

Revista Colombiana de Nefrología

Publicación anticipada en línea

El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores.

Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Cabarcas Barbosa O, Agudelo Restrepo D, San Juanelo Patiño M, Rodelo Ceballos J, Arias I. Glomerulonefritis proliferativa extracapilar como espectro clínico inusual en un paciente con glomerulonefritis post-estreptococcica. Rev. Colomb. Nefrol. 2021;8(1):e485.

Recibido: 22.12.20

Aceptado: 25.01.21

Publicado en línea: 25.01.21

Glomerulonefritis proliferativa extracapilar clínico inusual en un paciente con glomerulonefritis post-estreptococcica

Crescentic glomerulonephritis as an unusual clinical spectrum in a patient with post-streptococcal glomerulonephritis

Omar Cabarcas Barbosa¹ ORCID: 0000-0002-0768-2441, Daniel Agudelo Restrepo² ORCID: 0000-0001-7565-1279, María San Juanelo Patiño ² ORCID: 0000-0003-0281-8765, Joaquín Rodelo Ceballos³ ORCID: 0000-0003-0281-8765, Luis Arias⁴ ORCID: 0000-0001-5301-9264

¹Departamento de nefrología, Universidad Simón Bolívar, Clínica de la Costa, Barranquilla, Atlántico.

²Universidad Simón Bolívar, pregrado de medicina, Barranquilla, Atlántico.

³Departamento de nefrología, Universidad de Antioquia, Hospital universitario San Vicente fundación.

⁴Departamento de patología, Universidad de Antioquia.

Corresponding author: Omarcabarcas27@hotmail.com

RESUMEN

La glomerulonefritis post-infecciosa puede ser desencadenada por virus, bacterias hongos o parásitos. Estos agentes pueden desencadenar una respuesta inflamatoria no controlada sobre el glomérulo y túbulo renal, donde participan la formación de inmunocomplejos y la activación de la vía alterna del complemento. Se han planteado múltiples mecanismos que involucran la generación de anticuerpos contra proteínas que hacen parte de la estructura del estreptococo y son conocidos como antígenos nefritogénicos de los cuales los más estudiados recientemente son la exotoxina pirogénica B del estreptococo y la gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa. La glomerulonefritis post-estreptocócica usualmente tiene un curso benigno con complicaciones que pueden ser controlados con manejo de soporte. Es infrecuente en el adulto sin embargo, cuando se produce tiene peor pronóstico en comparación con los niños. Las lesiones proliferativas extracapilares son inusuales en la glomerulonefritis post-estreptocócica. Se presenta caso de un

paciente adulto que debuto con una glomerulonefritis rápidamente progresiva secundario a una infección por estreptococo.

PALABRAS CLAVE

Postinfeccioso, glomerulonefritis crescentica, postestreptococica, injuria renal aguda, biopsia renal.

ABSTRACT:

Post-infectious glomerulonephritis can be triggered by viruses, bacteria, fungi, or parasites. These agents can trigger an uncontrolled inflammatory response on the glomerulus and renal tubule, where the formation of immunocomplexes and the activation of the alternative complement pathway participate. Multiple mechanisms have been proposed that involve the generation of antibodies against proteins that are part of the structure of streptococcus and are known as nephrytogenic antigens of which the most recently studied are pyrogenic exotoxin B of streptococcus and glyceraldehyde 3 phosphate dehydrogenase. Post-streptococcal glomerulonephritis usually has a benign course with complications that can be controlled with supportive management. It is rare in adults, however, when it occurs, it has a worse prognosis compared to children. Extracapillary proliferative lesions are unusual in post-streptococcal glomerulonephritis. The case of an adult patient who debuted with rapidly progressive glomerulonephritis secondary to a strep infection is presented.

KEYWORDS

Post infectious, Crescentic glomerulonephritis, poststreptococcal, acute renal failure, renal biopsy, renal prognosis

INTRODUCCION

La glomerulonefritis post-infecciosa es un síndrome clínico que puede ser desencadenado por múltiples agentes como bacterias, virus, hongos y parásitos (1). Estos agentes infecciosos generan una respuesta inflamatoria no controlada sobre el glomérulo y túbulo renal, con formación de inmunocomplejos y activación del complemento a través de la vía alternativa (2). El tipo más usual de glomerulonefritis post-infecciosa en el mundo es el causado por el estreptococo beta-hemolítico del grupo A. Una revisión sistemática realizada por Carapetis y colaboradores muestra que la incidencia anual en la población general fué de 472.000 casos, de los cuales

456.000 se documentaron en países en vía de desarrollo, con una mortalidad del 1%, afectando en su mayoría a la población pediátrica (3).

Aunque las condiciones de pobreza, los sistemas de salud ineficientes y el inicio tardío de tratamiento antimicrobiano han sido los condicionantes más relevantes en la prevalencia de las enfermedades estreptocócicas, en los estudios poblacionales realizados en los últimos años han visto una disminución significativa en la incidencia de glomerulonefritis postestreptocócica; Por otro lado, registros de biopsias renales han identificado casos en poblaciones vulnerables como los ancianos en condiciones debilitantes por el consumo crónico de alcohol, entre otros (4)(5)

Las observaciones clínicas de Clemens von Pirquet en 1903 fueron la base fundamental para el desarrollo de las teorías actuales en la patogénesis de la glomerulonefritis postestreptocócica. En aquel entonces postuló la existencia de una probable reacción inmunológica a la cual llamó alergia. Esta teoría fué tomando fuerza al sumarse los trabajos experimentales de Dick y los trabajos de Dochez y colaboradores sobre la relación del estreptococo beta hemolítico con la fiebre escarlatina y la relación de las infecciones estreptocócicas en piel y vías respiratorias con casos reportados de glomerulonefritis, respectivamente (6) (7)(8)

Las contribuciones que se han venido realizando a través de los años nos ha llevado a tener un mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados durante la glomerulonefritis post-estreptocócica. En la actualidad se plantean múltiples mecanismos que involucran la generación de anticuerpos contra proteínas que hacen parte de la estructura del estreptococo y son conocidos como antígenos nefritogénicos. Otros posibles mecanismos están relacionados con reactividad cruzada inmunológica contra moléculas propias de la membrana basal glomerular, la producción de anticuerpos contra neuraminidasa estreptocócica y contra receptores de inmunoglobulinas antiestreptocócica. Finalmente, la acción inflamatoria causada por las proteínas de unión a plasmina presentes en las cepas de estreptococos nefritogénicos (2)(9).

Entre 1980 y 1990 se realizaron los primeros trabajos en la identificación de proteínas con actividad de plasmina en pacientes que cursaron con infección estreptocócica y (10)(11)(12)(13)(14). Los antígenos nefritogénicos que hasta la fecha se ha tenido un interés creciente son la Exotoxina B y el receptor de plasmina asociada a la nefritis. (15)(16)(17)(18)(19)(20)

CASO CLINICO

Femenina de 50 años quien consulta por cuadro de 5 días de evolución con orina aspecto marrón, posteriormente hematuria macroscópica, disminución progresiva de la diuresis progresando a anuria, edema facial y extremidades inferiores. Antecedente de haber presentado 20 días previos odinofagia, sensación de masa en cuello, otalgia, fiebre y malestar general. En la evaluación se documentan lesiones maculares en piel de distribución generalizada en brazos y tronco, eritematosas, pruriginosas, sobreelevadas, de aparición intermitente con episodio previo de lesiones similares hace 4 meses. Se solicitan laboratorios que muestran estado ácido base normal, hemograma con leucocitosis sin neutrofilia, recuento plaquetario normal, anemia normocítica normocrómica, deterioro severo de la función y ecografía renales con signos de nefropatía aguda. Adicionalmente con serología negativa para infección por virus hepatitis y VIH; función hepática sin alteraciones y estudios inmunológicos de los cuales solo se identifica disminución de C3 con C4 normal, resto de estudios descartan enfermedades autoinmunes y vasculitis. AELOS en 160, Uroanálisis que reporta proteinuria, hematuria microscópica, leucocituria, ionograma sin alteraciones.

Se realiza diagnóstico de síndrome nefrítico agudo de etiología a determinar. En el seguimiento se identifica deterioro progresivo y severo de la función renal por lo que se hace impresión diagnóstica de una glomerulonefritis rápidamente progresiva; decidiéndose inicio de bolos endovenosos de esteroides por 3 días consecutivos y realización de biopsia renal guiada por ecografía con estudio histológico que reporta glomerulonefritis con proliferación endocapilar y extracapilar con semilunas epiteliales. Ante el deterioro progresivo de la función renal se inicia terapia sustitutiva renal intermitente y bolos de ciclofosfamida 500 mg endovenoso mensual por 3 meses. 2 meses posteriores a su egreso por signos clínicos de recuperación de la función renal la paciente sale del programa de hemodiálisis y continúa en seguimiento ambulatorio por Nefrología.

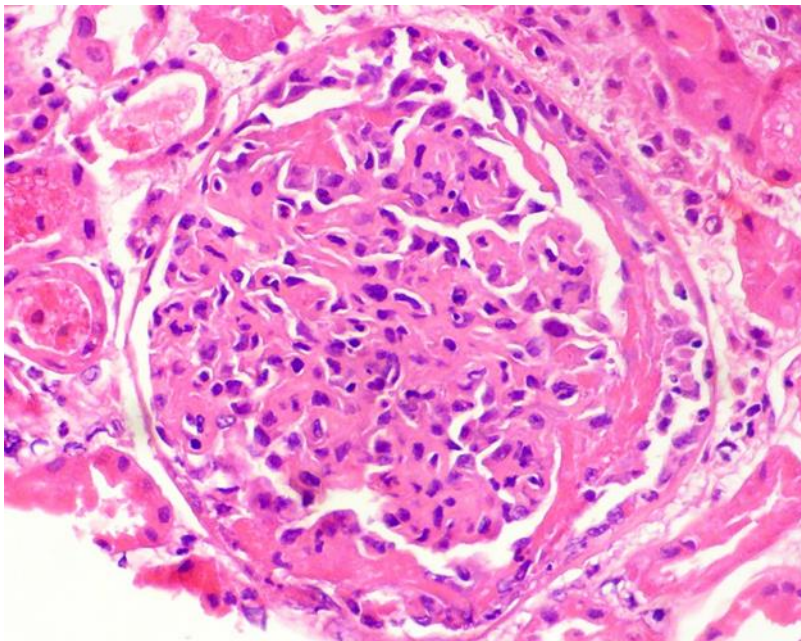


Figura 1. Glomérulo con proliferación endocapilar, disminución de luces capilares y una semiluna epitelial con fibrina. (Hematoxilina eosina, X400).

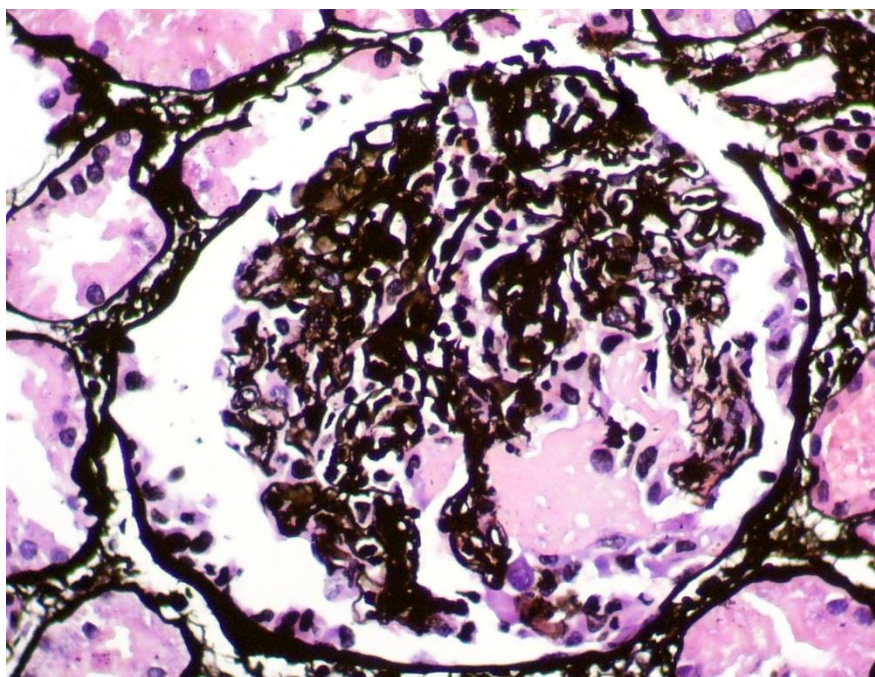


Figura 2. Con la tinción de plata se evidencia un área de necrosis fibrinoide, con disrupción de las paredes capilares (parte inferior derecha del glomérulo). (Plata-metenamina, X400).

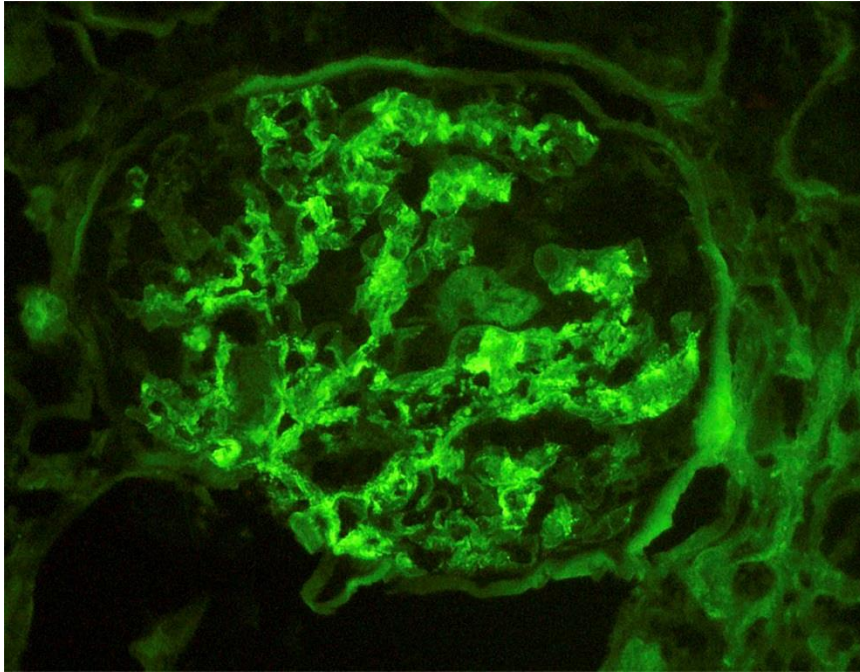


Figura 3. Inmunofluorescencia directa para IgG, demostrando positividad mesangial y en algunas paredes capilares. (Aumento original, X400).

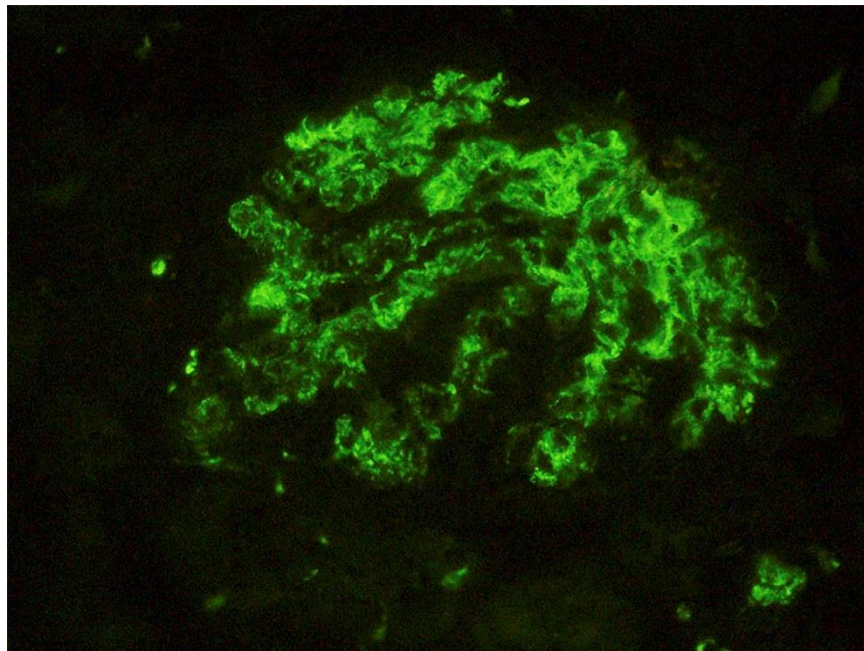


Figura 4. Positividad difusa y fuerte para C3 en mesangio y paredes capilares. (Inmunofluorescencia directa para C3, X400)

Exámenes de ingreso

EXAMEN	RESULTADO
HEMOGRAMA:	LEU: 15700 mm ³ Hb: 11.3 g/ dL (anemia normocitica normocrómica)
FUNCION RENAL:	Creat: 4.3 mg/ dL BUN: 37 mg/ dl
SEROLOGÍA	
<ul style="list-style-type: none"> • HEPATITIS B Y C • ELISA VIH • COMPLEMENTO C3 • COMPLEMENTO C4 • AELOS • p y c ANCAS • ANAS • Anti-DNAss 	NEGATIVO NEGATIVO 20 mg/ dL (bajo) 35 mg/dl (normal) 160 U/mL(elevado) Negativo Negativo Negativo
UROANÁLISIS:	
<ul style="list-style-type: none"> • RECUENTO DE ERITROCITOS • PROTEINAS • RECUENTO DE LEUCOCITOS • BACTERIAS 	250 uL 500 mg/dL 100 uL Cantidad media
IONOGRAMA	K: 6,5 meq/L
FUNCIÓN HEPÁTICA	Normal

Comportamiento de la función renal

BUN	
<ul style="list-style-type: none"> • DIA 1 • DIA 2 • DIA 3 • DIA 4 	57 mg/dL 11 mg/dL 90 mg/dL 88 mg/dL
CREATININA SERICA	
<ul style="list-style-type: none"> • DIA 1 • DIA 2 • DIA 3 • DIA 4 	7.4 mg/dL 11.4 mg/dL 9.7 mg/dL 9.1 mg/dL

EXAMENES FINALES	RESULTADO
HEMOGRAMA:	Hb: 12,1 Hto: 37,9% Leu: 7000 Neu: 64% Plaquetas: 273.000
FUNCION RENAL y ELECTROLITOS:	Creatinina: 1,87 mg/dl BUN; 25,6 mg/dl Proteinas en orina de 24 horas: 96 mg/dia Vol urinario 2190 cc Sodio: 143 Calcio: 10,3 Fosforo: 4,6 K: 5,0
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	C4: 25,8 mg/dl C3: 106,9 mg/dl TSH: 2,43 AELOS: 67 U/ml

DISCUSION

La glomerulonefritis post-estreptocócica en la actualidad es infrecuente en el adulto, sin embargo cuando se produce tiene peor pronóstico con respecto a la población pediátrica. Un análisis retrospectivo publicado por Yao-Ko Wen muestra que de 20 casos de pacientes adultos con glomerulonefritis postinfecciosa el 60% estuvo relacionado con infecciones estafilocócicas frente a un 15% de casos por estreptococos. La proliferación endocapilar difusa y la proliferación mesangial focal fueron los patrones histológicos más frecuentemente encontrados sin una diferencia entre ellos en cuanto a pronóstico. Este cambio epidemiológico puede estar relacionado con el número creciente de adultos diabéticos, consumidores crónicos de licor o usuarios permanentes de drogas intravenosas (21).

Las publicaciones de casos de patrones de glomerulonefritis con proliferación extracapilar secundarias a procesos infecciosos en el adulto son escasas. Existen registros en población pediátrica como el de Dewan y colaboradores donde 19/22 de los casos de glomerulonefritis con proliferación extracapilar estuvieron relacionados con depósitos de inmunocomplejos, predominantemente de etiología postinfecciosa (22); Adicionalmente, otros trabajos han mostrado resultados similares con una incidencia alrededor de un 12% de proliferación extracapilar relacionado con glomerulonefritis postinfecciosa (23)(24).

La glomerulonefritis postesptreptocócica con proliferación extracapilar tiene un peor pronóstico con respecto a los patrones clásicos de presentación de la nefritis. Es de anotar que también dependerá del número de semilunas encontradas, su tipo histológico, compromiso tubulointersticial y si hay acompañamiento clínico de proteinuria en rango nefrótico o compromiso severo de la función renal en el debut (25).

CONCLUSION

La glomerulonefritis post-estreptocócica usualmente tiene un curso benigno con complicaciones que pueden ser controlados con manejo de soporte. El patrón clínico de glomerulonefritis proliferativa extracapilar es inusual y en estos casos se recomienda el inicio oportuno de la terapia inmunosupresora con esteroides y ciclofosfamida

CONFLICTO DE INTERES:

Los autores de este artículo declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE CADA UNO DE LOS AUTORES

Omar Cabarcas Barbosa: Discusión del caso, Recolección de la información, búsqueda bibliográfica, diseño de la historia clínica.

Joaquín Rodelo Ceballos: Asesoría metodológica y discusión del caso.

Luis Fernando Arias: Imágenes de Patología con sus descripciones, correlación clinicopatológica.

Daniel Agudelo: Recolección de datos, búsqueda de bibliografía, elaboración de la historia clínica.

Maria SanJuanelo: Recolección de datos, búsqueda de bibliografía, elaboración de la historia clínica

Revisiones Bibliográficas

1. Kambham N. Postinfectious glomerulonephritis. *Adv Anat Pathol.* 2012 Sep;19(5):338–47.
2. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int.* 2007 Jun;71(11):1094–104.
3. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005 Nov;5(11):685–94.
4. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini M, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. Vol. 13, *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 1998. 293-297 p.

5. Simon P, Ramee MP, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G, et al. Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int.* 1994 Oct;46(4):1192–8.
6. Nelson JD, Brooksaler F. Gabritschewsky—The Forgotten Man of Scarlet Fever. *Am J Dis Child [Internet]*. 1971 Mar 1;121(3):189–94. Available from: <https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1971.02100140055001>
7. DOCHEZ AR. THE SIGNIFICANCE OF STREPTOCOCCUS HEMOLYTICUS IN SCARLET FEVER: AND THE PREPARATION OF A SPECIFIC ANTISCARLATINAL SERUM BY IMMUNIZATION OF THE HORSE TO STREPTOCOCCUS HEMOLYTICUS-SCARLATINAE. *J Am Med Assoc [Internet]*. 1924 Feb 16;82(7):542–4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.1924.02650330034013>
8. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis.* 2003 Apr;3(4):191–200.
9. Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Tamura K, Kuroki A, Sugisaki T, et al. Localization of nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Hum Pathol.* 2010 Sep;41(9):1276–85
10. Villarreal HJ, Fischetti VA, van de Rijn I, Zabriskie JB. The occurrence of a protein in the extracellular products of streptococci isolated from patients with acute glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1979 Feb;149(2):459–72.
11. Lottenberg R, Broder CC, Boyle MD. Identification of a specific receptor for plasmin on a group A streptococcus. *Infect Immun.* 1987 Aug;55(8):1914–8.
12. Broeseker TA, Boyle MD, Lottenberg R. Characterization of the interaction of human plasmin with its specific receptor on a group A streptococcus. *Microb Pathog.* 1988 Jul;5(1):19–27.
13. Pancholi V, Fischetti VA. A major surface protein on group A streptococci is a glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase with multiple binding activity. *J Exp Med.* 1992 Aug;176(2):415–26.
14. Poon-King R, Bannan J, Viteri A, Cu G, Zabriskie JB. Identification of an extracellular plasmin binding protein from nephritogenic streptococci. *J Exp Med.* 1993 Aug;178(2):759–63.
15. Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Sakurai Y, Takeuchi H, Yamamoto K, et al. The role of nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) in glomerulonephritis associated with streptococcal infection. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:417675.
16. Yamakami K, Yoshizawa N, Wakabayashi K, Takeuchi A, Tadakuma T, Boyle MD. The potential role for nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Methods.* 2000 Jun;21(2):185–97.
17. Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M, Oda T, Tamura K, Matsumoto K, et al. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jul;15(7):1785–93.
18. Parra G, Rodríguez-Iturbe B, Batsford S, Vogt A, Mezzano S, Olavarría F, et al. Antibody to streptococcal zymogen in the serum of patients with acute glomerulonephritis: A multicentric study. *Kidney Int [Internet]*. 1998 Aug 1;54(2):509–17. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00012.x>

19. Cu GA, Mezzano S, Bannan JD, Zabriskie JB. Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* [Internet]. 1998 Sep 1;54(3):819–26. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00052.x>
20. Batsford SR, Mezzano S, Mihatsch M, Schiltz E, Rodriguez-Iturbe B. Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? *Kidney Int*. 2005 Sep;68(3):1120–9.
21. Wen Y-K. The spectrum of adult postinfectious glomerulonephritis in the new millennium. *Ren Fail*. 2009;31(8):676–82.
22. Dewan D, Gulati S, Sharma RK, Prasad N, Jain M, Gupta A, et al. Clinical spectrum and outcome of crescentic glomerulonephritis in children in developing countries. *Pediatr Nephrol*. 2008 Mar;23(3):389–94.
23. A clinico-pathologic study of crescentic glomerulonephritis in 50 children. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int*. 1985 Feb;27(2):450–8.
24. El-Husseini AA, El-Agroudy AE, Moustafa FE, Fouda MA, Sobh MA. Impact of clinical and histopathological factors on outcome of Egyptian patients with crescentic glomerulonephritis. *Int Urol Nephrol*. 2003;35(4):543–51.
25. Sasatomi Y, Kiyoshi Y, Takabayashi S. A clinical and pathological study on the characteristics and factors influencing the prognosis of crescentic glomerulonephritis using a cluster analysis. Vol. 49, *Pathology International*. 1999. 781-785 p.