

Comunicación breve

Nefritis tubulointersticial por estreptococo β -hemolítico del grupo A

Causa infrecuente de insuficiencia renal aguda en la edad pediátrica

Dres. José Alberto Ramírez*, Paula Coccia**, Jorge Roberto Ferraris*, Susana Ruiz*, Lidia Ghezzi* y Guillermo Gallo***

Resumen

La nefritis tubulointersticial en la edad pediátrica es una causa poco frecuente de insuficiencia renal aguda.

Presentamos a una niña de 2 años de edad que presentó insuficiencia renal aguda oligoanúrica en el contexto de una enfermedad invasiva por estreptococo β -hemolítico del grupo A, con requerimiento de diálisis peritoneal para el manejo de la insuficiencia renal aguda. Mediante el aislamiento del estreptococo β -hemolítico en el hemocultivo se hizo el diagnóstico de enfermedad invasiva. La biopsia renal en la etapa aguda mostró un infiltrado intersticial linfocitario, característico de la nefritis tubulointersticial aguda. El tratamiento médico de sostén y dialítico se acompañó de recuperación de la filtración glomerular, no así de la función tubular, la que aún sigue comprometida a los 3 meses del episodio agudo.

Mientras que la glomerulonefritis aguda es una entidad ampliamente reconocida en la infección por estreptococo β -hemolítico, su asociación con la nefritis tubulointersticial aguda ha sido descripta esporádicamente.

La biopsia renal, que mostró una nefritis intersticial aguda en nuestra paciente, confirmó la asociación que existe entre ésta y la enfermedad estreptocócica invasiva.

El cuadro clínico y la insuficiencia renal aguda oligoanúrica en la paciente fueron determinantes de la decisión de la biopsia renal que permitió el diagnóstico etiológico, aun cuando la faringitis estreptocócica a los 2 años de edad es infrecuente al igual que la enfermedad invasiva consecutiva a faringitis estreptocócica aguda.

Palabras clave: estreptococo β -hemolítico del grupo A, nefritis intersticial aguda, insuficiencia renal aguda.

Summary

Tubule-interstitial nephritis is an uncommon cause of acute renal failure in pediatric patients. We report a girl of 2 years of age, admitted in acute oligo-anuric renal failure. Acute renal failure was diagnosed as being related to an invasive Group A streptococcal infection. The patient had systemic symptoms as well as serologic evidence of streptococcal infection. The isolation of Group A β -hemolytic Streptococcus from blood cultures confirmed the diagnosis of an invasive streptococcal infection. Renal biopsy performed in the acute phase disclosed an interstitial infiltrate characteristic of a sterile acute tubule-interstitial nephritis. Supportive therapy, including peritoneal dialysis,

allowed the patient to recover renal function, though tubular dysfunction was still present at 3 months of follow-up.

While glomerular involvement following group A β -hemolytic streptococcal infection is a well recognized condition, its association with interstitial nephritis have been sporadically documented. The present case confirms the assertion that acute interstitial nephritis is one of the many facets of invasive streptococcal infection; thus a high index of suspicion or a renal biopsy may be needed in order to establish the correct diagnosis, as was the case of our young patient, who had a streptococcal pharyngitis though invasive infection rarely occurs after an episode of acute pharyngitis.

Key words: group A β -hemolytic Streptococcus, invasive infection, interstitial nephritis, acute renal failure.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) en lactantes y niños de primera infancia, obedece fundamentalmente a dos causas: el síndrome urémico hemolítico (SUH) e IRA isquémica o necrosis tubular aguda (NTA).

La nefritis tubulointersticial (NTI) como causa de IRA durante la edad pediátrica es poco frecuente. El 7% de los casos de IRA en pediatría obedecerían a esta causa, mientras que en adultos ésta sería responsable del 10 al 25% de ellos.¹

Esta nefropatía se caracteriza por la presencia de infiltrado de células inflamatorias de tipo focal o difuso y edema en el intersticio renal, con compromiso de los túbulos (tubulitis y necrosis tubular) con arterias y glomérulos indemnes.²

Desde el punto de vista clínico, se puede observar IRA con diuresis conservada u oligoanuria, esta última presente en el 80% de los casos. En el examen de orina se

* Servicio de Nefrología Pediátrica, Departamento de Pediatría Hospital Italiano.

** Nefrología Pediátrica Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez.

*** Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:

José A. Ramírez, Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Italiano, Gascón 450 (1181), Buenos Aires, Argentina.

describió proteinuria, hematuria, piuria, leucocituria y presencia de eosinófilos, aunque a veces el sedimento es normal y sólo está presente la hipostenuria.

Las causas más frecuentemente descritas en niños son: 1) infecciones sistémicas, muy frecuentemente entre ellas el estreptococo β -hemolítico (EBH), 2) enfermedades autoinmunes asociadas a glomerulopatías, como lupus, glomerulonefritis postestreptocócica, glomerulopatía membranosa, nefritis por shunt, nefropatía por IgA y no asociadas a glomerulopatías, como el rechazo del trasplante renal, y 3) las producidas por hipersensibilidad a medicamentos como antibióticos, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y diuréticos.^{3,4}

En esta comunicación presentamos una niña de 2 años que presentó IRA oligoanúrica en el contexto de una enfermedad invasiva por EBH (EBHI).

HISTORIA CLÍNICA

Niña de 2 años procedente de Santa Rosa, La Pampa, que comenzó con un cuadro de faringitis, fiebre, vómitos y diarrea, por lo cual recibió ibuprofeno y novalgina como medicación sintomática a dosis adecuadas. Ingresó a las 36 hs de evolución al Hospital de La Pampa con oligoanuria. Antecedentes familiares: hermana mayor con faringitis estreptocócica y madre portadora de estreptococo en fauces.

Laboratorio al ingreso: hematócrito (Hto), 32%; glóbulos blancos, 16.200/mm³; plaquetas normales; creatinina, 2,9 mg%; urea, 149 mg%; C3 y C4 disminuidos (véase Tabla 1).

Ecografía renal, normal.

Se colocó a la paciente en plan de diálisis peritoneal, se medicó con ceftriaxona y se la derivó a nuestro Hospital para estudio y tratamiento.

Al ingreso a nuestro Hospital la paciente estaba oligoanúrica, pálida y presentaba lesiones en piel: placa eritematosa con bordes netos en muslo izquierdo, lesiones eritematosas en manos seguidas de fina descamación, labios resecos, agrietados y enrojecidos (Fotografía 1).

Los datos de laboratorio de ingreso mostraron: ionograma: Na 128/K 3,5/Cl 95; creatinina, 3,6 mg%, urea 148 mg%; LDH, 280 U/L. Examen de orina: densidad, 1.010;

pH, 7,5; proteínas ++; hemoglobina: abundante, campo cubierto de leucocitos, hematíes 15-20 por campo y piocitos, abundantes. A las 24 hs del ingreso presentó descenso del Hto: 24% y de las plaquetas (35.000/mm³), por lo que se transfundió con glóbulos rojos.

Dos hemocultivos e hisopado de fauces obtenidos en La Pampa fueron positivos para estreptococo β -hemolítico del grupo A.

Durante la internación, la paciente continuó en diálisis peritoneal y se realizaron los siguientes estudios:

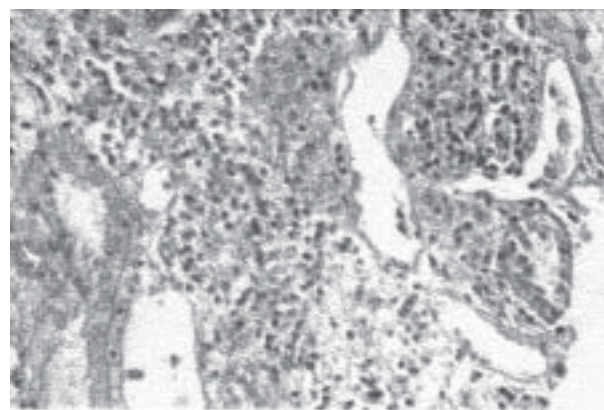
ASTO: 512 U Todd (VN: <200), FAN, antiDNA, ANCA (C y P): negativos y anticardiolipinas: normales (GPL: 14 U- MPL: 15 U).

C3: 77 mg% (VN para 2 años: 84-177), C4: 18% (VN: 10-37).

FOTOGRAFÍA 1. Placa eritematosa, "tipo erisipeloides", de 7 cm x 7 cm, en la parte posterior del muslo, de bordes netos, con vesículas miliarias periféricas y descamación furfurácea



FOTOGRAFÍA 2. Microscopía óptica de biopsia de riñón en la que se observa infiltrado mononuclear linfocitario intersticial. En el interior de los túbulos y vénulas, linfocitos y elementos formes de la sangre (PAS x 100)



Verotoxina en materia fecal: negativa.

Coagulograma, fibrinógeno y dímero D normales.

Se efectuó punción biopsia renal, con transfusión de plaquetas durante el procedimiento. La biopsia incluyó once glomérulos, histológicamente normales en la microscopía óptica y negativos en la inmunofluorescencia.

Tanto en la corteza como en la médula, pero más intensos en esta última, se observaron infiltrados inflamatorios intersticiales que frecuentemente invadían túbulos contorneados y asas de Henle con necrosis del epitelio; éstos estaban compuestos predominantemente por linfocitos, en su mayoría activados; estos linfocitos eran policlonales, con presencia de células B (CD20 positivas) y T (CD3 positivas), en la inmunofluorescencia se observaron depósitos de IgG e IgM en la membrana de algunos linfocitos B y a veces, también en el citoplasma. Estos depósitos se acompañaban por menor número de polimorfonucleares neutrófilos, los cuales a veces confluían en pequeños acúmulos. No se observaron depósitos de inmunoglobulinas, C3 ni C1q en las membranas basales tubulares. Las arterias eran normales. En la luz de capilares y vénulas se evidenció la presencia de linfocitos (*Fotografía 2*).

Diagnóstico anatomopatológico: Nefritis tubulointersticial grave.

La niña requirió en total 7 días de diálisis peritoneal, comenzando posteriormente a recuperar la diuresis en forma progresiva y del mismo modo, la función renal (*Tabla 1*), normalizando también el complemento.

El cuadro clínico, el aislamiento en el hemocultivo del EBH grupo A y la nefritis intersticial aguda fueron vitales para asociar la IRA a la enfermedad invasiva estreptocócica.

Durante el seguimiento por consultorio externo, la paciente presentó ionogramas con sodio plasmático en el límite superior normal y orinas hipotónicas compatibles con disfunción tubular del asa de Henle y del túbulo colector. A 3 meses de la enfermedad aguda, la paciente aún presentaba polidipsia e hipostenuria.

DISCUSIÓN

Los casos descriptos de NTI, tanto en adultos como en niños, se han asociado durante los últimos años fundamentalmente con el uso de fármacos como AINE, antibióticos y diuréticos.⁵ Sin embargo, en la era preantibiótica, esta patología era una complicación frecuente de infecciones sistémicas graves, como la escarlatina y la difteria.

En autopsias de pacientes que fallecían seis días después del comienzo de la escarlatina, se encontraban bacterias y supuración en los órganos afectados; mientras que en aquellos que morían entre el sexto y el decimoquinto día, se hallaban infiltrados inflamatorios sin gérmenes, sobre todo en corazón y riñón.²

Posteriormente, se documentaron casos de NTI asociada con otras infecciones como toxoplasmosis, leptospirosis, mononucleosis infecciosa, brucelosis, sífilis y últimamente vinculados al síndrome de Kawasaki.^{1,2,6}

En las dos últimas décadas se ha obser-

TABLA 1. Laboratorio en la fase aguda e inmediatamente consecutivo al alta

	Ingreso (La Pampa)	Ingreso al hospital		Alta hospitalaria		
	36 hs de evolución	4° día de evolución	5° día de evolución	12° día de evolución	15° día de evolución	1er. mes de evolución
Urea (mg%)	149	148	124	145	208	36
Creatinina (mg%)	2,9	3,6		1	1,1	0,7
Hto (%)	32	28		34	34,6	32
Plaquetas (por mm ³)	normales	98.000	31.000	544.000	408.000	normales
Complemento C3/C4 (mg%)	41/9	71/18			197/35	

vado un incremento en la frecuencia de infecciones invasivas por EBH, asociado también con un incremento de la mortalidad cuando se instaura el síndrome de shock tóxico.^{7,8} Recientemente, en nuestro medio se publicó una serie de 70 infecciones por EBH en 70 niños evaluados retrospectivamente por un período de 10 años, con una incidencia de 5,6 casos cada 10.000 admisiones hospitalarias. El 71% de los niños eran menores de 5 años y 55% de los que presentaron bacteriemia tenían menos de 2 años. En ninguno de estos casos el foco infeccioso inicial fue una faringoamigdalitis estreptocócica.⁷

Nuestra paciente ingresó con un cuadro de IRA oligoanúrica con requerimiento de diálisis peritoneal. Al inicio de la enfermedad se pensó en síndrome urémico hemolítico (SUH), debido a la frecuencia de esta patología como causa de IRA en este grupo etario en nuestro país. La ausencia de anemia microangiopática, el cuadro clínico y los antecedentes familiares orientaron a una infección por EBH con compromiso agudo y grave de la función renal.

La patología renal más frecuentemente asociada con la infección por EBH del grupo A es el síndrome nefrítico secundario a glomerulonefritis posinfecciosa o intrainfecciosa. La frecuencia extremadamente baja de esta complicación en niños pequeños –5% de los casos en menores de 2 años¹– y la gravedad del compromiso renal, establecieron la necesidad de realizar la punción biopsia renal. Esta mostró glomérulos y arterias normales y reveló la presencia del infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial difuso, característico de NTI.

La patogenia de la NTI no ha sido totalmente aclarada. En los casos asociados con fármacos, ésta se relaciona con la participación de la inmunidad celular, no observándose depósitos inmunológicos en las biopsias renales.^{3,5}

En las NTI secundarias a agentes infecciosos, la afectación inflamatoria tubulointersticial puede ser por acción “directa” del agente infeccioso o “reactiva” (ausencia de bacterias en el intersticio). La NTI por EBH es reactiva o estéril. En las NTI infecciosas, y en particular en las secundarias a la infección por EBH, las lesiones anatomopatológicas que se correlacionan directamente con

el curso agudo de la enfermedad son: el edema y la lesión tubular y la infiltración intersticial por linfocitos activados (“nefritis linfomatosa”); éstos también pueden invadir la pared tubular y la membrana basal.²

La biopsia renal en 13 niños con diagnóstico clínico de NTI aguda con evidencias de infección sistémica en el 77% de los casos e infección estreptocócica documentada por serología, bacteriología o ambos en el 70% de ellos, reveló en la microscopía óptica la infiltración intersticial a predominio de linfocitos.⁹ En nuestra paciente, los hallazgos anatomopatológicos concuerdan con lo antedicho. Más aún, la inmunomarcación de los linfocitos reveló que el infiltrado linfocitario era mixto, tanto de células B como de células T. Este infiltrado mixto acompaña a procesos “reactivos”; no así los infiltrados mononucleares de células T, que se observan en la infiltración renal de leucemias linfoblásticas agudas tipo T y en linfomas no Hodgkin.⁴

El estudio de biopsias de riñón humano con NTI y de animales con NTI experimentalmente inducida muestran que la reacción inflamatoria aguda del intersticio renal está asociada al daño de células tubulares. El origen de la lesión sería multifactorial y secundaria a una interacción directa entre las células inflamatorias y las células tubulares y a la liberación de moléculas solubles por parte de las células inflamatorias o a la activación de la cascada del complemento.³

Las células tubulares activas producen moléculas proinflamatorias: citoquinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y quimioquinas. De este modo, las células tubulares, en coparticipación con las células infiltrantes, amplifican la respuesta inflamatoria intersticial.^{2,5}

La ausencia de depósitos inmunes y la presencia de infiltrados intersticiales a predominio de células T sugieren la participación de los mecanismos de inmunidad celular en el daño intersticial que se observa en las NTI infecciosas reactivas.² La causa de la IRA en la NTI se atribuye al edema intersticial y a la inflamación intersticial con tubulitis y necrosis tubular. Esto daría como resultado obstrucción al flujo tubular y pérdida del mismo hacia el intersticio. Factores vasoactivos liberados en el proce-

so inflamatorio renal, conducirían al aumento de la resistencia en el capilar glomerular, con disminución del flujo sanguíneo renal y caída de la filtración glomerular.¹⁰

Llama la atención en nuestra paciente la disminución del complemento, tanto de la fracción C3 como C4 al comienzo del cuadro clínico (vía clásica de consumo del complemento) y sólo de C3 en nuestro Hospital (vía alterna de consumo del complemento) en la primera semana de evolución de la enfermedad. Este descenso del complemento no se acompañó de depósitos en el riñón, en el que tampoco se observaron depósitos de inmunoglobulinas. Esto coincide con la literatura en la que se establece que no es característica de la NTI aguda reactiva la presencia de depósitos inmunes.^{2,3} En el trabajo de Ellis et al.,⁹ 2 de 12 niños con NTI aguda mostraban niveles descendidos de C3 y C3+C4. En 3 de las 10 biopsias procesadas para inmunofluorescencia se observaron depósitos de C3 en la pared vascular y en 1 caso, depósitos de IgG y C3 en la membrana basal.

El depósito de inmunocomplejos y complemento ha sido descrito en pacientes con NTI por fármacos y también en glomerulopatías con compromiso tubulointersticial, como lupus, hepatitis B, sífilis y nefritis por shunt.^{2,3,5}

La hipocomplementemia sin consumo y secundaria a la pérdida de complemento por proteinuria masiva no es el caso de nuestra paciente, ya que inicialmente la IRA era oligoanúrica.¹

La plaquetopenia observada en nuestra paciente al cuarto día de evolución merece un comentario. Esta alteración se documentó en 7%-17% de pacientes con enfermedad por EBH.^{7,8} Sin embargo, nuestra paciente presentó una plaquetopenia de aproximadamente 48 horas de evolución, cuando los signos clínicos de enfermedad invasiva, al igual que los de infección, estaban controlados. Al descartarse la plaquetopenia que acompaña a la microangiopatía trombótica aguda (ausencia de anemia hemolítica microangiopática) y la de las vasculitis sistémicas trombóticas agudas (ANCA C y P negativos y anticuerpos anticardiolipinas dentro de valores normales), merece considerarse el diagnóstico de seudoplaquetopenia.¹¹ A pesar de que la

NTI es una complicación renal extremadamente infrecuente de la infección estreptocócica, especialmente si ésta se compara con la frecuencia de la glomerulonefritis posinfecciosa e intrainfecciosa, es necesario tenerla en consideración en la IRA oligoanúrica en niños con antecedentes personales y familiares de infección activa por EBH.

La baja frecuencia de la NTI en la enfermedad estreptocócica invasiva y no invasiva puede en realidad ser un subregistro de esta complicación, debido a que su diagnóstico de certeza surge de la biopsia renal, la que a su vez tiene indicaciones restringidas a la IRA grave o rápidamente evolutiva de diagnóstico etiológico y patogénico incierto. El diagnóstico presuntivo de NTI sólo se sospechó en el 46% de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de NTI.⁹

El compromiso glomerular intrainfeccioso y posinfeccioso por EBH que clínicamente se expresa como síndrome nefrítico (hematuria, hipertensión y caída de la filtración glomerular) es una entidad reconocida y diagnosticada por el pediatra.

Este es un cuadro generalmente benigno en su fase aguda, que se resuelve sólo con tratamiento médico de sostén y no requiere diálisis. Infrecuentemente adopta la forma de una glomerulopatía rápidamente progresiva (glomerulonefritis endocapilar y exudativa grave con compromiso extracapilar o sin él) que requiere diálisis. En la biopsia renal de estas formas graves de glomerulonefritis, suele observarse compromiso tubulointersticial y arteriolar (vasculitis).

La NTA con IRA en la infección estreptocócica invasiva con clínica de síndrome de shock tóxico es un cuadro grave que se da en el contexto de un fallo multiorgánico, con pronóstico reservado y frecuentemente fatal.

Finalmente, la otra faceta que puede adquirir la infección por EBHI es el caso que presentamos, el que sólo puede ser confirmado con la biopsia renal en la etapa aguda. Se sospecha que el estreptococo involucrado en estos cuadros de NTI reactiva sería diferente a los que habitualmente se aíslan de las fauces por su capacidad de producir toxinas "pirogénicas" con alta capacidad antigénica para inducir una

respuesta inflamatoria y concomitantemente con ésta, la producción de agentes químicos proinflamatorios.

En la literatura pediátrica, la NTI por infección estreptocócica como entidad automopatológica "pura" apenas ha sido mencionada, pero no existen trabajos que ilustren la real magnitud del problema.

En nuestra paciente, la relación temporal entre la infección estreptocócica y el fallo renal por NTI es un hecho inobjetable. Entendemos que un caso clínico es sólo ilustrativo, pero advierte sobre un hecho que se menciona desde hace tiempo y preocupa: la faringoamigdalitis estreptocócica puede afectar a niños antes de la edad preescolar, más aún si están en contacto con hermanos afectados por faringoamigdalitis estreptocócica. Esto de ningún modo invalida dos conceptos epidemiológicos que repetidamente se sostienen en la literatura: 1) el riesgo de casos secundarios de infección invasiva por EBH es bajo, aun en los contactos directos con el caso índice, y 2) la enfermedad estreptocócica invasiva excepcionalmente es secundaria a una faringoamigdalitis.¹²

En el escenario de nuestra paciente, merecen destacarse la sospecha clínica de una infección estreptocócica bacteriémica, luego confirmada, y el inicio precoz del tratamiento antibiótico y de la insuficiencia renal aguda. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Dell KMCR, Kaplan BS, Meyers CM. Interstitial nephritis. En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 823-834.
2. Colvin RB, Fang LST. Interstitial nephritis. En: Tischer CC, Brenner BM, eds. *Renal Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott JB, 1994: 723-768.
3. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35:1257-1270.
4. Jones CL, Heddy AA. Tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:572-586.
5. Rossert J. Drug-induced nephritis. *Kidney Int* 2001; 60:804-817.
6. Veiga PA, Pieroni D, Baier W, Feld LG. Association of Kawasaki disease and acute interstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:421-423.
7. Paganini H, Luppino V, Hernández C, et al. Infecciones invasivas por *Streptococcus* β -hemolítico del Grupo A. *Arch. argent. pediatr* 2001; 99:9-13.
8. Bernaldo de Quiros JC, Moreno S, Cercedo E, et al. Group A streptococcal bacteriemia, a 10 year prospective study. *Medicine* 1997; 76:238-248.
9. Ellis D, Fried WA, Yunis EJ, Blau EB. Acute interstitial nephritis in children: a report of 13 cases and review of the literature. *Pediatrics* 1981; 67:862-870.
10. Fried T. Acute interstitial nephritis. Why do the kidneys fail? *Postgrad Med* 1993; 93:105-120.
11. Rutherford CJ, Frenkel EP. Thrombocytopenia. Issues in diagnosis and therapy. En: Bick RL, ed. *The Medical Clinics of North America*. Philadelphia: Saunders WB, 1994: 555-575.
12. American Academy of Pediatrics. Severe invasive group A streptococcal infections: A subject review. *Pediatrics* 1998; 101:136-140.