“Glomerulonefritis Difusa Aguda Postestreptocócica Estudio Clínico, Histopatológico y Evolutivo”

Drs. F. Olavarría U.* S. Mezzano A.* I. Caorsi Ch.**

ABSTRACT

62 patients (33 adults and 29 children) with a poststreptococcal glomerulonephritis were analyzed in relation with clinical, histopathological and follow up studies.

During the acute phase, all of them had a nephritic syndrome, with oliguria in 31%, heavy proteinuria in 20% and creatinine plasmatic level above 2 mg% in 11%.

Percutaneous renal biopsy was done in all of them. Histopathologic studies showed: Acute, exudative PCN in 74%, Mesangial PCN in 17% and PCN with epithelial crescents in 8%.

32 patients (18 adults and 14 children) underwent a follow up period between 2 and 33 months, with a mean time of 10.4 ± 8.2 months.

At the end of the follow up period; in the adult group, 39% were in healthy clinical condition; 29% were died, corresponding those with a rapidly progressive course; 22% exhibited abnormal urinalysis and 11% were moderated hypertensive.

In the pediatric group, all of them were alive, none of them had hypertension; 57% were in healthy clinical condition and 43% showed an abnormal urinalysis.

A pesar de que en los últimos años la GNDA Postestreptocócica ha sido motivo de extensos análisis bajo diferentes enfoques, mantiene hoy en día un interés permanente, como resultado de algunas interrogantes que todavía no tienen una respuesta satisfactoria, especialmente las que dicen relación con algunos aspectos patogénicos de la enfermedad y su real pronóstico a largo plazo.¹⁻⁸

En nuestro medio y esporádicamente en otras latitudes⁷⁻⁹ sigue constituyendo una patología nefrológica prevalente, existiendo pocos estudios en que se consignan sus rasgos clínicos, histopatológicos y evolutivos.¹⁰⁻¹¹

En la presente comunicación se reportan 62 pacientes, adultos y niños, analizados bajo estos tres aspectos, después de un seguimiento promedio de 10.4 ± 8.2 meses.

MATERIAL Y METODO

Se efectuó un análisis retrospectivo de la casuística de pacientes adultos y niños admitidos en los últimos 5 años en el Hospital de Valdivia, en los cuales el diagnóstico de una GNDA Postestreptocócica se estableció en base a:

La iniciación brusca de un cuadro caracterizado por hematuria y/o proteinuria, edema, hipertensión

arterial, disminución de la filtración glomerular y/o disminución del complemento sérico, con evidencias de una Infección Estreptocócica reciente.⁹

Se seleccionaron todos aquellos que tuvieron estudio de Biopsia Renal durante las primeras semanas de evolución de la etapa aguda de la enfermedad.

En todos los pacientes se practicó Biopsia Renal Percutánea con aguja de Vim Silvermann modificada por Franklin. El material de biopsia se procesó para microscopía óptica en todos ellos, para microscopía electrónica en 52 casos y para estudio de inmunofluorescencia en 27 casos.

Las muestras para microscopía óptica se incluyeron en parafina, se realizaron cortes de 3 a 8 micrones de espesor y se practicaron tinciones con Hematoxilinaeosina, Masson, PAS y Metenamina de plata.

Las muestras para microscopía electrónica se fijaron en la mezcla formaldehído y glutaraldehído, según Karnovsky¹² o con una mezcla formaldehído-glutaraldehído-acroleína, según Rodríguez.¹³ Los trocitos de tejido fueron post fijados en Tetróxido de Osmio. Se incluyeron en Epon y se obtuvieron cortes de un micrón para microscopía óptica, los cuales se tiñeron con azul de toluidina, y cortes finos para microscopía electrónica, los cuales se tiñeron con acetato de uranilo y plomo.

Las muestras para inmunofluorescencia fueron tratadas con los siguientes antisueros conjugados con isotiocianato de Fluoresceína (Lab. Hyland): anti IgG, anti IgA y anti C₃.

*Unidad de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

**Instituto de Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

La determinación de niveles de creatinina sérica, título de Anti-Streptolisina O (ASO), proteinuria de 24 hrs., sedimento urinario, fueron practicados por métodos standard. La determinación del complemento sérico (C₃) se efectuó por técnica de inmunodifusión radial. (V.N.: 200 ± 60 mg%).

RESULTADOS

La serie comprende 62 pacientes cuyas edades fluctuaron entre 2 y 67 años, con un promedio de 22.39 ± 17.1 años; el 55% tenía una edad superior a 14 años.

El 70% correspondió al sexo masculino. La distribución por sexo y edad se detalla en el gráfico N.º 1.

En 31 casos la infección estreptocócica fue de localización cutánea, correspondiendo habitualmente a un impétigo sobreagregado a una escabiosis. En 21 casos la infección fue de localización en tracto respiratorio alto y en 10 no existían antecedentes de infección previa, pero los títulos de ASO para este grupo fueron superiores a 200 unidades Todd.

UNIDAD NEFROLOGIA
FACULTAD MEDICINA
UNIVERSIDAD AUSTRAL

GRAFICO N.º 1.- DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD

No se encontraron diferencias significativas en título ASO entre el grupo de localización cutánea y el de tracto respiratorio alto. (Gráfico N.º 2.)

Entre los síntomas y signos más frecuentes al inicio de la enfermedad, destacan por orden de frecuencia: edema presente en 56 casos, hipertensión arterial en 47, hematuria macroscópica en 26, oliguria en 19 e insuficiencia cardíaca establecida en 8 pacientes. En el gráfico N.º 3 se aprecia la distribución porcentual de ellos.

De los exámenes de laboratorio durante el brote agudo de la enfermedad (Gráfico N.º 4), la proteinu-

UNIDAD NEFROLOGIA
FACULTAD MEDICINA
UNIVERSIDAD AUSTRAL

1. La Fracción representa el número de pacientes en los que se determinó título ASO.
GRAFICO N.º 2.- TITULO ASO.

UNIDAD NEFROLOGIA
FACULTAD MEDICINA
UNIVERSIDAD AUSTRAL

GRAFICO N.º 3.- SINTOMAS Y SIGNOS AL BROTE

UNIDAD NEFROLOGIA
FACULTAD MEDICINA
UNIVERSIDAD AUSTRAL

GRAFICO N.º 4.- ETAPA AGUDA

ria fue un hallazgo constante, con excepción de un paciente de la serie infantil. Sus valores fueron inferiores a 1 gr. en el 73% de los adultos y 83% de los niños. En el 27% restante de los adultos y en el 14% de la serie infantil la proteinuria estuvo en un rango nefrótico.

Con excepción de dos adultos y un niño, todos presentaron hematuria microscópica. Cifras de creatinina plasmática superior a 1 mg. % estuvo presente en el 60% de los adultos y en el 24% de los niños.

El estudio del complemento sérico (C_3) demostró cifras bajo lo normal en el 90% de los adultos estudiados y en el 100% de la población infantil.

Hallazgos morfológicos

De acuerdo con las alternativas morfológicas nuestra casuística se dividió en los 3 grupos que se detallan:

- I Glomerulonefritis Proliferativa exudativa (GNP Exudativa).
- II Glomerulonefritis Proliferativa mesangial (GNP Mesangial).
- III Glomerulonefritis Proliferativa con crecientes epiteliales (GNP con crecientes). (Gráfico N.º 5.)

UNIDAD NEFROLOGIA
FACULTAD MEDICINA
UNIVERSIDAD AUSTRAL

I. GNP Exudativa

45 pacientes, cuya biopsia renal fue practicada entre la segunda y quinta semana de evolución, presentan las alteraciones histológicas características de esta glomerulonefritis, descritas para este período¹².

En 39 de ellos se realizó estudio de microscopía electrónica, siendo el hallazgo más constante la presencia de depósitos electrodensos subepiteliales en forma de jorobas (Humps) y depósitos mesangiales. La Inmunofluorescencia practicada en 21 pacientes de este grupo reveló imagen granular positiva para IgG y C_3 .

En 3 pacientes de esta serie se efectuó biopsia control a los 10, 18 y 24 meses, respectivamente, en-

contrándose en todos ellos discreta esclerosis mesangial. En la microfotografía I y II se demuestran estas dos etapas evolutivas: la biopsia original fue tomada a las 3 semanas del inicio y la de control a los 18 meses después.

FIGURA 1
GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA EXUDATIVA (3ª SEMANA). MARCADA PROLIFERACION Y EXUDACION.

II. GNP Mesangial

Bajo esta denominación se agruparon aquellas que presentaban proliferación, engrosamiento y esclerosis mesangial de grado variable comprometiendo generalmente a todos los glomérulos, con lúmenes capilares de asas periféricas ampliamente abiertos y sin engrosamientos de las paredes capilares¹⁵.

Estas alteraciones fueron encontradas en 11 pacientes en que la biopsia renal fue practicada más tardíamente ($\bar{X}$ 9.2 semanas). La microscopía electrónica practicada en 8 de ellos demostró la persistencia de algunos depósitos a nivel mesangial con ausencia de depósitos densos subepiteliales (Humps).

III. GNP con crecientes

5 casos correspondieron a esta variedad.

FIGURA 2

PACIENTE DE FIGURA 1. BIOPSIA 18 MESES DESPUES
AUMENTO DE MATRIZ MESANGIAL CON LEVE AUMENTO
DE CELULARIDAD.

Además de la proliferación y exudación difusa glomerular, el hallazgo más conspicuo en todos ellos fue la proliferación capsular con formación de crecimientos epiteliales en más de 70% de los glomerulos estudiados. En 3 de estos casos se efectuó estudio de microscopía electrónica, encontrándose presencia de depósitos densos subepiteliales (Humps) y de localización mesangial. La fig. N.º 3 corresponde a una micrografía electrónica de uno de estos casos.

Inmunofluorescencia se practicó en 4 de ellos, revelando depósito granular de IgG y C₃ en pared capilar y mesangio, además de depósito de IgA segmentario y granular a nivel mesangial.

Estudio de seguimiento

Del grupo inicial, 32 pacientes (18 adultos y 14 niños) fueron seguidos entre 2 y 33 meses, con un promedio de 10.4 ± 8.2 meses.

En el gráfico N.º 6 se ilustran los rasgos clínicos y de laboratorio de la serie de adultos y niños al final del seguimiento.

De los pacientes mayores de 14 años, 7 de ellos que representan un 39% fueron considerados clínicamente sanos, con función renal y sedimento urinario normal después de un seguimiento promedio para

FIGURA 3

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA CON CRESCIENTES EPIHELIALES. PROLIFERACION CAPSULAR. DEPOSITOS ELECTRODENSOS SUBPEDICELARES (HUMP). PROLIFERACION Y EXUDACION EN ASA GLOMERULAR. DEPOSITOS MESANGIALES.

14051

este grupo de 16.7 meses. Cinco enfermos (28%) evolucionaron con una Glomerulonefritis rápidamente progresiva, con crecimientos epiteliales, falleciendo durante el primer año de seguimiento (promedio 5.4 meses). Cuatro pacientes (22%) presentaban alteraciones de sedimento urinario a los 7.5 meses promedio de evolución, consistentes en: Proteinuria aislada en uno; hematuria microscópica en 2; hematuria microscópica y proteinuria en un caso. Los dos pacientes restantes (11%) tenían hipertensión arterial moderada y alteraciones del sedimento urinario después de 6.5 meses de tiempo promedio de seguimiento. No se evidenció deterioro de la función renal en estos dos últimos subgrupos.

De la serie infantil, todos sobrevivieron al final del seguimiento y no se consignó hipertensión arterial en ninguno de ellos. Ocho que representan un 57% de los casos, fueron considerados sanos después de un seguimiento promedio de 9.1 meses. Los seis restantes (43%) a los 11.3 meses promedio de evolución, mostraban un Síndrome Urinario caracterizado por: hematuria microscópica aislada en uno; Proteinuria inferior a 1 gr. en 3, y Proteinuria más hematuria microscópica en 2. En todos ellos la función renal estaba conservada.

COMENTARIO

Si bien es cierto que la forma más típica de presentación de una GNDA Postestreptocócica corresponde a la de un Síndrome Nefrítico, esta enfermedad puede adoptar una expresión clínica muy variada.

Se ha documentado desde el curso asintomático¹⁶ en brotes epidémicos de la enfermedad, hasta aquellos que inician su enfermedad con manifestaciones muy severas como insuficiencia cardíaca. en-

cefalopatía hipertensiva o deterioro agudo de la función renal¹⁷.

Nuestra casuística representa una muestra seleccionada de población adulta e infantil, correspondiente a enfermos que, por la severidad de sus manifestaciones, han requerido hospitalización y que por diversas razones, entre otras, edad de presentación, presencia de proteinuria masiva, curso con oliguria, persistencia del síndrome urinario, han requerido estudio de biopsia renal.

A pesar de esta limitante, que hace que esta serie no sea representativa de la evolución natural de la enfermedad, hay algunos hechos que resultan coincidentes con algunas otras series publicadas, tales como una mayor frecuencia en los grupos etarios bajo los 20 años de edad y el predominio del sexo masculino sobre el femenino^{6, 19}.

La puerta de entrada más frecuente para el estreptococo fue —al igual que otras regiones con problemas de saneamiento básico— la vía cutánea. En la mayoría de estos casos la infección cutánea fue el resultado de una escabiosis^{6, 7, 9}.

No observamos diferencias significativas en los títulos de ASO entre aquellos con localización cutánea de la infección, respecto de los de localización faríngea, habiéndose descrito una respuesta mucho más atenuada en los pacientes con impétigo²¹⁻²³.

Referente a manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio durante el período agudo de la enfermedad, éstos concuerdan con los que ya han sido descritos clásicamente^{10, 15, 16, 20}.

Desde el punto de vista de los hallazgos histopatológicos, si bien es cierto un alto porcentaje mostró las alteraciones características de una Glomerulonefritis proliferativa exudativa, como ha sido descrito en las primeras semanas de la enfermedad^{10, 14 - 16, 24}, en aquellos en que la biopsia fue tomada más tardíamente, las alteraciones correspondieron a lo que se ha denominado Glomerulonefritis proliferativa mesangial¹⁵ o Glomerulitis proliferativa difusa denominada por otros¹⁴. Esta lesión glomerular que podría representar una etapa resolutive de una GNDA Postestreptocócica, no podríamos considerarla como característica de esta enfermedad, por haber sido descrita en otras condiciones patológicas no relacionadas con el estreptococo.

La alta incidencia (8%) de formas rápidamente progresivas podría encontrar su explicación en que esta muestra representa una serie seleccionada de pacientes.

En relación con el pronóstico a largo plazo, hay en la literatura opiniones muy discordantes. En la

revisión hecha por Perlmann⁷ en un brote epidémico de Red Lake en Minnesota, 61 pacientes en edad pediátrica fueron seguidos por un periodo de 10 años, sin que ninguno evidenciara deterioro de la función renal, persistiendo un 17% con alteraciones en el sedimento urinario al término del seguimiento.

En la serie de Travis en Texas¹⁰, 21 niños seguidos entre 5 y 8 años, no evidenciaron deterioro de la función renal y 5 pacientes persistían con un Síndrome Urinario al término del seguimiento.

Potter en Trinidad⁶ en 722 pacientes seguidos por 7 a 12 años, reporta un 0.4% con alteraciones de la función renal y 8.6% de anormalidades persistentes en el sedimento urinario.

Tal vez la serie con el pronóstico más sombrío es la de Baldwin en New York⁸, quien reporta un 50% de deterioro de la función renal en pacientes seguidos entre 11 y 18 años de evolución.

Las discrepancias en estas series podrían explicarse por la falta de un criterio común para el diagnóstico de la GNDA Postestreptocócica, en la interpretación en los hallazgos histopatológicos, o en establecer el límite que separa la función renal normal de la patológica, pudiendo también influir el tiempo de duración del seguimiento o la edad de la población en estudio.

En nuestra casuística, dejando a un lado aquellos pacientes que tuvieron un curso rápidamente progresivo, en el resto no hemos encontrado deterioro de la función renal, persistiendo todavía un porcentaje importante de pacientes con alteraciones del sedimento urinario.

Sobre este hecho no pueden extraerse conclusiones valederas, dado que el seguimiento no ha sido suficientemente largo.

RESUMEN

En 62 pacientes (33 adultos y 29 niños) portadores de una Glomerulonefritis Aguda Postestreptocócica se efectuó un estudio clínico, histopatológico y evolutivo.

En la fase aguda todos evidenciaron un Síndrome Nefrítico, presentándose oliguria en el 31%, Proteinuria en el rango Nefrítico en el 20% y creatinina plasmática superior a 2 mg%, en el 11%.

Biopsia Renal Percutánea se efectuó en todos ellos. El estudio histopatológico reveló una Glomerulonefritis Proliferativa Exudativa en el 74%, una Glomerulonefritis Mesangial en el 17% y una Glomerulonefritis con crecientes epiteliales en el 8%.

32 pacientes (18 adultos y 14 niños) fueron se-

guidos entre 2 y 33 meses con un promedio de 10.4 ± 8.2 meses. Al término del seguimiento, de la serie adulta, el 39% estaba clínicamente sano, el 28% había fallecido como consecuencia de un curso rápidamente progresivo. Un 22% presentaba un Síndrome Urinario y el 11% restante era hipertenso moderado.

De la serie Infantil, todos sobrevivieron, ni hubo hipertensos al final del seguimiento. 57% fue considerado clínicamente sano y 43% persistía con alteraciones del sedimento urinario.

REFERENCIAS

- ¹Zebriskie, J. B., Utermohlen, V., Read, S. E., Fischetti, V. A. "Streptococcus related Glomerulonephritis". *Kidney Int.* 3: 100-4, 1973.
- ²Tresser, G., Semar, M., T y A, Sagel, I., Franklin, M. A., Lange, K. "Partial Characterization of antigenic Streptococcal plasma membrane components in acute Glomerulonephritis". *J. Clin. Invest.* 49: 762, 1970.
- ³Baldwin, D. S. "Poststreptococcal Glomerulonephritis a Progressive Disease?" *Am. J. Med.* 62: 1-11, 1977.
- ⁴Kurtzman, N. A. "Does acute Poststreptococcal Glomerulonephritis lead to chronic renal Disease?" *N. Engl. J. Med.* 298, 14: 795-796, 1978.
- ⁵Lange, K. "The Pathogenic Mechanisms of acute Poststreptococcal Glomerulonephritis". In *Cornell Seminars in Nephrology* Ed. by Becker E. L. John Wiley and sons N. Y. 1973.
- ⁶Potter, E. V., Abidh, S., Sharret, A. R., Burt, E. G. et al. "Clinical Healing two six years after Poststreptococcal Glomerulonephritis in Trinidad". *N. Eng. J. Med.* 298: 767-772, 1978.
- ⁷Perlmann, L. V., Herdman, R. C., Kleinman, H., and Wernier, R. L. "Poststreptococcal Glomerulonephritis a ten years follow up of an Epidemic". *JAMA* 194: 63-70, 1965.
- ⁸Baldwin, D. S., Gluck, M. C., Schacht, R. G. et al. "The long-term course of Poststreptococcal Glomerulonephritis" *Ann. Inter. Med.* 80: 342-358, 1974.
- ⁹Nielsen, A. R., Mayon-White, R., Potter, E. V., et al. "Continued absence of clinical renal disease, seven to twelve years after Poststreptococcal acute Glomerulonephritis in Trinidad". *Am. J. Med.* 67: 255-262, 1979.
- ¹⁰Gasc, O., Rosenberg, H., Mitnick, M., Del Pino, H. "Evaluación clínico Morfológica de 18 niños con Síndrome Nefrítico agudo". *Rev. Chil. Ped.* Vol. 44 N.º 1: 9-12, 1973.
- ¹¹Puga, F., Donoso, E., Zilleruelo, G., Sorensen, R., Kumsack, H. "Incidencia del Streptococo en la producción del Síndrome Nefrítico agudo en la Infancia". *Rev. Chil. Ped.* Vol. 44 N.º 1: 17-21, 1973.
- ¹²Karnovsky, M. J. "A Formaldehyde-Glutaraldehyde fixative of high osmolality for use in Electron Microscopy". *J. Cell Biol.* 27: 491, 1965.
- ¹³Rodriguez, E. M. "Fixation of the Central Nervous System by perfusion of the cerebral ventricles with a three formaldehyde mixture". *Brain Res.* 15: 395, 1969.
- ¹⁴Rosenberg, H., Vial, S. "Clasificación de las Nefropatías Primitivas predominantemente Glomerulares. Parte II: Glomerulonefritis". *Rev. Med. Chil.* 106: 291, 1978.
- ¹⁵Cameron, J. S. "The natural history of Glomerulonephritis". in *Renal Disease*. ed. by Black, D. Blackwell Scientific Publication third edition 1972.
- ¹⁶Travis, L. B. "Acute Postinfectious Glomerulonephritis". in *Pediatric Kidney Disease* Vol. II. ed. by Edelmann Jr. C. M. Little Brown and Co. Boston, 1978.

- ¹⁷Leonard, C. D., Nagle, R. E., Stricker, G. E. et al. "Acute Glomerulonephritis with prolonged Oliguria: an analysis of 29 cases". *Ann. Intern. Med.* 73: 700-711, 1970.
- ¹⁸Dodge, W. F., Spargo, B. H., Travis L. B. "Occurrence of acute Glomerulonephritis in sibling contacts of children with sporadic acute Glomerulonephritis". *Pediatrics* 40: 1028-1030, 1967.
- ¹⁹Travis, L. B., Dodge, W. F., Beatheurd, C. A. et al. "Acute Glomerulonephritis in Children. A review of the natural history with emphasis on prognosis". *Clin. Nephrol.* 1: 169, 1973.
- ²⁰Glasscock, R. J., Bennett, C. M. "The Glomerulopathies". *The Kidney* Vol. II. ed. by Brenner B. M. and Rector F. C. W. B. Saunders co. P.A. 1976.
- ²¹Dillon, H. C., Reeves, M. S. A. "Streptococcal immune responses in Nephritis after skin infection". *Am. J. Med.* 56: 333-346, 1974.
- ²²Peter, G., Smith, A. L. "Group A Streptococcal infection of skin and Pharynx" (first of two parts). *N. Eng. J. Med.* 297: 311-317, 1977.
- ²³Peter, G., Smith, A. L. "Group A Streptococcal Infection of Skin and Pharynx" (second of two parts). *N. Eng. J. Med.* 297: 365-370, 1977.
- ²⁴Strife, C. F., Mc Adams, A. J., Enery, P. T., Bove, K. E., West, C. D. "Hypocomplementemic and Normocomplementemic acute nephritis in children: a comparison with respect to etiology, clinical manifestations and glomerular morphology". *J. Pediatr.* 84: 29-38, 1974.