Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

CASOS CLÍNICOS ID CA-039

Nefritis intersticial secundaria a polen de abeja

Silvia Sánchez Montero[1], **Elena Monfá Guix**[1], **Francisco Miguel Izquierdo Garcia**[2]

[1] Complejo asistencial Universitario de León, servicio de Nefrología

[2] Complejo asistencial Universitario de León, servicio de Anatomía Patológica

Actualizado el **3 de septiembre de 2022**

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Silvia Sánchez Montero, Elena Monfá Guix, Francisco Miguel Izquierdo Garcia. Nefritis intersticial secundaria a polen de abeja. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2022 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/nefritis-intersticial-secundaria-a-polen-de-abeja/

CONTENIDO

Introduccion 1
Caso clínico 2
Discusión 3
Bibliografía 5

Introduccion

La nefritis intersticial (NI) es una lesión renal caracterizada por la presencia de infiltrados intersticiales inflamatorios, edema y tubulitis que conducen a un deterioro de la función renal (NAD: Nefropatías intersticiales). La incidencia de la NI aguda en biopsias renales es un 5-27% [1] siendo la tercera causa más frecuente de deterioro agudo de función renal en pacientes hospitalizados. Diferentes etiologías pueden producir NI: infecciosas, autoinmunes, enfermedades sistémicas o fármacos. La patogenia no se conoce con exactitud, pero la relacionada con fármacos se cree secundaria a una reacción de hipersensibilidad idiosincrática (dosis independiente), a los 7–10 días tras la exposición al fármaco, aunque puede ampliarse a meses [2].

Las manifestaciones clínicas suelen ser síntomas inespecíficos secundarios a la insuficiencia renal (malestar general, náuseas y vómitos) y puede acompañarse de manifestaciones extrarrenales secundarias a la etiología subyacente (artralgias, fiebre, infiltrados pulmonares, uveítis) [1]. El diagnóstico de certeza lo da la biopsia renal.

Caso clínico

Mujer 72 años remitida a consultas externas de nefrología en noviembre de 2020 por deterioro de la función renal (Cr 4.5 mg/dl; CKD-EPI 8 ml/min/1,73m2), proteinuria de 1 gr/24h y leucocituria. Como antecedentes personales: dislipemia, obesidad grado II (IMC 39 kg/m2), hipotiroidismo, hipoacusia severa y síndrome depresivo.

Al revisar los análisis encontramos deterioro de la función renal a partir de octubre del 2020 (Cr: 3.4 mg/dl y CKD-EPI: 12 ml/min/1.73 m2) ya que en junio del 2020 era normal (Cr: 0.8 mg/dl y CKD-EPI 67 ml/min/1.73m2), por lo que se decidió ingresar para ver evolución y ampliar estudio.

En la anamnesis, refería malestar general de unos días de evolución, con sensación nauseosa, negando cualquier otra sintomatología. No había tenido infecciones urinarias ni cólicos nefríticos. No tomaba de AINES ni se había realizado ningún procedimiento con contraste. No tenía antecedentes familiares de patología renal.

El tratamiento domiciliario no había cambiado desde hacía años e incluía pregabalina 25 mg, duloxetina 60 mg, lamotrigina 100 mg y clonazepam 0,75 mg. Desde septiembre de 2020, había comenzado con "bolitas de polen de abeja", un producto de herboristería, el cual suspendimos al ingreso.

Exploración física: PA 128/62 mmHg, FC 80 lpm. Sin hallazgos relevantes.

Durante el ingreso, tras descartarse causas obstructivas y funcionales, llega a Cr 5.9 mg y CKD-EPI 7 ml/min/1.73m2 comenzando hemodiálisis el cuarto día del ingreso.

La (Tabla 1) muestra las pruebas realizadas sin hallazgos a destacar, por lo que realizamos una biopsia renal.

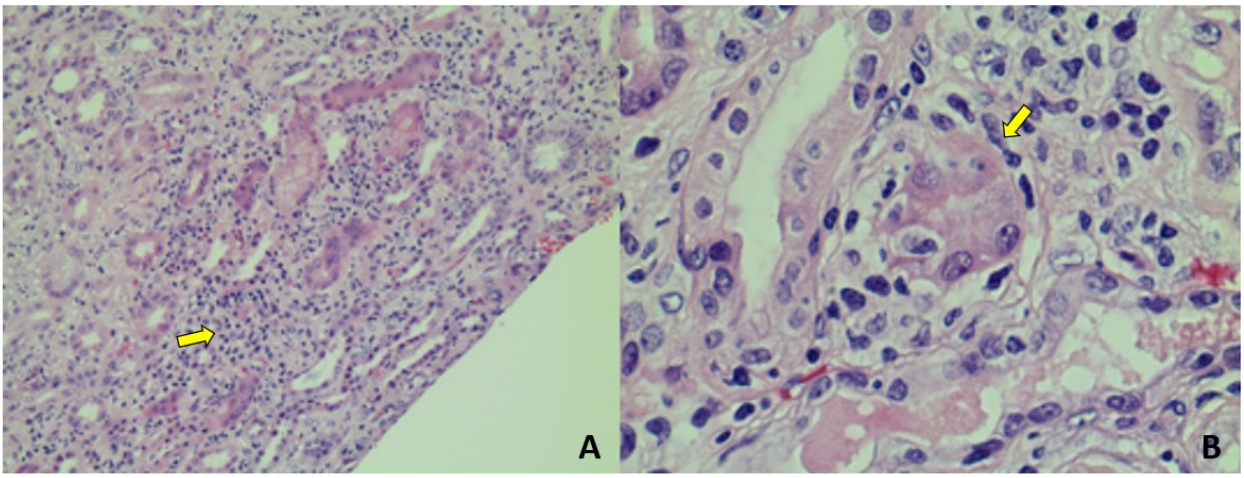
Tabla 1: Pruebas diagnósticas solicitadas durante ingreso. (RD=riñón derecho; RI =riñón izquierdo).

Análisis	*Hemograma: Leucocitos 7100/µL (eosinófilos 150/µL [0-500]), hemoglobina 11,5g/dl, VCM: 82,7fL , HCM 28,7 pg, plaquetas 264,000/µL*
	Bioquímica: Glucosa 107 mg/dl, Urea 89 mg/dl , úrico 3,13 mg/d, creatinina 5,88 mg/dl, CKD-EPI: 7 mL/min/1.73m2, Sodio 143 mmol/L, Potasio 3,6 mmol/L, bicarbonato 18,5 mmol/L,Cloro 108 mmol/L, Magnesio 2,13 mg/dl, AST: 13 UI/L, ALT 7 UI/L, ALP 77 UI/L, GGT 14 UI/L, LDL 80 mg/dl, CK 125 UI/L, LDH 182 UI/L, albumina 4,27 g/dl, proteínas totales 6,8 g/dl, Calcio 9,4 mg/dl, Fosforo 3,3 mg/dl PTH 130 pg/ml, 25-OH vitamina D 14ng/ml, HbA1c: 5,8% .
	Cinética de hierro: IST 34%, Ferritina 240ng/mL
	Perfil tiroideo: T4: 0.865 ng/dL , TSH: 1.77 µUI/L
Rx tórax	*Pequeños derrames pleurales. Índice cardiotorácico en el límite alto de la normalidad. Cayado aórtico prominente. Importante espondiloartrosis dorsal.*
Ecografía abdominal	*Esteatosis leve. Ambos riñones son de tamaño y morfología normales, (RD = 9,8 cm y RI = 11 cm, ligero aumento de la ecogenicidad del parénquima renal, con mala diferenciación corticomedular.*
	Quistes corticales simples renales bilaterales. Vía excretora no dilatada. Vejiga vacía, no valorable. No se observa líquido libre intraperitoneal.
Autoinmunidad	*Ac antiMBG: negativo, ANCAS negativo. ENAS: negativo, ANA (1/40), antiDNA 4.2 [0-20], C3: 118 mlgrs/100 [75-140], C4:31 mlgrs/100 [10-34], Inmunoglobulinas: IgG: 828 mg/dl [700-1600], IgM: 91 mg/d [40-230], IgA: 206 mg/d [70-400], IgE Total 5.46UI/mL. (A partir de 14 años: 100UI/ml)*
Enzima Conversión Angiotensina	*19,5 U/L [18-55]*
Paraproteínas	*Cociente cadenas ligeras K/L normal en sangre y orina. Proteinograma: leve perfil inflamatorio*
Serología	*VHB Ag, anti VHBc, antiVHBs, Ac VHC, serología VIH, CMV y VEB negativo*
Marcadores tumorales	*Ca 12.5 :5,4 UI/ml [0-35] , Ca 19.9: 7,2 U/ml [0-37] , Ca 72.4: 1,5U/ml [0-6] , Ca15.3:24,6 U/ml [0-35] , CEA 2.15 U/mL [0 - 5].*
Orina 24H	*Diuresis 3000cc/24hm Prot24h 0.7 g, Sodio 132mEq, Calcio 110,40 mg/24H [100-300]. Fosfato inorgánico 459 mg/24H [400-1300], Oxalato 28mg/24h [4 – 31], Citrato 400.5 mg/24h [140 - 940] .*
Orina elemental	*Sistemático: glucosa 200 mg/dl, sedimento con leucocituria. Cociente albumina/creatinina :130mg/g*
Urocultivo	*Negativo*
Interferón-TBC, Mantoux y Cultivo de orina micobacterias.	*Negativo*

En el estudio histológico, se apreciaba un 20% de los glomérulos completamente esclerosados, presencia de un moderado infiltrado linfocitario intersticial con algunos eosinófilos y escasos leucocitos polimorfonucleares, con escasa fibrosis secundaria acompañado por cier-

ta atrofia tubular, algún foco de fibrosis intimal pero sin comprometer la luz vascular. Destacaban también dos lesiones microgranulomatosas compuestas por histiocitos, sin células gigantes ni necrosis. En la inmunofluorescencia directa no se observó depósito de complemento, inmunoglobulina, cadenas ligeras ni fibrinógeno. El diagnóstico fue de nefritis intersticial aguda (Figura 1).

Figura 1: A) Moderado infiltrado linfocitario intersticial. B) Lesiones microgranulomatosas compuestas por histiocitos.



Ante estos hallazgos, se inició tratamiento con bolos diarios de 6-metilprednisolona, 500 mg durante tres días, seguido de prednisona 60 mg/día durante dos semanas y posterior pauta descendente. Tras 20 días de ingreso y 8 días de tratamiento de corticoides, la función renal mejoró permitiendo la salida de diálisis, prosiguiendo mejoría hasta abril de 2022, cuando presentaba Cr:1 mg/dl y CKD-EPI: 53 ml/min/1.73m2 cociente albúmina/creatinina en orina 12 mg/g y proteinuria en 24h: 0.2 g.

Discusión

Como se ha comentado, múltiples etiologías pueden dar lugar a una NI (NAD: tabla 1. Etiologías de nefritis intersticial aguda), por lo que seguir un algoritmo diagnostico e ir descartando las posibles causas de ese daño renal es esencial para el diagnóstico y tratamiento, como se hizo en este caso. Fijándonos en las causas infecciosas, se mantuvo afebril durante todo el ingreso, los reactantes de fase aguda fueron normales (ausencia de leucocitosis, PCR y procalcitonina negativas), cultivo de orina negativo, radiografía de tórax normal y las serologías tanto para VIH, CMV y VHB también fueron negativas. El virus BK no fue solicitado por ser una paciente inmunocompetente. Posteriormente, ante el hallazgo de microgranulomas en la biopsia, realizamos Mantoux, IFN TBC y cultivo de micobacterias en orina que fueron negativos. Con todos estos datos parecía poco probable que la causa de la NI fuera infecciosa.

Con respecto a las causas secundarias a enfermedades autoinmunes y sistémicas solicitamos un perfil de autoinmunidad. Solo destacó ANA a títulos bajos (anti-DNA negativo, complemento normal) y sin cumplir criterios de lupus eritematoso sistémico. Tampoco existía banda monoclonal ni aumento de cadenas ligeras. Realizamos también una interconsulta a oftalmología que descartaron uveítis. Así que este origen se descartó también.

Las causas metabólicas suelen ser poco frecuentes y consideramos esta opción improbable ya que en el sedimento urinario no se hallaron cristales y el estudio metabólico de la orina fue normal.

Llegamos así a la causa farmacológica, que representa la etiología más frecuente, siendo responsable de aproximadamente el 60-70% de los casos. Dado que un amplio número de fármacos se han relacionado con el desarrollo de NI es importante tener la sospecha diagnóstica, realizar una buena anamnesis y una revisión de los análisis previos para saber el momento del deterioro viendo si es posible establecer una relación causal con el fármaco responsable, lo que constituye un gran reto en pacientes polimedicados. Aunque nuestra paciente estaba en tratamiento con lamotrigina (un posible fármaco relacionado), lo tomaba desde hace seis años y es poco posible que aparezca NI con ese intervalo de tiempo. Sí había introducido las "bolitas de polen de abeja" (producto de herboristería relacionado con aumento de la vitalidad, defensas y déficit nutricional) en septiembre de 2020, produciéndose el deterioro de la función renal un mes después. La relación temporal lo convirtió en el principal agente sospechoso y decidimos retirarlo, medida que es esencial para el tratamiento.

No es bien conocido el mecanismo por el que el polen de abeja desencadena NI, aunque se ha planteado que podría ser secundaria a una reacción de hipersensibilidad, con formación de inmunocomplejos, y que dichos complejos se depositen en el riñón, dando a resultados positivos en la imunofluorescencia para IgE [3]. En nuestro paciente la IgE y eosinófilos fueron normales y la inmunofluorescencia negativa para inmunoglobulinas, pero si había eosinófilos en el infiltrado y microgranulomas. Otro mecanismo probable es que los compuestos polifenólicos del polen, principalmente flavonoides, pueden inhibir tanto la COX-1 como la 2, como los AINE convencionales, y es bien conocida la asociación de estos con la NI [4].

Para el diagnóstico y pronóstico es esencial la biopsia renal, en la que encontramos datos de NI aguda y mínimos de daño crónico (escasa atrofia tubular, fibrosis intersticial y engrosamiento fibrointimal), lesiones que pueden aparecer tras dos semanas del daño. Cuando la lesión es crónica provoca un deterioro progresivo de la función renal. La presencia de granulomas, en ausencia de enfermedades sistémicas como sarcoidosis o tuberculosis, hace sospechar que la causa sea farmacológica. Con esta información de la biopsia, con escasos datos de cronicidad, y con la cronología de fracaso renal agudo, se decidió comenzar tratamiento con esteroides.

En el tratamiento, como se ha dicho, es primordial la identificación del agente causal y su retirada, como se hizo. Además, se recomienda administrar corticoides de forma precoz ya que se asocia con una mayor probabilidad de recuperación de la función renal. En nuestra paciente se inició el tratamiento tan pronto tuvimos el diagnóstico, además de haber identificado y

retirado el agente causal al ingreso. Con ello recuperó la función renal de forma rápida, aunque no llegó a su función renal basal posiblemente debido a ligeros datos de cronicidad en la biopsia. (NAD: Nefropatías intersticiales: Tratamiento).

Como conclusión, recalcar los aspectos docentes del caso. El primero es la necesidad de llevar a cabo un estudio de posibles etiologías y una anamnesis exhaustiva. Si la sospecha es de un fármaco, encontrar el causante y retirarlo lo antes posible. Lo segundo es la importancia de la biopsia renal tanto para el diagnóstico como para tomar decisiones terapéuticas que eviten tratamientos agresivos si se prevén escasas posibilidades de éxito. Finalmente, recordar que estas patologías pueden dejar daño residual de mayor o menor intensidad que requerirá seguimiento.

Bibliografía

1. Praga M, Sevillano A, Aunon P, Gonzalez E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1472-9.

2. Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24:64-71.

3. Akiyasu T, Paudyal B, Paudyal P, et al. A case report of acute renal failure associated with bee pollen contained in nutritional supplements. Ther Apher Dial. 2010;14(1):93-97.

4. Koraishy FM, Moeckel GW, Geller DS. A case of severe nephrotoxicity associated with long-term dietary supplement use. Clin Nephrol. 2017;5:42-47.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/nefritis-intersticial-secundaria-a-polen-de-abeja/