



## Insuficiência renal aguda e febre prolongada – um caso de nefrite intersticial aguda induzida por fármacos

Cláudia Melo, Rita Santos Silva, Soraia Tomé, Sónia Carvalho, Paulo Teixeira

Centro Hospitalar do Médio Ave, Unidade de Famalicão

### Resumo

A nefrite intersticial aguda (NIA) é uma causa de insuficiência renal aguda em idade pediátrica. A etiologia medicamentosa é a mais frequente e o tratamento primário da NIA consiste na eliminação do agente etiológico suspeito. Descreve-se o caso de uma adolescente, de 15 anos, com uma síndrome febril com 24 dias de evolução, acompanhado de exantema maculopapular e insuficiência renal aguda (IRA). Após exclusão de etiologias mais frequentes, foi diagnosticada NIA induzida por fármacos e após descontinuação da terapêutica evoluiu favoravelmente. A NIA tem geralmente um prognóstico favorável, mas pode progredir com IRA e, raramente, para nefrite crónica, sendo fundamental o seu diagnóstico precoce bem como a identificação do agente agressor.

**Palavras-chave:** Nefrite intersticial; lesão renal aguda; toxicidade de drogas

*Acta Pediatr Port 2013;44(3):130-3*

### Acute renal lesion and prolonged fever – a case report of drug induced acute interstitial nephritis

#### Abstract

Tubulointerstitial nephritis (TIN) is a cause of acute renal failure (ARF) in children. Drugs are the most frequent aetiology and the main treatment is eviction of the offending agent. We report a case of a 15-years-old female with fever during 24 days, a macular-papular rash and an ARF. Most frequent causes of ARF in children were excluded; she was diagnosed with TIN and after discontinuation of antipyretic therapy there was an overall improvement. In general, TIN progresses positively, nonetheless, renal failure may develop and rarely chronic nephritis, reason why is imperative to early diagnose this condition and to identify the offending agent.

**Key words:** Tubulointerstitial nephritis; acute renal failure; drug toxicity

*Acta Pediatr Port 2013;44(3):130-3*

### Introdução

A nefrite intersticial aguda (NIA) constituiu uma causa frequente de insuficiência renal aguda (IRA) em adultos no entanto, apresenta valores de frequência incertos na idade pediátrica. Representa 3 a 7% das lesões renais agudas identificadas por biopsia renal nas crianças e 27% em adultos<sup>1</sup>. Consiste numa lesão primária dos túbulos e interstícios renais que resulta na diminuição da função renal. O mecanismo exato não é conhecido mas as manifestações de hipersensibilidade extra-renais e a recorrência de NIA após reexposição ao fármaco apontam para um mecanismo imuno-alérgico de base<sup>1,2</sup>. Cerca de 70% dos casos de NIA são causados por fármacos<sup>3</sup>. Outras etiologias descritas são a infecciosa (pielonefrite aguda, tuberculose renal, infeções sistémicas), autoimune (síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistémico, granulomatose de Wegner), glomerulonefrites e doença neoplásica<sup>1</sup>. A identificação da etiologia é importante uma vez que permitirá eliminar a exposição e prevenir futuros episódios. As manifestações clínicas consistem em sinais e/ou sintomas sistémicos de hipersensibilidade tais como febre, exantema e artralgias, e manifestações renais, nomeadamente IRA. A apresentação varia desde assintomática até à insuficiência renal aguda grave com oligúria. O desenvolvimento de NIA não está associado à dose do fármaco<sup>4</sup>. O intervalo entre a exposição ao medicamento e apresentação do quadro é tipicamente de duas a três semanas. A maioria das crianças recupera a função renal com a remoção do fármaco suspeito contudo, a NIA pode evoluir para nefrite crónica.

### Relato de caso

Adolescente de 15 anos admitida em urgência hospitalar por febre com 24 dias de evolução, exantema maculopapular, dor abdominal e vómitos. No início do quadro apresentava febre, (picos de quatro em quatro horas, e temperatura axilar máxima de 39,5°C), tosse e odinofagia. No terceiro dia de febre, foi medicada com claritromicina, codeína, paracetamol e ibuprofeno por suspeita de pneumonia. No oitavo dia de

**Recebido:** 09.05.2012

**Aceite:** 29.09.2013

#### Correspondência:

Cláudia Melo  
Rua de Sobreiras, nº 490, 1º  
4150-715 Porto  
crferrao.melo@gmail.com

doença, por manter febre, foi reavaliada pelo médico assistente que recomendou manutenção da medicação antipirética. Foi realizado hemograma que revelou anemia normocítica normocrômica, radiografia torácica e prova de Mantoux que não evidenciaram alterações. Após o oitavo dia de doença, a febre passou a ser vespertina com temperatura máxima de 38,5°C. Manteve este padrão de febre, anorexia e astenia durante mais quinze dias, tendo prosseguido terapêutica com paracetamol e ibuprofeno. No vigésimo quarto dia de febre, iniciou um exantema maculopapular ao nível da face, com progressão para os membros, motivo pelo qual recorreu ao serviço de urgência. Referia também dor abdominal difusa, vômitos intermitentes, astenia e anorexia. Ao exame objetivo apresentava um eritema malar e um exantema maculo-papular eritematoso generalizado, com predomínio nos membros superiores e inferiores. Não apresentava outras alterações, nomeadamente massas ou organomegalias abdominais palpáveis, alterações osteoarticulares ou edemas periféricos. Apresentava índice de massa corporal de 22,9 kg/m<sup>2</sup> (percentil 75) e estadio de Tanner V. Sem antecedentes patológicos ou familiares de relevo. O estudo laboratorial (Quadro I), revelou anemia microcítica hipocrômica, aumento de creatinina (1,5 mg/dl) e ureia (43 mg/dl), proteinúria (50 mg/dl), e glicosúria (150 mg/dl). No 4º dia de internamento apresentava eosinofilia (640 eosinófilos) e eosinofílica (>1%). Sem leucocitúria, eritrocitúria ou nitritos. A ecografia abdominal revelou rins de dimensões, forma e posição normais e a radiografia do tórax foi normal. Foi internada para investigação, mantendo apenas o paracetamol para controlo da pirexia. Os estudos serológico e imunológico foram normais (Quadro II). A hemocultura e urocultura foram estéreis. Nos primeiros dois dias de internamento manteve-se subfebril (37,5°-38°C), com dor abdominal generalizada e astenia. Apresentou subida discreta dos níveis de creatinina e ureia, que regrediram entre o 3º-4º dias de internamento, coincidindo com a melhoria sintomática e regressão do exantema. Teve alta orientada para consulta de Pediatria, iniciou suplementação de ferro para correção da anemia e foi desaconselhada terapêutica futura com ibuprofeno. Um mês após a alta, apresentava-se assintomática, com normalização da função renal e do hemograma.

### Discussão

Perante o caso exposto procedeu-se à investigação etiológica da insuficiência renal colocando como principais hipóteses de diagnóstico: glomerulonefrite pós-infecciosa, púrpura de Henoch-Schonlein, nefrite lúpica, necrose tubular aguda e nefrite iatrogénica. A ausência de sedimento urinário ativo, a inexistência de hipocomplementemia (C3 aumentado) e os títulos anti-estreptolisina negativos contrariam uma possível glomerulonefrite pós-infecciosa. A existência de um quadro infeccioso prévio, cerca 3-4 semanas antes, e a associação de dor abdominal, exantema e febre sugeriam uma púrpura de Henoch-Schonlein contudo, o exantema não purpúrico, não correspondente ao exantema clássico desta patologia, a ausência de artrite/artralgias e a ausência de hematúria não favoreciam esta hipótese de diagnóstico. Perante uma adolescente do sexo feminino com um eritema malar e anemia

é importante colocar a hipótese de um lúpus eritematoso sistémico; esta doente, no entanto, não preenchia os critérios para esta doença.

Excluídas as causas infecciosas e autoimunes mais comuns de síndrome febril prolongado com atingimento renal, foi considerada a etiologia iatrogénica. Na anamnese identificou-se que a adolescente efetuou claritromicina durante oito dias, codeína durante doze dias, e ibuprofeno e paracetamol durante três semanas. A nefrite iatrogénica pode desencadear-se por dois mecanismos: nefrotoxicidade tubular direta ou por reação de hipersensibilidade.<sup>4</sup> No primeiro caso estaríamos perante uma nefrite tóxica aguda e no segundo uma NIA. Considerando a febre prolongada, o exantema maculo-papular, os sintomas constitucionais, e o aumento da creatinina sérica a hipótese de NIA torna-se muito provável. A identificação de eosinofilia e eosinofílica sugere também este diagnóstico. Após remoção da terapêutica ainda em uso (ibuprofeno), verificou-se melhoria clínica e analítica com resolução da IRA, o que é altamente sugestivo deste diagnóstico.

A NIA deve ser considerada perante uma criança com IRA com uma história recente de antibioterapia ou terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), associada à tríade clássica de febre, exantema e eosinofilia. Esta tríade, presente no caso descrito, encontra-se em apenas cerca de 10% das NIA induzidas por fármacos<sup>1</sup>. Os fármacos mais frequentemente associados a NIA são: antibióticos (principalmente penicilinas), antiepiléticos, AINEs e diuréticos<sup>1,4,5</sup>. A eosinofilia tem uma sensibilidade de 55% mas uma especificidade de 88% para o diagnóstico de NIA. A eosinofílica apoia o diagnóstico de NIA induzida por fármacos. A hematúria microscópica está presente na maioria dos casos. A proteinúria é geralmente não nefrótica. A biópsia mantém-se o exame padrão para o diagnóstico; no entanto, tal como no caso relatado, em casos ligeiros com recuperação espontânea não está indicada. O tratamento da NIA consiste na eliminação do agente etiológico suspeito, correção de desequilíbrios hidro-electrolíticos e alívio sintomático. Não há ensaios aleatorizados que demonstrem o benefício da corticoterapia, mas perante IRA grave por NIA o seu uso é recomendável<sup>1,5,6</sup>.

Os pacientes com NIA induzida por fármacos melhoram tipicamente uma a duas semanas após suspensão do fármaco e a concentração de creatinina plasmática rapidamente volta aos valores de normalidade<sup>1</sup>. Raramente se observa progressão para insuficiência renal crónica.

A frequência de NIA medicamentosa como causa de IRA em idade pediátrica não é conhecida; no entanto, considerando o uso frequente de medicação nesta faixa etária, é expectável que seja uma etiologia subdiagnosticada. No caso relatado, o ibuprofeno administrado para controlar a febre foi o provável responsável pela perpetuação dessa mesma febre. O paracetamol, os AINEs e os antibióticos são os fármacos mais frequentemente prescritos na pediatria, e o seu uso tem aumentado exponencialmente ao longo das últimas décadas, muitas vezes sem prescrição médica. É fundamental refletir sobre o racionamento destes fármacos na idade pediátrica, e considerar eventuais efeitos iatrogénicos.

**Quadro 1.** Dados hematológicos e bioquímicos à admissão, durante o internamento e 2 meses após a alta

<i>Variável</i>	<i>Valores de referência</i>	<i>Dia da admissão</i>	<i>Dia 5 de internamento</i>	<i>2 Meses após a alta</i>
Hematócrito (%)	36-46	28,4	28,3	41,8
Hemoglobina (g/dl)	12,0-16,0	9,5	9,6	14,1
Eritrócitos (uL)	4,1-5,1	3,52x10 <sup>6</sup>	3,52x10 <sup>6</sup>	4,8x10 <sup>6</sup>
Volume Globular Médio (fL)	78-102	80,80	80,6	87,1
Plaquetas (uL)		435000	472000	395000
Leucócitos (uL)		7600	7200	9400
Neutrófilos (%)		71,4	58,8	74,8
Linfócitos (%)		17,7	24,6	18,4
Monócitos (%)		8,3	9,6	5,4
Eosinófilos (%)		2,4	7,5	0,6
Sódio (mEq/L)	135-145	136	133	135
Potássio (mEq/L)	3,6-5,1	3,9	3,6	3,4
Cloro (mEq/L)	98-107	107	102	104
Ureia (mg/dl)	15-39	43	34	30
Creatinina (mg/dl)	0,4-1,0	1,5	1,2	0,5
Albumina (g/dl)	3,5-4,8	3,4	-	-
TGO/TGP (U/L)	15-54	15/13	-	-
Transferrina (mg/dl)	192-382	174	-	-
Ferritina (ug/L)	10,0-300,0	183,0	-	-
Capacidade de fixação de ferro	250-350	239,0	-	-
Proteína C Reativa (mg/dL)		6,1	-	-
<i>Variável</i>	<i>Dia da admissão</i>	<i>Dia 5 de internamento</i>	<i>2 Meses após a alta</i>	
Proteínas (N<10)	50	50	10	
Glicose (mg/dl) (N>50)	150	50	Negativo	
Nitritos	Negativos	Negativos	Negativos	
Leucócitos/campo	2-5	4	0-2	
Eritrócitos/campo	0-2	3	0-2	
Fração excrecional do sódio (%)	1,5	-	-	
Osmolalidade urinária (mOsmm/L)	320	-	-	
Sódio Urinário (mEq/l)	46	-	-	
R Proteinúria pontual/ Creatinina U pontual	0,37	-	-	
Eosinófilos urinários	-	>1%	-	
TFG	57 ml/min	-	-	

**Quadro II.** Estudo serológico/infeccioso e imunológico

<i>Variável</i>	<i>Resultado</i>	<i>Variável</i>	<i>Valores de referência</i>	<i>Resultado</i>
<b>Epstein Barr Virus</b>	IgG - /IgM-	<b>TASO</b>		Negativo
<b>CMV</b>	IgG- /IgM -	<b>ANA screen</b>	<0,7 Negativo	0,1
<b>Toxoplasma</b>	IgG+ /IgM-	<b>Anti-DNA ds (UI/ml)</b>	<10 - Negativo	8,6
<b>Parvovirus</b>	Negativo	<b>C3 (mg/dl)</b>	79-152	197 ↑
<b>Enterovirus</b>	Negativo	<b>C4 (mg/dl)</b>	16-38	45 ↑
<b>PCR Mycoplasma Pneumoniae</b>	Negativo	<b>Fator reumatoide</b>	0-20	<20
<b>Hepatite B</b>	Negativo	<b>CH50</b>		Normal
<b>Hepatite C</b>	Negativo	<b>TASO</b>		Negativo
<b>Legionella</b>	Negativo	<b>ANAs</b>	<0,7 Negativo	0,1
<b>Leptospira</b>	Negativo			
<b>VDRL</b>	Negativo			

### Referências

1. Ulinski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, Bensman A, Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2012; 7:1051-7.
2. Jones CL, Eddy AA. Tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 572-86.
3. Tong JE, Howell DN, Foreman JW. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a pediatric patient. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 306-9.
4. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2159-73.
5. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 956-61.
6. Dixit MP, Nguyen C, Carson T, Guedes B, Dixit NM, Bell JM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-associated acute interstitial nephritis with granular tubular basement membrane deposits. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 145-8.