamento suspendeu toda a terapêutica prévia mantendo tratamento conservador da insuficiência renal sem necessidade de diálise. Perante o diagnóstico de nefrite intersticial granulomatosa e exclusão de tuberculose, iniciou tratamento com prednisolona (1 mg/kg/dia). Às 3 semanas mantinha insuficiência renal grave com creatinina 4.4 mg/dl e ureia 220 mg/dl, pelo que foi associada ciclofosfamida (100 mg/dia) que manteve durante 3 meses, seguida de manutenção com azatioprina (50 mg/dia) durante um ano. Após 3.5 anos de seguimento encontra-se assintomática, com creatinina 1.2 mg/dl e ureia 74 mg/dl, sem alterações do sedimento urinário.

DISCUSSÃO

A nefrite intersticial aguda (NIA) é uma importante causa de insuficiência renal, embora rara. Deve-se suspeitar desta entidade perante uma história clínica sugestiva ou em qualquer caso de insuficiência renal de etiologia não esclarecida. A análise de urina mostra, em 75% dos casos, eritrocitúria, leucocitúria, cilindros leucocitários (a urina deve ser estéril para poder ser valorizada). A proteinúria é geralmente inferior a 1g/dia, excepto na NIA associada a doença glomerular e em 80% das NIA associadas a anti-inflamatórios não esteroides. A eosinofilia e eosinofilia são sugestivas de NIA, podendo encontrar-se em outras patologia, nomeadamente na prostatite, doença ateroembólica e glomerulonefrite crescêntica. Os estudos de imagem mostram habitualmente rins de dimensões normais ou

aumentadas, podendo apresentar aumento da ecogenecidade¹⁻³.

Na histologia, caracteristicamente observa-se um infiltrado inflamatório intersticial, constituído por plasmócitos, linfócitos, macrófagos e eosinófilos, poupando os glomérulos e os vasos^{1,3}.

A NIA é mais frequentemente induzida por fármacos, sendo causas adicionais as infecções, os distúrbios auto-imunes, doenças glomerulares e idiopáticas.¹ A lista de fármacos é extensa, sendo os mais implicados os anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos, diuréticos, anticonvulsivantes, alopurinol, ranitidina, omeprazol e indinavir^{1,3,5}. A NIA secundária a fármacos constitui uma reacção idiosincrática, podendo surgir imediatamente após as primeiras tomas ou após vários meses. Classicamente os doentes apresentam-se com sinais e sintomas de insuficiência renal aguda associados a reacções de tipo alérgico como rash, febre e eosinofilia. Contudo a tríade ocorre em apenas 10% dos casos^{1,5,7}. Testes cutâneos para os fármacos suspeitos seriam úteis para o diagnóstico. Contudo a falta de standardização e de reagentes disponíveis impede a sua utilização generalizada⁸. O prognóstico na nefrite intersticial aguda não está bem definido. Depende da extensão dos infiltrados, da quantidade dos granulomas, extensão da fibrose, ingestão dos fármacos superior a um mês, persistência da insuficiência renal aguda após três semanas de corticóides^{1,3-5,9}.

A NIA pode ser mediada por infecções no rim (pielonefrite aguda) ou infecções sistémicas (streptococos beta-hemolítico, brucela, stafilococos, legionella, micoplasma, treponema pálido, rickettsias) e infecções víricas (vírus Epstein-Barr, vírus de imunodeficiência humana, hantavírus e citomegalovírus). Algumas doenças víricas podem produzir reacções sistémicas

granulomatosas, embora a descrição de granulomas nos rins tem sido rara^{1,3,4}.

Na sarcoidose a maioria dos doentes apresenta febre, perda de peso, emagrecimento e adenopatias, geralmente com envolvimento pulmonar e menos frequentemente doutros órgãos nomeadamente a pele, olhos e SNC. Têm sido descritos casos de envolvimento renal sem envolvimento do pulmão^{2,6,10,11}.

Na síndrome de Sjögren há envolvimento das glândulas lacrimais e salivares, acompanhando-se do complexo de SICA e vários outros órgãos podem ser atingidos, nomeadamente o pulmão, a pele, o tubo digestivo, o sistema nervoso, músculo-esquelético e rim. Associa-se à presença de título aumentado de auto-anticorpos Ro/SSA ou La/SSB e nefrite tubulo-intersticial, com infiltrado celular que pode ser denso para linfócitos, monócitos e alguns plasmócitos, fibrose intersticial e atrofia tubular. A ausência de manifestações SICA e o estudo imunológico normal torna o diagnóstico improvável nesta doente^{3,12,13}.

O lúpus eritematoso sistémico é uma doença auto-imune por imunocomplexos com envolvimento vascular, glomerular e tubulo-intersticial. A classificação tem subjacente a alterações glomerulares. A gravidade das lesões tubulo-intersticiais é paralela às lesões glomerulares. O infiltrado intersticial é predominantemente por linfócitos T. A granulomatose de Wegener associa-se a glomerulonefrite crescêntica ou necrosante. No estudo imunológico, os ANCA são positivos, acompanhando-se geralmente de envolvimento pulmonar e das vias aéreas superiores³.

Em doentes com crioglobulinemia a insuficiência renal aguda acompanham-se de infiltrado intersticial significativo, paralelo às alterações glomerulares. Uveíte pode ocorrer em múltiplas doenças sistémicas, estando raramente associada a nefrite intersticial aguda, síndrome TINU

(nefrite intersticial e uveíte). Invasão maciça do rim por células malignas pode ocorrer em doenças linfoproliferativas e em discrasias de células plasmocitárias³.

A presença de granulomas na biópsia renal é pouco frequente. Mignon, em 1984, encontrou granulomas em 32 casos que correspondiam a 0.9% das biópsias efectuadas; 31% estavam associadas a fármacos, 25 % a granulomatose de Wegener e 9% a sarcoidose e tuberculose.¹⁴ Viero e Cavallo (1995) descreveram 12 casos que correspondiam a 6 % das biópsias, 25% estavam associadas a fármacos, 25 % a infecções, 25 % a sarcoidose e 8 % a granulomatose de Wegener.¹⁵ Em 2006 Bijol et al. publicaram uma série de 46 casos correspondendo a 0.6% de 9779 biópsias. NIA granulomatosa estava associada a fármacos em 44.5%, a sarcoidose em 28.9% e a granulomatose de Wegener em 5.2 %. Setenta e cinco por cento dos casos estavam associados a fármacos ou a sarcoidose. Em 10% dos casos não foram encontradas causas e em 14 casos (30%) foram encontradas outras doenças renais concomitantemente, na maioria doenças glomerulares.⁶ Causas raras descritas de NIA granulomatosa incluem doenças auto-imunes, doença de corpo estranho para paraproteínas, cristais e partículas inertes, TINU síndrome e pielonefrite xantogranulomatosa⁶.

Os granulomas da sarcoidose e associados a fármacos tipicamente não apresentam necrose. A NIA associada a fármacos tende a ter uma distribuição difusa, com muitos eosinófilos e neutrófilos e granulomas mal definidos. Na sarcoidose, os granulomas são geralmente bem definidos, sem o componente inflamatório agudo. Sarcoidose avançada está associada a fibrose marcada. A presença de eosinófilos na biópsia não é um marcador de NIA associada a fármacos, podendo mesmo estar ausente e existir noutras etiologias. As infecções por bactérias,

micobactérias, fungos ou parasitas acompanham-se habitualmente de necrose extensa⁶.

No presente caso clínico pode excluir-se a etiologia infecciosa, pela história, biópsia, exames bacteriológicos estéreis e pela evolução clínica. O lúpus e a granulomatose de Wegener podem excluir-se pela ausência de envolvimento sistémico, negatividade dos ANAs e ANCAs, complemento normal, e a biópsia renal sem envolvimento glomerular. A ausência de síndrome de SICA e a normalidade do estudo imunológico tornam improvável a síndrome de Sjögren.

Nesta doente a principal dúvida diagnóstica está entre NIA granulomatosa por fármacos ou sarcoidose limitada ao rim. Existem muitos casos descritos de NIA induzida por AINEs e diuréticos que a doente tomava regularmente. As séries mais recentes descrevem que a apresentação com febre surge em 27.3% dos casos, com rash cutâneo em 14.8% e eosinofilia em 23.3%. A tríade clássica de febre, artralguas e rash surge em 10% dos casos.⁵ A NIA granulomatosa geralmente não é causada por sarcoidose. Numa revisão de 1010 biópsias renais, Schwarz et al. encontraram 6 casos de NIA granulomatosa dos quais todas causadas por fármacos. O mesmo grupo num estudo anterior de 76 casos de NIA granulomatosa observaram que a relação causal provável com fármacos ou drogas podia ser estabelecida na maioria dos casos, concluindo que este diagnóstico histológico deveria sugerir uma causa mediada por fármacos ou drogas até prova em contrário. A procura de outras causas pode atrasar adversamente o diagnóstico e tratamento^{16,17}. A biópsia renal ao apresentar envolvimento difuso com granulomas mal definidos é muito sugestivo de NIA granulomatosa por fármacos. A doente suspendeu todos os fármacos, nomeadamente os mais frequentemente implicados neste tipo de patologia: ibuprofeno e

hidroclorotiazida. Os anti-depressivos utilizados também foram suspensos apesar de não serem habitualmente implicados na génese de NIA. Em doentes polimedicados, perante uma complicação, torna-se difícil identificar o agente causal. Como a doente apresentava proteinúria ligeira e a NIA associada a anti-inflamatórios não esteroides acompanha-se em 80% dos casos de síndrome nefrótica, podemos admitir a hidroclorotiazida com agente mais provável¹⁸.

Admitindo que a NIA pode representar uma resposta imunológica induzida por fármacos, a suspensão dos fármacos potencialmente implicados é consensual. Tem sido tentador a utilização de imunomoduladores no seu tratamento. O uso de corticosteroides na ausência de resposta precoce à suspensão de fármacos é prática corrente. Não existem estudos prospectivos e controlados. Um estudo retrospectivo recente não encontrou benefício no tratamento com corticosteroides em doentes com NIA⁷. Contudo algumas pequenas séries sugerem que o uso de corticosteroides pode melhorar o prognóstico destes doentes⁵.

Baker e Pusey advogam o uso precoce de um pequeno curso de corticosteroides. Nos doentes resistentes aos corticosteroides, quer a ciclofosfamida ou a ciclosporina têm sido sugeridos, mas sem evidência clara que favoreça o seu uso⁵.

A doente apresentava critérios de mau prognóstico: exposição crónica a fármacos, múltiplos granulomas extensos e manutenção de insuficiência renal grave após três semanas de corticoterapia, pelo que os autores consideraram a possibilidade do uso de ciclofosfamida. A doente apresentou boa tolerância à terapêutica instituída, sendo convertida a azatioprina como tratamento de manutenção aos 3 meses que manteve durante 1 ano. A evolução foi favorável, e após 3.5 anos apresenta-se assintomática e com creatinina 1.2 mg/dl.

CONCLUSÃO

É importante reconhecer a NIA como uma causa comum de insuficiência renal aguda cuja apresentação clínica pode ser inespecífica.

O tratamento da nefrite intersticial consiste na remoção do agente causal e, na ausência de melhoria, poderá ser instituída terapia com prednisolona e outros imunossuppressores, embora o grau de evidência seja fraco.

Apresentamos uma doente com insuficiência renal grave, por nefrite intersticial aguda granulomatosa associada a fármacos que apresentou boa resposta à terapêutica com ciclofosfamida e prednisolona oral.

Correspondence to:

Dr Sandra C. Rodrigues
Serviço de Medicina Interna
Hospital Infante D. Pedro
3830 Aveiro. Portugal.
(sandramcrodrigues@sapo.pt)

Referências

1. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 506-515.
2. Rastegar A, Kashgarian M. The clinical spectrum of tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1998;54:313-327.
3. Rossert JA, Ficher EA. Acute interstitial nephritis. In: Johnson, RJ and Feehally, J. 2nd ed. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby, 2003:769-777.
4. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003; 67:2527-2534.
5. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:8-11.
6. Bijol V, Menez GP, Nosé V, Rennke HG. Granulomatous interstitial nephritis: a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol* 2006;14:57-63.
7. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: Clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-2783.
8. Murray KM, Keane WR. Review of drug induced acute interstitial nephritis. *Pharmacotherapy* 1992;12:462-467.
9. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-817.
10. Robson MG, Banerjee D, Hopster D, Cairns HS. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:280-284.
11. Göbel U, Kettritz R, Schneider W, Luft FC. The protean face of renal sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:616-623.
12. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2328-2336.
13. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1275-1284.
14. Mignon F, Méry JP, Mougnot B, Ronco P, Roland J, Morel-Maroger L. Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol* 1984;13:219-245.
15. Viero RM, Cavallo T. Granulomatous interstitial nephritis. *Hum Pathol* 1995;26:1347-1353.
16. Schwartz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: Risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000;54:179-190.
17. Schwartz A, Krause PH, Keller F, Offermann G, Mihatsch MJ. Granulomatous interstitial nephritis after non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol* 1988;8:410-416.
18. Magil AB. Drug-induced acute interstitial nephritis with granulomas. *Hum Pathol* 1983;14: 36-41.

