Hospital Luis Calvo Mackenna.
Cátedra de Pediatría
del Prof. Aníbal Ariztía.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Por los Dres. A. MATTAR, P. OLIVOS y A. VARGAS.

A raíz de presentarse en el servicio de Medicina Interna del Hospital Calvo Mackenna un caso de sepsis, complicado con una nefritis intersticial aguda, y que tuvo una evolución fatal, sumada a uno de la clientela particular y que también evolucionó a la muerte, nos ha parecido de interés hacer esta publicación, dada la rareza clínica de esta entidad.

Para claridad de la exposición, es necesario, previo a la relación de los casos clínicos, exponer brevemente lo que la literatura a nuestro alcance consigna sobre este tema.

De acuerdo con numerosos autores (Wolhard y Farr, Varela Fuentes) las nefritis focales se dividen, desde un punto de vista anátomo-patológico, en:

- 1) G. N. focal hemorrágica.
- 2) Nefritis focal embólica.
- 3) Nefritis intersticial aguda séptica.

Esta última variedad, a la que pasaremos revista, es una entidad cuyo diagnóstico, sólo por excepción puede hacerse clínicamente y cuya condición, según Councilman, puede definirse como una inflamación del riñón, caracterizada por una infiltración celular y serosa del tejido intersticial, acompañado, pero no dependiente de ésta, con degeneración del epitelio. El exudado no es purulento y las lesiones pueden ya ser locales o difusas.

Etiología. — Todas estas nefritis intersticiales representan una manifestación local de una enfermedad general.

Rol primordial como causa etiológica juega la sepsis, especialmente la por estreptococo, de ahí su mayor frecuencia en la escarlatina. En casos más raros se presenta en sepsis estafilocócica, continuando una angina, erisipela, en sepsis neumocócica (neumonía empiema).

Duval and Hibbard experimentalmente en perros, con la inoculación de cultivos de estreptococos obtenidos de enfermos de escarlatina, han reproducido la afección, en contraste con las lesiones glomerulares desencadenadas por las toxinas, en ausencia de los gérmenes. Parecería indicar que la nefritis intersticial aguda es debida a la invasión de los riñones por los gérmenes, más que a la acción de las toxinas, como en la glomérulo nefritis aguda.

Por último, y como causas etiológicas, se describen infecciones de otro orden, como difteria, sarampión, varicela, tifoidea.

La infección en todos estos casos sigue la vía hematogena (Pfaundler) y la lesión es siempre bilateral o se verifica siguiendo la vía ascendente, urinaria, y en estos casos la lesión puede ser unilateral.

Patogenia. — Councilman y Scheridde han mostrado que las células que componen el infiltrado emigran de los vasos sanguíneos, siendo por tanto la inflamación predominantemente exudativa, más que proliferativa.

Por otra parte, Landsteiner, en numerosas investigaciones, ha verificado que las lesiones no se limitan al riñón, pues ha encontrado infiltraciones semejantes en hígado, bazo y otros órganos. Es descriptivo el caso citado por Münk, de una nefritis intersticial aguda como complicación de una varicela, en que la tercera parte de las células de infiltración, correspondían a eosinófilos. Encontró semejantes infiltraciones conteniendo eosinófilos, en hígado, bazo, pulmón y páncreas.

Con esta base, Münk mira la nefritis intersticial no como una enfermedad exclusiva del riñón, sino como una exudación celular generalizada, causada por la infección primaria, y en que la lesión renal no es sino una manifestación.

Por último, Kimmelsteil-Huebsmann, Mallory and Keefer interpretan las lesiones exudativo-intersticiales como consecuencia de una reacción hiperérgica en riñones sensibilizados a la toxina presente. Es lo que los primeros autores lla-

man Nachkrankheiten, que tienen similitud con la enfermedad del suero.

Cuadro clínico. — Clínicamente, la nefritis intersticial aguda se caracteriza por la escasez de los síntomas a que da lugar. La afección renal queda enmascarada por el grave cuadro clínico de la afección general que la produce, no siendo raro que la autopsia descubra las lesiones renales, sin que el médico haya llegado a sospechar su existencia en vida del enfermo.

No produce edema ni hipertensión. No es posible diferenciar con seguridad, basándose en los síntomas urinarios o en los elementos morfológicos del sedimento de la orina, esta forma de nefropatía, como es capaz de hacerlo el anatómopatólogo.

En razón de la infiltración renal, es posible que se produzca un aumento difuso del tamaño del riñón, con conservación de su superficie. Por lo tanto, es probable en la palpación abdominal comprobar un aumento apreciable de los riñones.

En la orina se aprecia albuminuria, pero puede ser muy pequeña o estar ausente. Ocasionalmente existe hematuria. La existencia de piuria y bacteruria es también un hallazgo ocasional.

El volumen urinario está constantemente disminuido y más raramente existe anuria. En tal excepcional caso, se produce retención nitrogenada y la muerte se deberá a uremia. Bell y Noble han expresado la creencia que la uremia en estos casos puede resultar de la severa compresión y bloqueo de los vasos, túbulos o de ambos, por el edema e infiltración intersticial.

Consecuencia de nuestra incapacidad para reconocer en vida la nefritis intersticial aguda, nada se sabe sobre la posibilidad de recuperación de estos enfermos. Parecería que la sobrevida, fuera la excepción, ya que corrientemente es complicación de procesos sépticos graves, que usualmente terminan con la muerte.

Por otra parte autores como Aschoff, Loewenthal sugieren que aquellos casos que hayan podido curar, puede la reacción intersticial jugar un rol considerable en la patogénesis de una retracción renal y cuyas manifestaciones pueda darlas años más tarde.

Diagnóstico. — Con lo enunciado antes, se comprende que el diagnóstico seguro es prácticamente imposible durante

la vida. Sólo la experiencia proporciona puntos de apoyo: en el período agudo de la escarlatina se observan preferentemente la nefritis intersticial aguda con reacción linfocitaria. Por tanto, en presencia de una extrema oliguria o anuria en la primera semana de una escarlatina, antes del período en que incide la glomérulo-nefritis difusa aguda, el diagnóstico de nefritis intersticial puede ser sospechado.

Pronóstico y tratamiento. — Sentado, como ya lo hemos hecho, de que el diagnóstico no puede hacerse con seguridad, el pronóstico y tratamiento será el de la enfermedad causal. Si la condición renal puede ser sospechada y existe una oliguria marcada, la descapsulación renal debe intentarse para aliviar la compresión de los elementos nobles del riñón.

Anatomía patológica

La nefritis intersticial es un tipo de nefritis aguda, en la cual el exudado se localiza principalmente en el tejido intersticial del riñón.

Macroscópicamente los riñones están aumentados de volumen; la superficie lisa y brillante muestra un jaspeado rojizo borroso. La sección del órgano permite apreciar un ensanchamiento de la substancia cortical, la que se ve con una estriación rojiza correspondiente a bandas hiperémico-hemorrágicas. En general, la estructura del órgano se ve muy borrosa y la superficie del corte muy brillante, jugosa, edematosa.

Microscópicamente existe una intensa hiperemia vascular y una infiltración celular del tejido intersticial de la corteza. Este infiltrado está constituido casi exclusivamente por elementos linfocitarios, algunas células plasmáticas, uno que otro leucocito y, a veces, es posible encontrar algún mielocito. Los glomérulos y los tubos uriníferos situados fuera de los focos inflamatorios, no presentan alteraciones; aun en el interior de los focos muestran escaso compromiso. Las lesiones glomerulares consisten en intensa hiperemia, y a veces, un exudado en los espacios capsulares. Los tubos uriníferos muestran diferentes grados de degeneración granular de su epitelio y en algunos puntos penetran células del infiltrado en el lumen. Hay que recalcar el hecho del escaso número de leucocitos encontrados en el infiltrado inflamatorio y que éste nunca llega a la supuración.

A veces es posible demostrar la existencia de estreptococos o coli bacilos en el interior de los túbulos.

La intensidad del proceso es variable, pudiendo los elementos inflamatorios distribuirse en focos, que es lo corriente, o bien en forma difusa. La escarlatina determina una nefritis intersticial en focos, que suele evidenciarse ya en el curso de la segunda semana. En relación con estos diferentes grados de intensidad, están las manifestaciones urinarias del paciente, ya que los grandes infiltrados comprimen los tubos uriníferos, dando oliguria o anuria.

Los procesos de curación de la nefritis intersticial son poco conocidos; esto en gran parte, porque la mayoría de ellas termina con la muerte. La forma difusa es totalmente compatible con la vida y sólo las formas en foco pueden lograr la curación.

Anatómicamente el proceso de curación estará representado por focos de tejido cicatricial, los que no constituirán un fundamento eficiente para poder asegurar que se trata de focos curados de nefritis intersticial, ya que otras afecciones pueden llegar a una curación semejante.

CASO CLINICO Nº 1

Enfermedad actual. — Se trata de una niña de 2 años. Inició su enfermedad 5 días antes con decaimiento, irritabilidad, anorexia. Al segundo día tuvo 6 deposiciones líquidas, que no se repiten en los días siguientes. Luego se agregan vómitos y náuseas. Desde el día antes del ingreso está semi inconsciente.

Antecedentes hereditarios. — Nada especial.

Antecedentes personales. — Sin importancia.

Examen físico de ingreso. — Destacó una chica en posición pasiva, semi-inconsciente. A ratos grita y mueve las extremidades en forma desordenada. Marcada disminución del turgor y elasticidad cutánea. Aliento cetónico. Temperatura: 38°8. Respiraciones: 32 por minuto. Pulso: 120 por minuto.

Pupilas mióticas, con reacción a la luz. Mucosa bucal seca, pálida. Cardio-pulmonar nada especial. Hepatomegalia con borde inferior palpable a 3 centímetros bajo reborde. Signos meníngeos ausentes. Reflejo rotuliano exaltado a derecha.

El diagnóstico probable de Policlínica fué: ¿Meningitis tuberculosa? ¿Coma metabólica?

De urgencia se efectuó una glicemia, que resultó de 0.50 gr. por mil. Reacción de Fenling negativa. Una punción lumbar dió salida a líquido cefalorraquídeo de aspecto transparente y cuyo examen químico y citológico fué normal.

Ingresó al servicio de Medicina Interna, en donde vimos al día siguiente a la chica, destacándose en el examen la posición pasiva, embotamiento del sensorio. Grave compromiso del estado general. Profunda deshidratación, con esclerema de la piel de abdomen y muslos. Respiración lenta y profunda. Oliguria marcada. Tinte icterico de la conjuntiva ocular. Hígado alcanzaba la línea

umbilical, borde blando y liso. En flanco izquierdo se palpó una masa del tamaño de una palta, dura, no movable, indolora. Ausencia de signos meníngeos. Por las características clínicas se pensó en una posible sepsis, y por la masa palpable en el flanco izquierdo, en una probable pionefrosis.

Se pidió de urgencia un examen de orina, el que mostró glóbulos de pus abundantes y bacilos gram positivo y negativo. Un hemograma indicó una discreta anemia y una leucocitosis de 21,800 elementos, con neutrofilia de 92 % y marcada desviación a la izquierda. Uremia: 2 grs. x 1,000. El hemo y urocultivo dieron desarrollo de *Scheridhia Coli*.

Se puso en tratamiento mixto con penicilina y sulfatiazol, más una flebo-clisis. A las 24 horas la chica se mantenía exactamente igual y 48 horas más tarde estaba agónica, sensorio obnubilado, respiración estertorosa, pulso con una profunda alteración de su ritmo, estado nauseoso. Lengua seca amarillenta, depapilada. Corazón: tonos apagados, ritmo muy lento, sin concordancia con el pulso. En el abdomen, flanco derecho, se palpaba esta vez una masa semejante a la ya descrita en el flanco izquierdo. Uremia: 1.60 gr. o/oo.

Atendiendo al poco éxito del tratamiento mixto penicilina y sulfá y no conociendo exactamente el germen, ya que el resultado del hemo y urocultivo se obtuvo con posterioridad al fallecimiento de la chica, se agregó estreptomicina, alcanzándose a colocar una dosis de 300 milgrs. La chica falleció horas más tarde.

El diagnóstico clínico con que se envió para el examen de Anatomía Patológica fué: Sepsis. Pionefrosis bilateral. Uremia.

Anatomía patológica. — La necropsia nos revela un niño con regular estado nutritivo, con una otitis media supurada izquierda y cuyas vísceras, mucosas y serosas, en general, muestran una marcada hiperemia.

Llama la atención el gran volumen de ambos riñones, que alcanza aproximadamente al doble de lo normal. El peso es de 90 grs. en el riñón derecho y de 120 grs. en el izquierdo. La cápsula se desprende fácilmente, dejando al descubierto una superficie lisa, cuya coloración es grisácea con un jaspeado rojizo difuso. Al corte macroscópico, el riñón muestra un engrosamiento de su substancia cortical, la que está recorrida por delgadas bandas rojizas perpendiculares a la superficie; estas bandas suelen ser también más anchas, o bien, adquieren la forma de una cuña, con su base dirigida hacia la superficie renal. El resto del parénquima se ve edematoso, con su estructura borrosa, notándose pequeños puntos grisáceos, cuyo tamaño no es mayor que el de una cabeza de alfiler.

Microscópicamente se aprecia una infiltración celular del tejido intersticial de la corteza, que queda totalmente invadido, perdiendo su estructura normal. Las células de este infiltrado corresponden a elementos linfocitarios, células redondas mononucleares con aspecto de linfocitos; y escasos polinucleares. El infiltrado celular se dispone entre los tubos, separándolos y comprimiéndolos.

MICROFOTOGRAFIA N° 1

A mediano aumento, es posible apreciar el infiltrado ocupando el tejido intersticial del riñón. Nótese la compresión y rechazo de los tubos uriníferos.

MICROFOTOGRAFIA N° 2

Con aumento mayor es posible individualizar los elementos del infiltrado que en su mayoría son linfocitarios. En el lumen tubular penetran parte de ellos. El compromiso glomerular es escaso.

Los glomérulos presentan un escaso compromiso, constituido por hipere-mia y pequeña invasión del infiltrado celular vecino.

Los túbulos muestran una degeneración granular de su epitelio, viéndose algunas células descamadas y algunos elementos del infiltrado en el lumen.

Con tinción especial fué posible ubicar algunos grupos de gérmenes en algunos lúmenes tubulares, sin ser posible una clara individualización de ellos.

Comentario anátomo-patológico. — Por las características macro y microscópicas, nuestro caso corresponde a una típica nefritis intersticial.

Llama la atención el compromiso difuso del parénquima renal, ya que en la mayoría de los casos, éste se compromete en focos.

Es de notar cómo el infiltrado celular se ubica en el tejido intersticial, invadiendo en forma apenas apreciable a los túbulos y glomérulos; lo que clínicamente debe traducirse por escasas alteraciones de la orina.

También es notable la compresión que ejerce el infiltrado sobre los túbulos, ahogándolos, lo que está en relación con la oliguria o anuria que se presenta en algunos casos.

Por último, es digno de hacer notar la rareza con que el anátomo-patólogo se encuentra con esta lesión, lo que no guarda relación con el número de sepsis que llegan a sus manos, lo que está indicando que seguramente existe un factor individual predisponente a esta afección.

Comentario. — Los síntomas clínicos dominantes del cuadro fueron: embotamiento del sensorio, con débil reacción a los estímulos, fiebre alta, taquicardia, sub-ictérica, deshidratación con marcado esclerema, sequedad de mucosas, oliguria. Junto a estos síntomas generales, palpación de un tumor en fosa renal izquierda y luego igual masa en fosa renal derecha. Hepatomegalia.

Con esta sintomatología se diagnosticó sepsis, cuyo punto de partida fuera renal. Además, por el grave compromiso sensorial y oliguria extrema se planteó el diagnóstico de uremia.

El examen de orina con abundantes glóbulos de pus, agregado a un hemograma con leucocitosis con desviación a la izquierda, y por último, una uremia de 2 grs. por 1.000, confirmaron nuestra suposición.

La evolución de 3 días, con grave compromiso cardiovascular y la agravación de los síntomas anteriores, nos revelaron la toxicidad del germen y su rebeldía a los antibióticos.

En la relación se dijo que el hemo y urocultivo dieron desarrollo de *Escherichia Colli*.

En el estudio anátomo-patológico se encontró, además, una otitis supurada, que no fué diagnosticada clínicamente.

Por razones ajenas a nuestra voluntad, no se pudo identificar el germen presente en esa otitis.

Ateniéndose a este hallazgo de autopsia, podíamos suponer que la causa de esta sepsis pudiera ser una otitis. Sin embargo, el hemo y urocultivo nos tiene que hacer concluir que la etiología de esta sepsis, desencadenante de la nefritis intersticial aguda, fué el *B. Coli*, y la otitis afección concomitante, o bien, causada por el mismo *B. Coli*.

Esto nos pone frente a un caso de sepsis, con una nefritis intersticial aguda, que, como sucede corrientemente, sólo fué correctamente diagnosticada en la mesa de Anatomía Patológica, y desencadenada por un germen poco común como etiología de este proceso.

Por otra parte, la presencia de este microorganismo nos explica la eficacia de los antibióticos usados.

CASO CLINICO N° 2

Es una chica de la clientela particular, de 3½ años de edad.

Enfermedad actual. — Se inició bruscamente 4 días antes, con fiebre, vómitos e intenso dolor abdominal. Deposiciones normales.

Antecedentes hereditarios. — Sin importancia.

Antecedentes personales. — Piurias a repetición. Un año antes complejo primario tuberculoso.

En el examen físico de ingreso se encontró una chica abatida, pálida, temperatura inguinal 36°8 y rectal 37°8, con gran dolor espontáneo y provocado en hemiabdomen derecho, palpándose un p'astrón localizado en fosa iliaca derecha. Tacto rectal normal. Un hemograma reveló una leucocitosis de 26.600 elementos blancos con 83 % de neutrófilos y desviación a la izquierda.

Se diagnosticó absceso apendicular, siendo intervenida de urgencia. Hecha la laparotomía, se encontró un apéndice sano que se extirpó, y un gran riñón derecho, que también se extrajo.

La chica siguió tres días con fiebre intermitente, grave compromiso del estado general, azuria y uremia de 3.25 grs. por mil, hasta su fallecimiento.

Durante su estadía se usó antibióticos, penicilina y 36 horas antes de fallecer estreptomicina.

Por ser de clientela particular no se hizo autopsia, contándose sólo con el informe anatómopatológico del riñón extirpado, informe que nos fué gentilmente proporcionado por el Instituto de Anatomía Patológica del Hospital Salvador.

M. R. L., de 3 años 6 meses. La muestra examinada es un riñón aumentado de volumen (de tamaño de un riñón de adulto), que presenta la mayor parte de su estructura borrada por la presencia de un proceso difuso, que deja

libre uno de los polos y que da al órgano un color jaspeado, con un fondo hemorrágico, en el que destacan puntos y estrías blanquecinas. La cápsula está indemne. No se aprecian lesiones de la pelvis renal. Las pirámides se distinguen vagamente, dado el cambio de color del órgano.

Examen histológico. — Al microscopio se aprecia un proceso inflamatorio agudo con abundantísima exudación de elementos ruidados pequeños; células plasmáticas y polinucleares. La lesión es difusa y afecta especialmente al intersticio, que es asiento de un fuerte edema y de numerosas hemorragias. Los glomerulos aparecen, en su mayoría, indemnes, pero algunos están infiltrados de elementos inflamatorios.

Los túbulos presentan los epitelios fuertemente tumefactos y la mayoría están colapsados por la presión que ejerce el edema intersticial.

En muchas zonas las células inflamatorias forman verdaderos nódulos.

Diagnóstico. — Nefritis intersticial aguda.

Dr. Sergio Donoso.

Comentario. — Sólo vale la pena comentar, a propósito de este caso que es, por lo demás, lo que hemos venido destacando a través de esta exposición, la enorme dificultad que se presenta para efectuar el diagnóstico de esta afección.

En efecto, la sintomatología clínica hizo pensar en un cuadro apendicular agudo, y en consecuencia fué operada, encontrándose un apéndice sano y un riñón con aspecto apostematoso, el que extraído y hecho su estudio histológico, mostró las lesiones típicas de una nefritis intersticial aguda.

Además, hay que destacar la oliguria marcada en el primer caso y anuria en el segundo de ellos, y por tal motivo la aparición de uremia, lo que si bien es poco citado en la literatura, es fácil imaginar su producción por la compresión de glomerulos y túbulos por la infiltración intersticial.

Resumen.

Se presentan dos casos de nefritis intersticial aguda, en que el primero de ellos tiene como causa etiológica una sepsis a colibacilo demostrado en hemocultivo, y en que el diagnóstico clínico de la sepsis se hizo correctamente, sospechando una participación renal, sin precisar que se tratara de una nefritis intersticial.

En el segundo caso la lesión renal sólo se comprobó en el estudio histopatológico.

En ambos la evolución fué con uremia, interpretada como consecuencia de la extrema oliguria en el primer caso y anuria en el otro.

Se revisa la literatura sobre las características clínicas y anatómopatológicas de este cuadro.

Summary.

Two cases of Interstitial Nephritis are presented. The first one was secondary to a *B. coli* sepsis verified by blood cultures, in which the clinical diagnosis was correct as far as the sepsis goes, but it was only suspected that a kidney lesion might exist, without establishing that it was an Interstitial Nephritis.

In the second case the kidney lesion was only corroborated when the histopathological study was done. In both cases the clinical picture included a uremia, produced by the extreme oliguria in the first case and by anuria in the second case report.

The authors briefly review the literature on the clinical and anatomopathological characteristics of this picture.

Bibliografía.

- ASCHOFF, L. — Anatomía Patológica, 1934, pág. 493.
BELL, E. T. — Exudative Interstitial Nephritis. *Surgery* 11: 261-280, Febrero de 1942.
BORST, MAX. — Histología Patológica, 1945, pág. 252.
COUNCILMANN — Citado por Fishberg.
DUVAL and HIBBARD. — Citado por Fishberg.
FISHBERG. — Hypertension and Nephritis, pág. 542.
FORBUS. — Reaction to injury, 1943, pág. 272.
HUEBSMANN — Citado por Melnick.
HUECK WERNER. — Patología Morfológica, 1944, pág. 752.
VOCHWEDS, B. et I. BAJER. — Etude Anatomique d'un cas de Nephrite Interstitielle Aigüe. *Journal d'Urologie*. 48. 42 Juillet 1939.
KIMMELSTIEL. — Citado por Melnick.
KLEMPFERER, J. y F. — Tratado completo de Clínica Moderna, 1938, Tomo IV, pág. 452.
LANDSTEINER. — Citado por Fishberg.
LICHTWITZ, L. — Enfermedades del Riñón. Barcelona, 1924. Pág. 238.
LOEWENTHAL. — Citado por Fishberg.
MALLORY and KEEFER. — *Archives of Path.* 32: 334, 1941.
MELNICK. — Acute Nephritis with Uremia. *Archives of Path.* 36: 499-504, nov. 1943.
MUNK. — Citado por Fishberg.

NOBLE. — Citado por Melnick.

PFAUNDLER y SCHLOSSMANN. — Tratado Enciclopédico de las Enfermedades de la Infancia. Barcelona, 1934. Tomo IV, pág. 129.

RIBBERT STERNBERG. — Patología General de Anatomía Patológica. 1933. Pág. 509.

VARELA, MANUEL E. — Nefropatías, 9ª ed., pág. 280.

VOLHARD y FAHR. — Citado por Klemperer.