

# Caracterización del infiltrado inflamatorio en nefritis tubulointersticiales de origen medicamentoso

A. Giménez Pizarro \*, J. Moreno \*, A. Gonzalo \*\* y F. Mampaso \*

\* Servicio de Anatomía Patológica. Centro Especial Ramón y Cajal. Madrid.

\*\* Servicio de Nefrología. Centro Especial Ramón y Cajal. Madrid.

## RESUMEN

Las nefritis tubulointersticiales representan un grupo heterogéneo de enfermedades que ocasionalmente pueden producir un fallo renal de curso agudo o crónico.

Hemos estudiado un grupo de ocho pacientes con historia reciente de exposición a drogas y fallo renal agudo. Se obtuvo biopsia renal percutánea en todos los casos, y el infiltrado inflamatorio intersticial que aparecía en ésta fue caracterizado usando anticuerpos monoclonales.

Se observó que en todos los casos las células Leu 1 + (células T totales) eran las más numerosas.

En algunos casos existía un mayor número de células OKT 8 +, indicando con esto un predominio de células T citotóxicas-supresoras, correspondiendo este hallazgo a aquellos pacientes con antecedentes de toma de antibióticos. En el resto de los casos, con antecedentes de ingesta de fármacos muy heterogéneos, se apreciaba un predominio de células Leu 3a +.

Los datos obtenidos abogarían porque el daño renal producido en las nefritis tubulointersticiales de origen medicamentoso podría tener un mecanismo inmunológico de base celular.

Palabras clave: **Nefritis tubulointersticial inducida por drogas. Inmunidad mediada por células. Células T. citotóxicas supresoras.**

## CHARACTERIZATION OF INFLAMMATORY CELLS IN DRUG-INDUCED TUBULO-INTERSTITIAL NEPHRITIS

### SUMMARY

Tubulo-interstitial nephritis comprise a heterogeneous group of diseases with a characteristic set of clinical symptoms producing occasionally acute or chronic renal failure.

We have studied a group of eight patients with a recent history of drug exposure (Table I) and acute renal failure. Percutaneous renal biopsy specimens were

---

Correspondencia: Dr. A. Giménez Pizarro.  
Servicio de Anatomía Patológica.  
Centro Especial Ramón y Cajal.  
Carretera de Colmenar, km. 9,100.  
28034 Madrid.

Recibido: 29-XI-85.  
En forma definitiva: 24-III-86.  
Aceptado: 31-III-86.

obtained from all patients. Interstitial cell infiltrates were further characterized in frozen tissue sections by avidin, biotin-peroxidase complex (ABC) technique, using monoclonal antibodies.

We observed (Table II) that Leu-1 + cells (Total T cells) were, in all cases, the most numerous interstitial cell population. Analysis of T subsets showed, in 38 per cent of the cases, an OKT-8 + cell predominance, indicating a prevalence of the suppressor-cytotoxic T cell population over that of helper T-cells.

This predominant phenotypic OKT-8 + cells subset was found in those patients with a history of antibiotic ingestion (Table I). In the remainder of our cases receiving heterogeneous treatment, the predominant T cells subset was preferentially Leu-3a + cells.

In summary, the results we present here support the idea that cell-mediated immunity may be implicated in drug induced tubulo-interstitial inflammatory reaction.

**Key words: Drug-induced nephritis. Cell Mediated Immunity. Cytotoxic-Suppressor T cells.**

## Introducción

Dentro de la patología renal, aquella en la que en su etiología pueden estar incriminadas drogas representan un capítulo importante, pudiendo llegar a desencadenar situaciones de fracaso renal agudo o crónico<sup>1</sup>. Centrándonos en el fracaso renal agudo de causa medicamentosa, éste puede tener un sustrato lesional variable, influido en gran parte por el tipo de droga involucrada. Así, el mecanismo de acción puede ser por toxicidad tubular directa del fármaco, como en el caso de la gentamicina. En otras ocasiones la lesión patológica dominante es un fracaso obstructivo, tanto intra como extrarrenal, situaciones que pueden ocurrir con el uso de drogas del tipo del metotrexate y metisergida, respectivamente, y en otras ocasiones, como en las que se centra este trabajo, la lesión radica en la presencia de una nefritis tubulointerstitial aguda (NTIA)<sup>1</sup>.

La NTIA es un proceso de daño renal caracterizado clínicamente por un inicio abrupto con fallo renal y manifestaciones sistémicas alérgicas<sup>2, 3</sup> e histológicamente por la presencia de un infiltrado inflamatorio intersticial parcheado o difuso, constituido fundamentalmente por linfocitos y células plasmáticas, pudiendo estar o no presentes granulocitos eosinófilos<sup>2, 4, 5</sup>. Ha sido en este infiltrado donde se ha centrado el interés de nuestro trabajo, intentando caracterizarlo y evaluar las posibles implicaciones patogénicas que representa en el mecanismo de inicio y desarrollo de la enfermedad.

## Material y métodos

Se han estudiado ocho pacientes con una historia reciente de exposición a drogas y fallo renal agudo

concomitante, sin que existiera evidencia clínica, bioquímica o histológica de enfermedad sistémica subyacente. El diagnóstico de NTIA fue confirmado por biopsia renal, así como por la repuesta clínica a la supresión de la droga.

Estos pacientes correspondían a seis varones y dos hembras con edades comprendidas entre los ocho y setenta y cinco años, todos ellos con antecedentes de administración de fármacos (tabla I) en relación con el momento de inicio de la enfermedad. De todos se obtuvo biopsia renal, que fue procesada para microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica, como se ha descrito previamente<sup>6</sup>. Simultáneamente se caracterizó el infiltrado celular en secciones de tejido congelado por medio de la técnica previamente descrita<sup>7</sup> de peroxidasa indirecta, usando anticuerpos monoclonales, para reconocer:

Células T (Leu-1, Becton-Dickinson, Monoclonal Center Inc.; Mtn. View, CA), células T Helper (Leu 3a, Becton-Dickinson, Monoclonal Center Inc., Mtn. View, CA), células T citotóxicas-supresoras (OKT-8,

**Tabla I**

Caso	Edad	Sexo	Droga-S
1	42	M	Tuberculostáticos
2	64	F	Antipiréticos Anticolinérgicos
3	41	F	Furosemida
4	20	M	Anfetaminas
5	24	M	Ampicilina Cloxacilina Antiinflamatorios
6	8	M	Ampicilina
7	55	M	Tobramicina Cefalosporina
8	77	M	Estreptomina

Tabla II

ASO	LEU-1	LEU-3a	OKT-8	PAN-B	OKIa	DRC
1	90,5 ± 9	66 ± 6	40 ± 3	8 ± 2	1 ± 0,2	0,5 ± 0,1
2	92 ± 10	66 ± 6	34 ± 3	7 ± 2	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1
3	74 ± 7	62 ± 6	38 ± 4	16,5 ± 1	4 ± 1	5,5 ± 0,6
4	74 ± 9	66 ± 6	34 ± 3	34 ± 3	35 ± 1	5,5 ± 0,7
5	72,5 ± 7	38 ± 3	62 ± 7	24 ± 2	5 ± 0,5	2 ± 0,4
6	80,5 ± 7	10 ± 1	90 ± 8	16,5 ± 1	2 ± 0,8	1 ± 0,3
7	92,5 ± 8	55 ± 4	45 ± 4	2 ± 1	3 ± 0,9	2,5 ± 0,5
8	49 ± 4	25,5 ± 2	74,5 ± 8	12 ± 2	3 ± 0,3	9 ± 2

Porcentaje de células positivas ± / por 50 campos (× 60).

Ortho Diagnostic Systems Inc., Raritan, N. J.), células B (Dako-Pan-B, Dakopatts a/s, Denmark), monocitos y null-cells (OK-Ia, Ortho Diagnostic Systems Inc., Raritan, N. J.) y células reticulares dendríticas (Dako-Drc-1, Dakopatts a/s, Denmark). La especificidad de estos reactivos monoclonales fue comprobada usando suero de ratón normal, IgG de ratón normal y líquido ascítico inducido por hibridoma con anticuerpo no relacionado, como ha sido descrito anteriormente<sup>8</sup>. La evaluación del infiltrado inflamatorio fue hecha determinando el porcentaje de células positivas en 50 áreas de infiltración intersticial escogidas al azar. El índice de células peroxidadas positivas del total de células fue obtenido usando un objetivo de microscopia de luz × 60.

## Resultados

La microscopia óptica reveló la presencia en los ocho pacientes de un infiltrado compuesto fundamentalmente por linfocitos y células plasmáticas con escasos leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos. Los glomérulos aparecían normales o bien con un discreto aumento de la celularidad mesangial. El estudio por inmunofluorescencia fue negativo, así como también el estudio ultraestructural, no observándose depósitos electrodensos a nivel glomerular y tubular.

Los resultados de la caracterización del infiltrado inflamatorio quedan reflejados en la tabla II. En todos los casos la población celular intersticial más numerosa era la representada por células Leu-1 + (células T), mostrando el análisis de los subtipos celulares T en un 38 % de los casos un predominio de células OKT-8 +, indicando esto una prevalencia de la población T citotóxica-supresora sobre la población T Helper. Este predominio de células fenotípicamente OKT-8 + parecía observarse en aquellos pacientes en cuya historia se recoge la administración de fármacos antibióticos (tabla I). En los otros casos, con antecedentes de toma de drogas muy heterogéneas, el subtipo predominante de células T fue preferentemente el de células Leu-3a + (figs. 1 y 2).

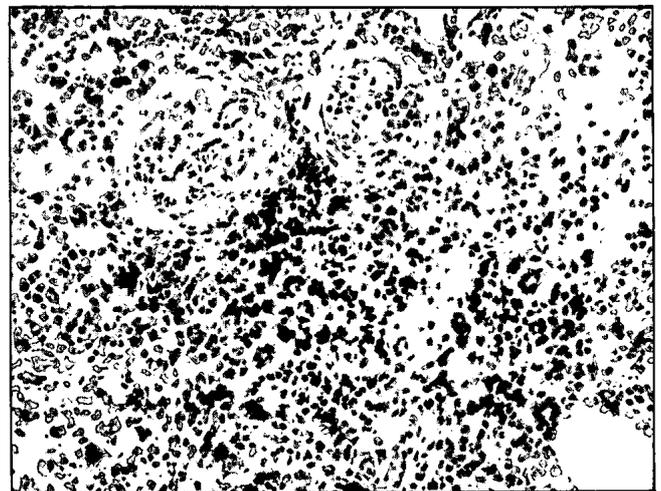


Fig. 1.—Infiltrado inflamatorio intersticial mostrando predominio de células Leu-1 + (× 10).

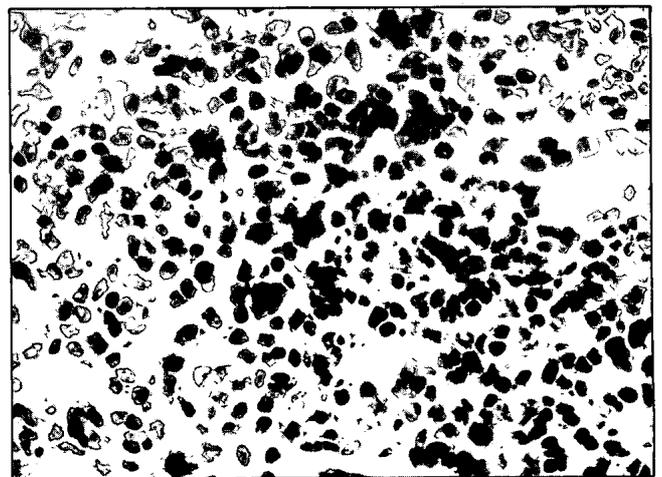


Fig. 2.—Predominio de células OKT-8 + (× 40).

## Discusión

Las nefritis tubulointersticiales representan un grupo de enfermedades con unos determinados rasgos

clínicos que pueden llegar a producir ocasionalmente fallo renal de curso agudo o crónico<sup>2</sup>. Antes de la aparición de los antibióticos la NTIA fue observada siempre en relación con infecciones del tipo de escarlatina o difteria<sup>4</sup>. En la actualidad las más frecuentes son las que aparecen en relación con la administración de drogas.

Los fármacos que pueden aparecer implicados en la producción de la NTIA son muy numerosos<sup>2, 5</sup>, aunque clásicamente se ha descrito que son los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas)<sup>1, 2, 9</sup> los que con mayor frecuencia van a producir este tipo de lesión, siendo uno de sus derivados, la meticilina, el mayor número de ocasiones<sup>2, 10</sup>.

En cuanto a la patogenia de estos procesos permanece oscura. Parece que la NTIA de origen medicamentoso tiene una base inmunológica clara, representando un fenómeno de alergia o hipersensibilidad<sup>2-4, 11, 12</sup>, fundamentada esta afirmación en una serie de datos clínicos (agudeza del cuadro, no relación con la dosis, mejoría tras la retirada de la droga, etc.), histológicos (células mononucleadas, eosinófilos, células plasmáticas conteniendo IgG, etc.), signos de reacción alérgica (fiebre, artralgia, rash cutáneo, etc.) y signos de respuesta inmunológica<sup>13</sup>. Y es sobre este punto donde radica una mayor controversia, ya que si bien hay datos que abogarían por una respuesta inmunológica de base humoral, como son los hechos de encontrar en determinados casos anticuerpos antimembrana basal tubular<sup>2, 10, 14</sup>, e incluso en determinados casos depósitos electrondensos en la membrana basal tubular, sin embargo, en la mayoría de los casos, aun con la implicación del mismo tipo de drogas, no es posible encontrar estos anticuerpos antimembrana basal tubular, y algo similar podría decirse de los casos en los que no es posible evidenciar depósitos densos en ningún nivel<sup>2, 3</sup>.

Estos datos negativos abogarían porque el daño renal producido en la NTIA medicamentosa podría tener un mecanismo inmunológico de base celular. Los resultados de nuestro trabajo parecen sustentar este punto, dado el neto predominio de células Leu-1 + en el infiltrado, resultados que concuerdan con los de otros autores<sup>15, 16</sup>, aunque el hecho del predominio de células OKT-8 + en la NTIA, mediadas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos descritos previamente<sup>14</sup>, no es exclusivo de estas drogas, ya que en nuestro estudio este predominio celular se da en enfermos con antecedentes de toma de antibióticos.

El hecho de estar el infiltrado inflamatorio intersticial en estrecha relación con la membrana basal y

epitelio tubular<sup>2, 17</sup> podría establecer una alteración de estas estructuras que implicaría el desarrollo de una respuesta de tipo humoral con formación de anticuerpos antimembrana basal tubular, pero que aparecería como un epifenómeno en relación a una respuesta celular previa.

## Bibliografía

1. Bennett WM, Plamp Ch y Porter GA: Drug related syndromes in clinical nephrology. *Ann Intern Med* 87:582-590, 1972.
2. Appel GB y Kunis ChL: *Acute Tubulo-Interstitial Nephritis in Tubulo-Interstitial Nephropathies*. Churchill Livingstone Inc, 151-185, New York, 1983.
3. Kida H, Abe T, Tomosugi N, Koshino Y, Yokoyama H y Matori N: Prediction of the long-term outcome in Acute Interstitial Nephritis. *Clin Nephrol* 22:55-60, 1984.
4. Laberke HG y Bohle A: Acute Interstitial Nephritis: Correlations between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 14:263-273, 1980.
5. Ooi BS, Jao W, First MR, Mancilla R y Pollak VE: Acute Interstitial Nephritis. A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Am J Med* 59:614-629, 1975.
6. Mampaso F, Gonzalo A, Teruel J, Losada M, Gallego N, Ortuño J y Bellas C: Mesangial deposits of IgM in patients with the nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 16:230-234, 1981.
7. Stein H, Gerdes J, Schawab U et al: Identification of Hodgkin and Sternberg-Reed cells as a unique cell type derived from a newly-detected small cell population. *Int J Cancer* 125:1678-1685, 1982.
8. Mampaso FM y Wilson CB: Characterization of inflammatory cells in autoimmune Tubulo-Interstitial Nephritis in rats. *Kidney Int* 23:448-457, 1983.
9. Appel GB, Garvey G, Silva F, Francke E, Neu HC y Weissman J: Acute Interstitial Nephritis due to amoxicillin therapy. *Nephron* 27:313-315, 1981.
10. Border WA, Lehman DH, Egan JD, Sass HJ, Glede JE y Wilson CB: Antitubular Basement-Membrane Antibodies in methicillin-associated interstitial Nephritis. *N Engl J Med* 291:381-384, 1984.
11. Gabow PA, Lacher JW y Neff TA: Tubulo Interstitial and glomerular nephritis associated with rifampicin. *J Am Med* 155:2517, 1976.
12. Walker RG, Thomson NM, Dowling JP y Ogg ChS: Minocycline-induced Acute Interstitial Nephritis. *Br J Med* 6162:524, 1979.
13. Dubach UC: *Tubular and interstitial drug related nephropathy*. Proc 8th Int Congr Nephrol. Athens, 753-760, 1981.
14. Ooi BS, Ooi YM, Mohini R y Pollak VE: Humoral mechanisms in drug-induced Acute Interstitial Nephritis. *Clin Immunol and Immunopathol* 10:330-334, 1978.
15. Bender WL, Whelton A, Beschoner WE, Darwish MO, Hall-Craggs M y Solez K: Interstitial Nephritis, proteinuria, and renal failure caused by nonsteroidal antiinflammatory infiltrate. *Am J Med* 76:1006-1012, 1984.
16. Husby G, Tung KSK y Williams RC: Characterization of renal tissue lymphocytes in patients with Interstitial Nephritis. *Am J Med* 70:31-38, 1981.
17. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, Blumenkrantz MJ, Bayer AS, Friedman GS, Montgomerie JZ, Guze LB, Corburn JW y Glassock RJ: Acute Interstitial Nephritis due to methicillin. *Am J Med* 65:756-765, 1978.