

Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes y nefritis túbulointersticial aguda granulomatosa tras tratamiento con fenitoína

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome and acute granulomatous tubulointerstitial nephritis after treatment with phenytoin

Raymed Antonio Bacallao Méndez,^I

Laura López Marín,^I

Dennys Yanet Pérez Martínez^{II}

^I Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Docente Clínico-Quirúrgico "Julio Trigo López". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes secundario al uso de fenitoína puede presentarse con manifestaciones dermatológicas severas como la necrosis tóxica epidérmica. Como parte de la afectación sistémica de este síndrome puede aparecer nefritis túbulointersticial, aunque solo de forma excepcional es de tipo granulomatosa.

Objetivo: Demostrar la coexistencia de síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, con necrosis tóxica epidérmica y nefritis túbulointersticial aguda granulomatosa.

Presentación del caso: paciente masculino de 60 años, con antecedentes de cuadro convulsivo secundario a hemorragia subaracnoidea por aneurisma cerebral, tratado de forma quirúrgica, al que se le impuso tratamiento con fenitoína y luego de 10 semanas con la terapéutica apareció un cuadro febril acompañado de eritema cutáneo que evolucionó a una necrosis epidérmica. Además, aparecieron adenopatías, íctero y deterioro agudo de la función renal, por lo que se suspende el anticonvulsivante y se coloca tratamiento esteroideo, sin alcanzarse respuesta luego de ocho semanas, por lo que se practica una biopsia renal y se encuentra una nefritis intersticial aguda granulomatosa, que con la continuidad del tratamiento esteroideo permitió la recuperación de la función renal y la desaparición del resto de las manifestaciones.

Conclusiones: A través del caso presentado se demuestra la coexistencia de síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, con necrosis tóxica epidérmica y nefritis túbulointersticial aguda granulomatosa.

Palabras clave: nefritis intersticial; erupciones por medicamentos; fenitoína; eosinofilia; pruebas de función renal; hemodiálisis; lesión renal aguda.

ABSTRACT

Introduction: anticonvulsant hypersensitivity syndrome due to phenytoin use sometime presents with severe dermatologic symptoms as toxic epidermal necrolysis. As part of internal organ involvement acute tubulointerstitial nephritis is seen, although it is just exceptionally of granulomatous type.

Objective: to demonstrate the coexistence of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with toxic epidermal necrolysis and acute granulomatous tubulointerstitial nephritis.

Case report: a 60 years' male patient with a history of seizures due to subarachnoid hemorrhage caused by a cerebral aneurysm, surgically treated, received treatment with phenytoin and after 10 weeks of treatment developed fever and cutaneous erythema, that evolved to epidermal necrolysis. Beside, the patient presented with lymphadenopathies, jaundice and acute renal dysfunction. These clinical findings caused the interruption of phenytoin treatment and a steroid treatment was initiated, but after eight weeks of treatment there was not response, and a renal biopsy was performed where was found an acute granulomatous tubulointerstitial nephritis. With the continuity of steroid treatment there was a recovery of renal function and a disappearance of rest of symptoms.

Conclusions: throughout the reported case it was demonstrated the coexistence of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with toxic epidermal necrolysis and acute granulomatous tubulointerstitial nephritis.

Key words: interstitial nephritis; drug eruptions; phenytoin; eosinophilia; kidney function tests; hemodialysis; acute kidney Injury.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes (SHA) es un tipo específico de síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, conocido por el acrónimo DRESS, por las siglas en inglés de *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, el cual se presenta con una frecuencia variable en las diferentes series, y en el caso que se expone es secundario al uso de fenitoína, que es uno de los fármacos en que primero se describió.¹ Por su parte, la nefritis túbulointersticial granulomatosa (NTIG) es un diagnóstico histológico raro que se presenta entre el 0,5 % y el 0,9 % de las biopsias de riñones propios, el cual puede presentarse de forma secundaria al uso de medicamentos, entre ellos la fenitoína.² La novedad del caso que se presenta viene dada por ser la primera descripción de un SHA con necrosis tóxica epidérmica en conjunción con una NTIG.

El objetivo de este estudio es demostrar la coexistencia de síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, con necrosis tóxica epidérmica y nefritis túbulointersticial granulomatosa.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 60 años, de piel negra, con antecedentes de cefalea, el cual dos meses antes del ingreso presentó un cuadro convulsivo y se le diagnosticó una hemorragia subaracnoidea secundaria a la ruptura de un aneurisma cerebral, por lo que fue operado y se le puso además tratamiento con fenitoína. Luego de 10 semanas con el tratamiento comenzó con un cuadro febril acompañado de lesiones eritemato-papulosas en el tronco y el cuello que luego se extendieron por todo el cuerpo, además de poliartralgia, mialgias y toma del estado general. De inicio el cuadro se interpretó como un dengue, pero las lesiones cutáneas evolucionaron a una eritrodermia con necrosis epidérmica y descamación que involucró más del 70 % de la superficie corporal, con toma conjuntival. A ello se sumó la presencia de adenopatías axilares, inguinales y cervicales, íctero ligero con elevación de las enzimas hepáticas y deterioro funcional renal. Con estos elementos se hizo el diagnóstico de síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, se suspendió la fenitoína y se colocó tratamiento con prednisona a razón de 1 mg/kg/día, pero empeoró la función renal con necesidad de hemodiálisis y se decide la realización de una biopsia renal percutánea.

Al examen físico además de las lesiones antes descritas destacaba la presencia de una ligera hepatomegalia y una hemiparesia izquierda (secuela de la intervención quirúrgica).

Peso-68 kg, Talla- 170 cm.

Complementarios:

Hematocrito- 0.34 vol %, Leucograma: Leucocitos- $11.7 \times 10^9/l$, Neutrófilos- 0.66, Linfocitos- 0.27, Eosinófilos- 0.07. Plaquetas- $215 \times 10^9/l$

Conteo total de eosinófilos: $525 \times 10^9/l$ (Valor Normal [VN]): $150-350 \times 10^9/l$)

Hemoquímica: Creatinina- $677 \mu\text{mol/l}$, Urea- 30 mmol/l , Ácido Úrico- $631 \mu\text{mol/l}$, Transaminasa Glutámico-Pirúvica (TGP)- 135 U/l , Transaminasa Glutámico-Oxalacética (TGO)- 112 U/l , Gammaglutamil transpeptidasa (GGT)- 48 U/l , Fosfatasa alcalina- 142 U/l , Proteínas totales- 47.9 g/l , Albúmina- 20.4 g/l , Bilirrubina total- $41 \mu\text{mol/l}$, Bilirrubina directa- $31 \mu\text{mol/l}$.

Componentes del complemento e inmunoglobulinas: C3- 0.386 mg/l (VN- $0.75-1.35$), C4- 0.27 g/l ($0.09-0.36$), IgA- 1.42 mg/l ($0.6-3.6$), IgG- 15.1 mg/l ($6.8-14.4$), IgM- 1.05 mg/l ($0.4-2.5$), Proteína C Reactiva (PCR)- 7.6 mg/l .

Estudios virales: Antígeno de superficie de la Hepatitis B (AgSHepB) (-), Anticuerpo contra virus de la Hepatitis C (-), VIH (-).

Orina:

Cituria: Proteínas- ligeras trazas, Leucocitos- 440 000/ml, Hematíes- 190 000/ml, Cilindros- 2500/ml (granulosos). Minicutivo: Negativo.

Biopsia renal: Fragmento representativo compuesto por 15 glomérulos, uno de ellos esclerosado. El resto sin alteraciones histopatológicas. Infiltrado inflamatorio intersticial difuso de eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas. Lesiones granulomatosas intersticiales sin necrosis. Presencia de edema intersticial. Atrofia tubular con dilatación quística de túbulos con material proteináceo en su interior. Vasos sanguíneos extraglomerulares con engrosamiento de la pared y proliferación fibrointimal (Fig.). Además, se hizo tinciones de Ziel Nielsen y Plata Metenamina, ambas negativas, para tuberculosis y hongos, de forma respectiva.

Inmunofluorescencia directa: Ausencia de depósitos de IgA, IgG, IgM, C3, C1q, fibrinógeno, cadenas ligeras kappa y lambda.

Conclusión: Nefritis intersticial aguda granulomatosa y nefroangioesclerosis benigna.

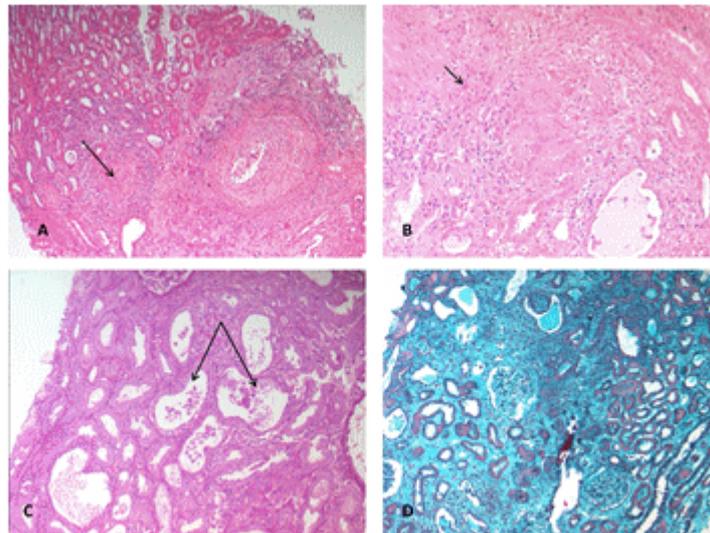


Fig. Panel A: Nefritis intersticial con granuloma (flecha) además de hiperplasia fibrointimal en arteriola, H-E X 200. Panel B: Granuloma con células gigantes, corona de linfocitos y células epiteloides. Infiltrado inflamatorio intersticial de linfocitos y eosinófilos (flecha), PAS X 200. Panel C: Túbulos dilatados con necrosis (flechas), H-E X 400. Panel D. Fibrosis intersticial difusa, TM X 200.

Evolución después de la biopsia renal

Luego de establecerse el diagnóstico de nefritis intersticial granulomatosa en el curso de un síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes se mantuvo el tratamiento esteroideo a razón de 1 mg/kg/día, y dos semanas después se pudo suspender el tratamiento dialítico y el paciente de forma evolutiva (12 semanas después del inicio del tratamiento) alcanzó cifras de creatinina sérica de 88 $\mu\text{mol/l}$ y desaparecieron el resto de los síntomas.

DISCUSIÓN

El SHA es una reacción idiosincrática a medicamentos, que puede ser grave, asociado al uso de anticonvulsivantes aromáticos tales como la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína y la lamotrigina.¹ Su fisiopatología no se conoce con exactitud, aunque se han invocado tres factores: la deficiencia o anomalía de la enzima epóxido hidroxilasa que metaboliza los metabolitos aromáticos de los anticonvulsivantes, la activación de herpes virus y la predisposición genética (alelos HLA, HLA-B*57:01, HLA-B*15:02 y HLA-A*31:01).³

Las manifestaciones clínicas más notorias son fiebre, rash cutáneo, adenopatías, toma de uno o varios órganos internos y anomalías hematológicas como linfocitosis atípica y eosinofilia.⁴ Ello se corresponde con los hallazgos del paciente estudiado. El SHA se presenta de forma usual entre una y ocho semanas luego de la administración del medicamento, en este caso se presentó luego de 10 semanas, pero ello ha sido reportado con anterioridad.^{1,5} Su incidencia es de 1/1000 a 1/10000 expuestos, con una tasa de mortalidad del 10 al 20 %.⁶

Las lesiones cutáneas se presentan en el 90% de los pacientes afectados y entre estas se encuentran: edema facial, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, lesiones morbiliformes, eritrodermia, y lesiones orales.^{3,4} La necrosis tóxica que presentó el caso estudiado queda incluida dentro de las formas más graves de toma cutánea. El órgano interno que de modo más común se interesa es el hígado, en forma de hepatitis, evidenciado en este paciente por la presencia de íctero, hepatomegalia y elevaciones de las cifras de transaminasas y bilirrubina. A ello se suman la nefritis, la neumonitis y la pancreatitis que se presentan con una frecuencia variable en las distintas series.⁷

La confirmación diagnóstica del SHA puede hacerse difícil debido a la variedad de hallazgos clínicos y anomalías en los exámenes de laboratorio, además de no existir unanimidad en los criterios diagnósticos. Los criterios diagnósticos más utilizados para el síndrome de DRESS son los de Bocquet,⁸ los del registro europeo de reacciones adversas cutáneas severas (RegiSCAR, por las siglas en inglés de *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*) y los del comité japonés de investigación de reacciones adversas cutáneas severas (J-SCAR, por las siglas en inglés de *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction*)⁵ (tabla).

Se puede comprobar que el caso presentado cumple los criterios de cada uno de los grupos antes citados, aunque no se estudió la reactividad para HHV-6. El resultado de los estudios histológicos de biopsias tomadas de las vísceras comprometidas suele ser inespecífico, pero la acumulación de eosinófilos resulta bastante distintiva, tal como se evidencia por la infiltración intersticial renal de eosinófilos en el caso que se reporta.

La NTIG se presenta en asociación a uso de medicamentos, infecciones, sarcoidosis, depósitos de cristales, paraproteinemia y granulomatosis con poliangeítis (enfermedad de Wegener). Los medicamentos que de forma más común están implicados incluyen los antibióticos, los anticonvulsivantes, los antiinflamatorios no esteroideos, el alopurinol y los diuréticos. Dentro de las causas infecciosas destacan las micobacterias, sobre todo el *Mycobacterium tuberculosis* y los hongos.^{9,10}

Tabla. Criterios diagnósticos del síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Bocquet*	RegiSCAR**	J-SCAR***
Erupción cutánea medicamentosa	Rash cutáneo agudo	Rash máculo-papular que se desarrolla luego de 3 semanas del inicio de la administración del medicamento
Anormalidades hematológicas Eosinófilos $\geq 1.5 \times 10^9/l$ Presencia de linfocitos atípicos	Sospecha de reacción a medicamento Hospitalización Fiebre $\geq 38^\circ C$	Síntomas clínicos prolongados luego del cese de la administración del medicamento causal
Participación sistémica Adenopatías: nódulos linfáticos ≥ 2 cm de diámetro. Hepatitis con transaminasas hepáticas ≥ 2 veces lo normal Nefritis intersticial Neumonitis intersticial Carditis	Adenopatías que involucran más de dos sitios Toma de ≥ 1 órgano interno	Fiebre $\geq 38^\circ C$
	Anormalidades del conteo sanguíneo Conteo de linfocitos por encima o por debajo de los límites de la normalidad Eosinófilos por encima de los límites del laboratorio Conteo de plaquetas por debajo del límite de la normalidad	Anormalidades hepáticas (TGP > 100 U/l) o toma de otro órgano
		Anormalidades leucocitarias Leucocitosis ($> 11 \times 10^9/l$) Linfocitos atípicos ($> 5\%$) Eosinofilia ($> 1.5 \times 10^9/l$)
		Linfadenopatía
		Reactivación de herpes virus humano-6 (HHV-6)

Nota:

*- Se requiere que se cumplan los tres criterios para el diagnóstico.

** - Se requieren tres de los cuatro criterios para el diagnóstico.

***- Se hace el diagnóstico de la forma típica si se cumplen los siete criterios y la forma atípica si al menos se cumplen cinco.

La NTIG no presenta predilección por ninguno de los sexos y se presenta a cualquier edad, aunque la media de edad en la mayoría de las series se encuentra entre la quinta y sexta década de la vida.¹¹ De manera habitual se presentan con disfunción renal severa y resulta frecuente la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal, además resulta común la presencia de eosinofilia, así como proteinuria ligera, leucocituria y hematuria microscópica (puede ser dismórfica).^{10,11} Estos elementos coinciden con las manifestaciones clínicas y de laboratorio del paciente. La tensión arterial suele ser normal.¹²

Se ha encontrado que los hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos guardan cierta relación con la causa subyacente. Así, un tercio de los pacientes con NTIG inducida por medicamentos presentan signos de hipersensibilidad como fiebre, artralgia y eosinofilia.¹² Por su parte, los pacientes con NTIG inducida por antiinflamatorios no esteroideos suelen presentar proteinuria, con frecuencia de rango nefrótico, y ausencia de eosinofilia, o en caso de presentarse, solo suele ser ligera.¹³

En la biopsia renal los granulomas sin necrosis se asocian con los cuadros desencadenados por medicamentos y la sarcoidosis, en tanto los granulomas con necrosis suelen hallarse en pacientes con vasculitis, sobre todo granulomatosis con poliangeítis, y causas infecciosas como la tuberculosis y las infecciones micóticas.¹⁴ La presencia de granulomas sin necrosis en el caso presentado apuntaba al origen medicamentoso, además de descartarse el origen tuberculoso y micótico con la ausencia de tinción con las coloraciones de *Ziel Nielsén* y *Plata Metenamina*, de modo respectivo. Por otra parte, los granulomas inducidos por la sarcoidosis suelen estar mejor definidos que aquellos ocasionados por medicamentos.^{12,13} Existen opiniones encontradas respecto a la magnitud de la infiltración intersticial por eosinófilos en dependencia del origen del cuadro, aunque ello pudiera estar condicionado por el momento en que se practique la biopsia, y los errores de muestreo propios de una toma de muestra que resulta minúscula en relación al volumen de toda la víscera.¹⁵

El tratamiento de la NTIG depende de la etiología, en el caso de los medicamentos consiste en el cese del tratamiento con el fármaco causal y el uso de corticoesteroides, aunque el tratamiento esteroideo se basa en los resultados de estudios retrospectivos, pues no se dispone de estudios prospectivos que hayan probado su eficacia.¹⁶ La terapéutica esteroidea utilizada varía entre diferentes centros, pero de modo usual consiste en pulsos endovenosos de metilprednisolona de 250-500 mg por tres o cuatro días, seguido por prednisona oral a razón de 1 mg/kg/día, con disminución progresiva de la dosis en un período de 8 a 12 semanas.^{11,16} En el paciente presentado la recuperación fue algo demorada, pero dentro del espectro temporal de respuesta normal.

El pronóstico de las NTIG está condicionado por el estado del túbulointersticio en la biopsia renal, de modo que la presencia de atrofia tubular y fibrosis intersticial implica un peor pronóstico. También tienen implicaciones pronósticas la extensión y severidad de la infiltración intersticial, la presencia de oliguria o anuria y la duración de la disfunción renal.¹¹ Además debe tenerse en cuenta que las NTIG tienen como grupo peor pronóstico que las nefritis túbulointersticiales no granulomatosas.^{12,13} Resulta probable que la respuesta terapéutica tardía del caso pudo estar en relación con la notoria infiltración intersticial y atrofia tubular identificada, aun cuando la recuperación funcional luego del tratamiento fue magnífica.

CONSIDERACIONES FINALES

Se presentó un caso de síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, en particular a fenitoína, con necrosis tóxica epidérmica y nefritis túbulointersticial granulomatosa, que demuestra como la reacción idiosincrática puede condicionar tanto la aparición de las manifestaciones cutáneas como sistémicas, y en especial, el desarrollo de nefritis intersticial granulomatosa.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geduk A, Birtas AE, Mehtap O, Demirsoy ET, Can B, Tarkun P, et al. Late-onset anticonvulsant hypersensitivity syndrome mimicking lymphoma. *Intern Med.* 2015;54:3201-04.
2. Sheth KJ, Casper JT, Good TA. Interstitial nephritis due to phenytoin hypersensitivity. *J Pediatr.* 1977;91(3):438-41.
3. Hautmann G, Lotti T. Psychoactive drugs and skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:383-93.
4. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(1):6-11.
5. Husain Z, Reddy B, Schwartz R. DRESS Syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:693-706.
6. López Rocha E, Blancas L, Rodríguez-Mireles K. Prevalance of DRESS Syndrome. *Rev Alerg Mex.* 2014;61:14-23.
7. Díaz Mancebo R, Costero Fernández O, Vega Cabrera C, Olea Tejero T, Yébenes L, Picazo ML, et al. Síndrome de DRESS y nefritis tubulointersticial aguda tras tratamiento con vancomicina y betalactámicos. Descripción de un caso y revisión de la literature. *Nefrologia.* 2012;32(5):685-7.
8. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250-7.
9. Agrawal V, Kaul A, Prasad N, Sharma K, Agarwal V. Etiological diagnosis of granulomatous tubulointerstitial nephritis in the tropics. *Clin Kidney J.* 2015;8(5):524-30.
10. Alekovic-Halilovic M, Nel D, Woywodt A. Granulomatous interstitial nephritis: a chameleon in a globalized world. *Clin Kidney J.* 2015;8(5):511-5.
11. Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J.* 2015;8(5):516-23.
12. Naidu GD, Ram R, Swarnalatha G, Uppin M, Prayaga AK, Dakshinamurty KV, et al. Granulomatous interstitial nephritis: Our experience of 14 patients. *Indian J Nephrol.* 2013 Nov;23(6):415-8.
13. Gupta P, Rana DS, Bhalla AK, Gupta A, Malik M, Gupta A, et al. Renal failure due to granulomatous interstitial nephritis in native and allograft renal biopsies: experience from a tertiary care hospital. *Ren Fail.* 2014;36(9):1468-70.
14. Balafa O, Liapis G, Duni A, Xiromeriti S, Kalaitzidis R, Elisaf M, et al. An unusual case of acute kidney injury - idiopathic granulomatous tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol.* 2015;84(4):247-50.

15. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Prayaga A, Dakshina Murty KV. Granulomatous interstitial nephritis after prolonged use of Phenytoin. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2009;20(1):131-3.

16. Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JJ. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. Br J Dermatol. 1996;134(6):1109-12.

Raymed Antonio Bacallao Méndez. Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". La Habana, Cuba. Correo electrónico: raymed@infomed.sld.cu