**Título: Nefritis Túbulo Intersticial por Leflunomida.**

**English Tittle: Nephritis Tubule Interstitial for Leflunomide.**

Maite Hurtado Uriarte

Filiación institucional:

Hospital Universitario San Rafael Bogotá, Servicio de Medicina Interna, Unidad de Nefrología.

Nefróloga de RTS Baxter.

Oscar Barbosa.

Filiación institucional:

Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá. Universidad Corpas.

Residente Medicina Interna.

Felipe Santacruz.

Medico Hospitalario servicio de nefrología.

Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá.

Autor responsable:

Maite Hurtado Uriarte

Dirección completa: calle 85 N 9-52 apt 201

Número telefónico y de fax : (57) 3214521161

Dirección electrónica: maitehu@gmail.com

**Resumen**

La asociación entre compromiso renal como Nefritis Túbulo Intersticial y el uso de Leflunomide no está descrito en la literatura, este medicamento no es reconocido como nefrotóxico y por lo tanto no se realiza seguimiento de la función renal bajo el uso de este.

Presentamos el caso de una paciente que ingresa al Hospital Universitario Clínica San Rafael por síntomas clínicos inespecíficos y deterioro rápido de la función renal. Tras descartar las principales causas es llevada a biopsia renal, comprobando la presencia de nefritis túbulo intersticial severa. Para ese momento el único agente exposicional era leflunomida. Con posterioridad a la suspensión del medicamento se evidenció la recuperación completa de la función renal.

Es nuestra intención exponer este caso con el fin de llamar la atención sobre la relación entre el uso de leflunomida y nefrotoxicidad, y de tal forma promover la documentación de casos similares.

The link between renal Tubule Interstitial Nephritis and the use of Leflunomide has not been described in the literature yet, this drug is not recognized as a nephrotoxic; therefore tracking renal function is not usually performed.

We report the case of a patient admitted to the University Hospital of Clinic San Rafael by non-specific clinical symptoms and rapid deterioration of renal function. After ruling out the usual causes, we performed a renal biopsy, documenting the presence of severe tubule interstitial nephritis. By the time the use of Leflunomide was the only unusual precedent. After we suspended the treatment, the patient showed full recovery of the renal function.

It is our intention to describe this case to highlight the connection between renal Tubule Interstitial Nephritis and the use of Leflunomide in order to promote keeping track of similar cases.

**Palabras claves:** Nefritis túbulo intersticial, leflunomida.

Key Words: **Nephritis, Tubule Interstitial, Leflunomide.**

 **Nefritis túbulo intersticial por leflunomida. Reporte de caso**

*Maite Hurtado Uriarte1, Oscar Barbosa2, Felipe Santacruz3*

*1 Nefróloga Hospital Universitario Clínica San Rafael*

*2Residente Medicina Interna, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Universidad Corpas.*

*3 Medico Hospitalario Nefrología Hospital Universitario Clínica San Rafael.*

**Introducción**

La leflunomida es un agente inmunomodulador no citotoxico, inhibidor de la síntesis de novó de las pirimidinas, por lo que finalmente la leflunomida bloquea la expansión clonal de los linfocitos T.1–5

Las guías de práctica clínica de artritis reumatoide recomiendan el uso de leflunomida como alternativa al tratamiento con metotrexate en pacientes con artritis reumatoidea. La dosis usual es de 20mg/dia o 100 mg/semana para los pacientes con esta patología; su uso se soporta en publicaciones y guías de manejo internacionales.11–15

Las principales reacciones adversar descritas en pacientes bajo el uso de Leflunomida, en más del 10% de los casos, son cefalea, alopecia, diarrea, nauseas, e infección del tracto respiratorio; se describen además otras reacciones menos frecuentes como falla hepática; sin embargo dentro de estas no se encuentra reportado efectos adversos a nivel renal, como nefritis túbulo intersticial.11,15–18

**Descripción del caso**

Se trata de un paciente de género femenino, 50 años de edad, con antecedente de artritis reumatoide diagnosticada hace 10 años, en tratamiento inicial con metotrexate, sulfasalazina, cloroquina, prednisona y AINES ocasional por dolor. En seguimiento por su patología reumatológica, el último control realizado hace 8 meses mostro inactividad de la enfermedad, y una función renal de la misma fecha en rango normal (creatinina de 0.7 mg/dl). Por indicación del reumatólogo se suspende el tratamiento previo y se inicia tratamiento con Leflunomida en una dosis de 20 mg al día, desde entonces la paciente afirma que consumió en dos oportunidades AINES por dolor, la última vez hace 4 meses.

Ingresa al hospital con un cuadro clínico de tres meses de evolución consistente en sensación vertiginosa, nauseas, perdida involuntaria de peso de 10 kilogramos, un mes antes de ser recibida por nuestro servicio, la paciente independientemente se realizó exámenes de forma ambulatoria en los que llaman la atención los siguientes resultados: (i) creatinina de 3.7mg/dl, y (ii) parcial de orina con proteínas 100mg/dl, leucocitos 20 xc, sin hematuria. Por persistencia de síntomas consulta a nuestra institución. El paciente presentó los siguientes signos vitales: FC 84 LPM, FR 19 RPM, TA 120/75 mmHg, T 36.6°C, SatO2 94% con FIO2 al 21%, sin hallazgos relevantes en el examen físico. A su ingreso se realizan nuevos exámenes de laboratorio con creatinina de 4.7mg/dl, BUN 59.2mg/dL, parcial de orina densidad 1.015, pH 6, proteínas 100md/dl, glucosa 50 mg/dl, leucocitos 11/CPA, sin hematuria, hemograma con leucocitos 11500, neutrófilos 65%, linfocitos 26%, hemoglobina 12.6d/dl, hematocrito 37%, VCM 76.5fL, HCM 76.5 pg, RDW 14.8%, plaquetas 360000, sodio 140 mmol/L, potasio 4.4 mmol/L, cloro 111 mmol/L.

Valorada por nuestro servicio de nefrología, por el rápido deterioro de la función renal, con uroanálisis en el que se evidencia sedimento activo, se decidió completar estudios. Como único antecedente de importancia en este momento de la evolución era el uso de Leflunomida, por esta razón se prescribió la suspensión del medicamento, y se empezó a suministrar prednisona en dosis de 1mg/kg. Se realizan exámenes adicionales que muestran los siguientes resultados: calcio ionico 1.21 mmol/L, fosforo 4.1 mg/dL, PTH 124.2 pg/ml, ácido urico 4.4 mg/dL, albumina 4 g/dL, glucosa 104mg/dl, ANAS positivos 1/160 patrón moteado, anti DNA negativo, anti LA negativo, anti RO negativo, anti SM negativo, anti RNP negativo, C3 y C4 normales, C anca negativo, P anca positivo 1/80; hepatitis B, hepatitis C, VIH y VDRL negativos. La ecografía renal mostro riñones de tamaño normal (Riñón derecho 107 x 37 x 39 mm parénquima de 15 mm, Riñón izquierdo 107 x 37 x 38 mm parénquima de 13 mm, adecuada diferenciación cortico-medular), por lo que se realizó biopsia de este órgano. Durante los ocho días siguientes se evidencia azoados en descenso (ver grafica numero 1).

La biopsia renal confirma diagnostico histopatológico de nefritis tubulointersticial (NTI) con componente inflamatorio agudo (ver grafica numero 2).

**Discusión**

La Leflunomida es un agente inmunomodulador no citotoxico, es una sustancia profarmaco, que tras su metabolismo hepático pasa a teriflunomida, que es un inhibidor selectivo y reversible de la dihidroorotato deshidrogenasa, enzima que participa en la formación de uridinmonofosfato, elemento esencial en la síntesis de novó de las pirimidinas. Estas son un componente básico para completar el ciclo celular de los linfocitos T activados, por lo que finalmente la leflunomida bloquea la expansión clonal de estos linfocitos.1–5

El mecanismo previamente mencionado no explica totalmente sus efectos antiinflamtorios, analgésicos, inmunoreguladores y antiproliferativos, por lo que además se han descrito otros mecanismos de acción como: 1. Inhibición de la adhesión leucocitaria al endotelio vascular y de la producción de metaloproteasas y citoquinas (principalmente factor de necrosis tumoral alfa, factor nuclear kappa, e interleuquina 1), 2. Inhibición de la tirocinasa en los linfocitos T activados lo que bloquea la producción de anticuerpos por los linfocitos B y ocasiona menor proliferación celular, 3. Disminución de la expresión de las moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1), 4. Inhibición de la 5 – lipooxigenasa y ciclooxigenasa 2, 5. Inhibición de la glucosilacion de membranas.6–10

La nefritis túbulo intersticial (NTI) es una lesión renal que causa disminución aguda del aclaramiento de la creatinina, se presenta clínicamente con síntomas inespecíficos como nausea, vomito, malestar general, o incluso el paciente puede estar asintomático. Los exámenes paraclínicos muestran un aumento de creatinina, eosinofilia y eosinofiluria, sedimento urinario actico y un grado variable de proteinuria que puede incluso estar en rango nefrótico. La biopsia renal se caracteriza por infiltrado inflamatorio en el intersticio renal. De acuerdo con la literatura revisada la principal causa de NTI son los fármacos (hasta el 75% de los casos); virtualmente cualquier medicamento puede causar NTI aguda, sin embargo solo algunos medicamentos se han asociado a esta patología, los fármacos más frecuentemente vinculados son los antibióticos como meticilina, penicilinas, rifampicina, y sulfonamidas. Y el otro grupo frecuentemente asociado son los antinflamatorios no esteroideos incluyendo los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa 2. Las otras causas descritas son infecciones (4-10%), síndrome de nefritis túbulo intersticial con uveítis (5-10%), y enfermedades autoinmunes o sistémicas en el 10 a 20% de los casos (Sarcoidosis, síndrome de Sjogren, y lupus eritematoso sistémico). Estas causas deben ser estudiadas una vez se realiza la confirmación histopatológica. 19–23

En nuestra búsqueda en la literatura señalada encontramos la descripción de dos casos de reacciones adversas renales asociadas al uso de Leflunomida. La primera se trata de una paciente de género femenino de 36 años con artritis seronegativa, tratada con leflunomida 20 mg y posterior al inicio de esta se documenta acidosis tubular renal. Y el segundo caso describe un hombre de 70 años con diagnóstico de artritis reumatoide, que presenta nefritis túbulo intersticial asociada a una dosis elevada de leflunomida (equivalente a 34mg/dia). En nuestra búsqueda no encontramos ningún caso de nefritis túbulo intersticial con la dosis recomendada de leflunomida.24,25

El caso presentado genera un reto diagnóstico. Dada la ausencia de descripciones en la literatura del compromiso renal por este medicamento y la evolución satisfactoria de la paciente con la suspensión de este. Consideramos importante compartir nuestra experiencia para aportar en la creación de una base de casos sobre la relacion entre la NTI y un agente etiológico hasta el momento no descrito.

**Grafica Numero 1.**

**Creatinina de la paciente durante el seguimiento**

Creatinina en mg/dl.

**Grafica Numero 2**

**Biopsia renal de la paciente**

Conflicto de intereses: Ninguno

Fuente de financiación: recursos propios

**Referencias bibliográficas:**

1. Greene S, Watanabe K, Braatz-Trulson J LL. Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase by the immunosuppressive agent leflunomide. Biochem Pharmacol. Biochem Pharmacol 1995;50(6):861–7.

2. Rückemann K, Fairbanks LD, Carrey EA, et al. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T lymphocytes from healthy humans. J Biol Chem 1998;273(34):21682–91.

3. Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. J Pharmacol Exp Ther 1995;275(2):1043–9.

4. Williamson RA, Yea CM, Robson PA, et al . Dihydroorotate dehydrogenase is a target for the biological effects of leflunomide. Transpl Proc1 Williamson RA, Yea C Robson PA, Curnock AP, Gadher S, Hamblet AB, Woodward K, Bruneau JM, Hamblet P, Spinella-Jaegle S, Morand P, Court O, Sautés C, Westwood R, Hercend T, Kuo EA RE Dihydroorotate dehydrogenase is a target t 1996;28(6):3088–91.

5. RI F. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1998;25(53):20–6.

6. Xu X, Williams JW, Bremer EG, Finnegan A CA. Inhibition of protein tyrosine phosphorylation in T cells by a novel immunosuppressive agent, leflunomide. J Bio Chem 1995;270:12398–403.

7. Siemasko KF, Chong AS.F, Williams JW, et al. Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide. Trasplantation 1996;61:35–641.

8. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC, et al. Expression of ICAM-1 and MMP-1 in rheumatoid synovial tissue after treatment with leflunomide or methotrexate. Arthritis Rheum 1999;42:162.

9. Hamilton LC, Vojnovic I WT. A771726, the active metabolite of leflunomide, directly inhibits the activity of cyclo-oxygenase-2 in vitro and in vivo in a substrate-sensitive manner. Br J Pharmacol 1999;127(7):1589–96.

10. Weithmann KU, Jeske S S V. Effect of leflunomide on constitutive and inducible pathways of cellular eicosanoid generation. Agents Actions 1994;41(3-4):164–70.

11. B R. Clinical Experience With Leflunomide in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 1998;53:27–32.

12. Essalud. Guía de práctica clínica para la deteccion temprana, diagnostico y tratamiento de la artritis reumatoide. Minist la Protección Soc 2004;1–50.

13. Popovic M, Stefanovic D, Pejnovic N, et al. Comparative study of the clinical efficacy of four DMARDs (leflunomide, methotrexate, cyclosporine, and levamisole) in patients with rheumatoid arthritis. Transpl Proc 1998;30(8):4135–6.

14. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. Update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) Recommendations for the use of Disease-Modifying Anti- Rheumatic Drugs and Biologics in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). Arthritis Care Res 2012;64(5):625–39.

15. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 1999;23(353(9149)):259–66.

16. Baede M. Arava (leflunomide) [product characteristics]. Fourth Assess Rep 2007 [Internet] 1990;mixi:941–54. Available from: http://www.ipcc.ch/publications\_and\_data/publications\_and\_data\_reports.shtml

17. Laval, Quebec CS-ACI. Arava (leflunomide) [product monograph]. 2015;January.

18. Bridgewater NS-A. Arava (leflunomide) [prescribing information]. 2015;August.

19. Rossert JA FE. Acute interstitial nephritis. In: Limited E, editor. Comprehensive Clinical Nephrology. Philadelphia: 2003. p. Vol 1, p.769.

20. Ten RM, Torres VE, Milliner DS, et al. Acute interstitial nephritis: immunologic and clinical aspects. Mayo Clin Proc 1988;63(9):921.

21. Michel DM KC. Acute interstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 1998;9(3):506.

22. J R. Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2001;60(2):804.

23. Praga M GE. Acute interstitial nephritis. Kidney Int 2010;77(11):956.

24. Evans SJ, Webb D, Lawson TM, et al. Renal tubular acidosis associated with leflunomide. Rheumatology [Internet] 2007;46(6):1040–1040. Available from: http://www.rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/rheumatology/kem044

25. Hayda A, Hujair N, Kirkha B,et al. Chronic overdose of leflunomide inducing interstitial nephritis. Nephrol Dial Transpl 2004;19:1334.