

Neumonía y glomerulonefritis aguda en la infancia. ¿Una asociación infrecuente?

M.T. Alarcón Alacio¹, M.T. Penela Vélez de Guevara¹, M.A. Zafra Anta¹, M.M. Ballesteros García¹, C. García Vao-Bel², C.D. Grasa Lozano¹, C. Pérez Fernández¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. ²Servicio de Pediatría. Hospital del Tajo. Madrid

Resumen

Introducción: En el desarrollo de la glomerulonefritis aguda están implicados diferentes patógenos; se ha descrito con poca frecuencia la asociación entre neumonía bacteriana y glomerulonefritis aguda.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes ingresados en nuestro hospital entre los años 2005 y 2015 con diagnóstico de glomerulonefritis aguda y neumonía; se excluyeron los que presentaron faringoamigdalitis estreptocócica, infección cutánea o neumonía en el mes previo.

Resultados: Tres pacientes presentaron neumonía y glomerulonefritis. Las neumonías fueron lobares e indicativas de infección bacteriana. Las manifestaciones clínicas de glomerulonefritis fueron simultáneas al diagnóstico de neumonía. Los anticuerpos antiestreptolisina (ASLO) se encontraban aumentados en todos los pacientes, y el componente sérico C3 era bajo. Un paciente presentó una bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* serotipo 33, y otro un antígeno positivo de neumococo en orina. Todos los pacientes desarrollaron un síndrome nefrítico agudo. Se llevó a cabo un tratamiento conservador, con una evolución excelente en todos los casos. El complemento se normalizó en todos ellos. El tiempo medio de ingreso fue de 8 días.

Conclusiones: Este estudio aporta nuevas evidencias sobre la asociación entre neumonía y glomerulonefritis aguda. Destaca que la glomerulonefritis es simultánea al cuadro infeccioso. Los ASLO pueden no ser específicos de infección por *Streptococcus pyogenes*, o bien estos pacientes habían presentado una glomerulonefritis aguda postestreptocócica poco sintomática que se agravó debido a la infección neumocócica.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Glomerulonefritis aguda, neumonía, *Streptococcus pneumoniae*

Abstract

Title: Pneumonia and acute glomerulonephritis in the childhood, an unusual association?

Introduction: Different pathogens are involved in the development of acute glomerulonephritis; the association between bacterial pneumonia and acute glomerulonephritis has been rarely reported.

Patients and methods: Retrospective study of patients admitted to our hospital from 2005 to 2015 with an acute glomerulonephritis and pneumonia diagnosis, excluding those who had in the previous month either streptococcal pharyngeal infection, skin infection or pneumonia.

Results: 3 patients had pneumonia and glomerulonephritis. Pneumonias were lobar and suggestive of bacterial infection. The clinical manifestations of glomerulonephritis and pneumonia were simultaneous. The ASO was high and C3 was low in all patients. A patient presented a bacteremia by *Streptococcus pneumoniae* and another one, positive urine pneumococcal antigen. All patients developed an acute nephritic syndrome. Its treatment was conservative; the evolution was excellent in all cases. C3 reached a normal value in all of them. The average hospitalization days were 8.

Conclusions: Our study provides new evidences about the association between pneumonia and acute glomerulonephritis. It stands out that glomerulonephritis and the infectious process are simultaneous. ASO could not be specific for *Streptococcus pyogenes* infection, or perhaps these patients had an APSGN oligosymptomatic that was worsened by pneumococcal infection.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Acute glomerulonephritis, pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*

Introducción

La glomerulonefritis aguda (GNA) postinfecciosa es una inflamación glomerular que aparece como resultado de episodios inmunológicos desencadenados por infecciones. Se han descri-

to diferentes bacterias, virus y protozoos implicados¹. La infección cutánea o amigdalar por cepas nefritógenas del estreptococo betahemolítico del grupo A es el desencadenante más frecuente, con una incidencia de 0,3 casos por 100.000 habitantes en los países desarrollados. Dentro de las causas infec-

ciosas menos frecuentes, en nuestro medio destaca la neumonía bacteriana².

La forma más habitual de presentación de la GNA postinfecciosa es el síndrome nefrítico agudo, caracterizado por la aparición brusca de hematuria, proteinuria, edemas, hipertensión y oliguria con deterioro de la función renal en grado variable³. Cuando la presentación clínica del síndrome nefrítico es simultánea a una neumonía, es obligado descartar otras patologías. En primer lugar, deberemos tener en cuenta el síndrome hemolítico urémico asociado al antígeno de Thomsen-Friedenreich del neumococo, que cursará además con anemia hemolítica microangiopática y plaquetopenia⁴. En segundo lugar, habrá que barajar la posibilidad de que se trate de una primera manifestación de una glomerulonefritis crónica, como podría ser una nefropatía por IgA (aunque característicamente cursa con normocomplementemia), así como una glomerulonefritis membranoproliferativa o una glomerulopatía C3; en estos casos es importante observar la evolución para establecer el diagnóstico³.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes pediátricos diagnosticados de GNA asociada a neumonía entre enero de 2005 y enero de 2015 en el Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Se consideraron criterios de exclusión la presencia de faringoamigdalitis estreptocócica, infección cutánea o neumonía en el mes previo, así como trombocitopenia o anemia hemolítica.

Se definió neumonía como la presencia de síntomas respiratorios asociados con fiebre >38 °C y consolidación en la radiografía de tórax. Se consideraron criterios diagnósticos de GNA la presencia de hematuria macro/microscópica (>5 hematíes por campo), proteinuria (>4 mg/m²/h, o índice de proteína/creatinina 0,5 mg/mg en <2 años o $>0,2$ mg/mg en >2 años), disminución del filtrado glomerular y/o hipertensión arterial. Se realizó un seguimiento de todos los pacientes durante al menos 15 meses.

Resultados

Durante dicho periodo, 1.838 niños fueron ingresados con el diagnóstico de neumonía y 17 con el diagnóstico de GNA. Tres pacientes presentaron neumonía y glomerulonefritis, lo que supone un 0,16% de los ingresos pediátricos por neumonía y un 17,6% de los ingresos por GNA. Dos de los casos correspondieron a varones (66,7%); el rango de edad era de 2,3-7,3 años, con una media de 4,4 años. Las neumonías fueron lobares en todos los casos, y los parámetros analíticos sugerentes de infección bacteriana. Como dato relevante, cabe destacar que las manifestaciones de GNA fueron simultáneas al diagnóstico de neumonía, con un intervalo medio entre la aparición de fiebre y de hematuria macroscópica de 60 horas. Los anticuerpos

antiestreptolisina (ASLO) se encontraban aumentados en todos los pacientes (media de 1.476 U/mL), en 2 de ellos de forma muy significativa. En los estudios microbiológicos realizados, 1 paciente presentó una bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* serotipo 33 y otro un antígeno positivo de neumococo en orina; el tercer paciente presentó un hemocultivo y un antígeno de neumococo en orina negativo, con serología de *Mycoplasma pneumoniae* también negativa. Todos presentaron un urocultivo negativo y se descartó una infección faríngea por *Streptococcus pyogenes*.

En cuanto a las manifestaciones renales, todos los pacientes desarrollaron un síndrome nefrítico agudo, y el 66,7% presentó una disminución del filtrado glomerular (FG <90 mL/min/1,73 m²). El tratamiento fue conservador en todos los casos, con restricción hidrosalina asociada o no a furosemida y/o hipotensor. Todos presentaron hematuria macroscópica y proteinuria en rango nefrítico, sin datos de síndrome nefrítico asociado. La alteración de la función renal fue transitoria, con normalización del FG en los pacientes que lo tenían alterado en una media de 14,5 días. Del mismo modo, la media de duración de la hematuria macroscópica y de la proteinuria en rango nefrítico fue de 24,3 y 15,6 días, respectivamente. El tiempo medio de ingreso fue de 8 días (rango: 7-9). Los tres pacientes fueron seguidos posteriormente durante un mínimo de 15 meses en el momento de la inclusión de datos.

Las manifestaciones clínicas y los estudios complementarios realizados, así como la evolución en las consultas, se resumen en las tablas 1 y 2.

Discusión

La asociación entre GNA y neumonía es poco frecuente, y en la bibliografía se dispone de pocas series de casos en pacientes pediátricos^{2,5-8}. Llama la atención la similitud de la presentación clínica de nuestros pacientes con los casos publicados hasta ahora, que coinciden en la simultaneidad de la neumonía y la glomerulonefritis^{2,4}, a diferencia de la GNA postestreptocócica (GNAPE), en la que existe un periodo de latencia (10-14 días en el caso de las faringoamigdalitis estreptocócica y 4-6 semanas en el impétigo). El cuadro clínico suele comenzar con fiebre y síntomas respiratorios, y tras 48-72 horas aparece la hematuria macroscópica, motivo más común de asistencia al servicio de urgencias.

Se ha descrito la asociación entre GNA y neumonía causada por diferentes gérmenes, entre los que destacan *S. pneumoniae* y *M. pneumoniae*^{1,7}. En nuestra serie, un paciente presentó una bacteriemia por *S. pneumoniae* serotipo 33 (no descrito previamente como nefritógeno), otro presentaba un antígeno de neumococo en orina positivo, y en el tercero ambos resultados fueron negativos, con serología para *M. pneumoniae* también negativa.

Los ASLO suelen estar elevados. En nuestra serie, todos los casos presentaron ASLO aumentados, a pesar de haber exclui-

TABLA 1

Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	2,3	7,3	3,7
Sexo (M/V)	V	M	V
HTA/síndrome nefrítico	Sí/Sí	Sí/Sí	Sí/Sí
Urea (mg/dL)	37	97	75
Creatinina máxima (mg/dL)/FG (mL/min/1,73 m ²)	0,4/125	1,25/38	0,52/79
Proteinuria máxima (mg/m ² /h)	57	148	79
Leucocitos (10 ³ /μL) (% neutrófilos)	15.100 (39)	17.400 (67)	25.400 (83)
Hemoglobina (g/dL)	10,9	9,9	10,2
Plaquetas (10 ³ /μL)	400.000	221.000	316.000
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,2	21,5	6,6
Índice proteína/creatinina (mg/mg)	6	14,3	4,8
C3/C4 mínimo (mg/dL)	8/22,8	28/28	<8/41
ANA/ANCA	Negativos	Negativos	Negativos
ASLO (U/mL)	1.380	2.270	779
Urocultivo	Estéril	Estéril	Estéril
Hemocultivo	<i>S. pneumoniae</i> (serotipo 33)	Negativo	Negativo
Frotis faríngeo	Flora saprofita	Flora saprofita	Test rápido para SGA negativo
Radiografía de tórax	Infiltrado en LID	Infiltrado en LM y LSD	Infiltrado en LII
Ecografía renal	Normal	Normal	Hiperecogenicidad difusa
Antígeno de neumococo en orina	–	Positivo	Negativo
<i>M. pneumoniae</i> IgM/IgG	–	–	Negativo/negativo
Tratamiento con furosemida	No	Sí	Sí
Tratamiento hipotensor	Sí	No	No
Tratamiento antibiótico	Amoxicilina-clavulánico/amoxicilina	Ampicilina/amoxicilina	Ceftriaxona

FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LM: lóbulo medio; LSD: lóbulo superior derecho; M: mujer; SGA: estreptococo del grupo A; V: varón.

TABLA 2

Resumen de la evolución			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Creatinina basal (mg/dL)/FG (mL/min/1,73 m ²)	0,3/165	0,43/111	0,34/121
Normalización de FG (días)	–	21	8
Hematuria macroscópica (días)	30	10	33
Microhematuria (meses)	1	4	4
Proteinuria, rango nefrótico (días)	4	8	35
Normalización de la proteinuria (días)	40	13	58
Normalización del complemento (semanas)	8	7	8
Tiempo de seguimiento (meses)	48	15	16

FG: filtrado glomerular.

do a los pacientes con clínica sugerente de infección por *S. pyogenes* el mes previo. Por otra parte, la hipocomplementemia con niveles de complemento sérico C3 bajos es constante en estos pacientes, e indica una activación de éste. Según explica Satoshi, en relación con las glomerulonefritis asociadas a neumonía neumocócica⁹, esto se podría explicar por tres teorías:

1. Los pacientes presentan una GNA por neumococo y los ASLO estaban elevados debido a una infección estreptocócica previa.
2. Los pacientes presentan una GNAPE y una infección neumocócica de forma independiente, sin influencia de una sobre la otra.
3. Los pacientes habían presentado una GNAPE poco sintomática que se hizo más severa debido a la infección neumocócica. En este caso, los ASLO estarían elevados por la infección estreptocócica pasada, pero la nefritis coincidió con la fiebre debido a la infección neumocócica, causante de la fiebre y que, además, agravó la glomerulonefritis previa, perpetuando la activación del complemento. Por otra parte, la hipocomplementemia inducida por la GNAPE podría facilitar la infección neumocócica en estos pacientes.

Como se describe en la literatura científica, los ASLO pueden estar elevados hasta en un 60% de los pacientes pediátricos de 6-12 años de edad, y es un marcador poco específico. Sin embargo, en las distintas series de pacientes con neumonía y GNA se describen varios pacientes con elevaciones muy significativas de los ASLO que nos hacen dudar de esta posibilidad.

El mecanismo patogénico en estos pacientes no está del todo claro, pero se cree que la inflamación glomerular se produce por depósito de inmunocomplejos o antígenos del agente causal, que activan el complemento por ambas vías. En el caso de la GNA asociada a neumonía por neumococo, el intervalo entre el inicio de la infección y el de los síntomas de nefritis es de unos 3 días, un periodo muy corto para la formación de inmunocomplejos y el posterior desarrollo de la afectación renal^{1,5,9}. Sin embargo, se ha demostrado en estudios experimentales

realizados en animales la rápida aparición de lesiones glomerulares en pacientes con neumonía⁶.

Por otra parte, al tratarse de un síndrome nefrítico agudo en el contexto de una neumonía, no podemos olvidar el posible papel patogénico del antígeno de Thomsen-Friedenreich (antígeno T). El antígeno T está presente en los glóbulos rojos y el endotelio glomerular, y se encuentra habitualmente cubierto por ácido siálico. La actividad neuraminidasa del neumococo elimina el ácido siálico de las superficies celulares, dejando expuesto el antígeno T. La unión de los anticuerpos naturales al antígeno T da lugar a una agregación plaquetaria y una lesión endotelial. Esto desencadena la anemia hemolítica, la trombocitopenia y la lesión renal por microangiopatía típica del síndrome hemolítico urémico. En los pacientes de nuestro estudio, la posible implicación del antígeno T es poco probable, dado que excluimos a los pacientes con anemia y plaquetopenia⁴.

Por otra parte, aunque en pacientes con neumonía está documentada la presencia en el tejido renal tanto del antígeno capsular del neumococo como de *M. pneumoniae* (mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa), su papel patogénico aún está por aclarar^{10,11}.

Se han documentado varios casos en la literatura científica que hacen referencia a la asociación entre *M. pneumoniae* y afectación renal. Las manifestaciones clínicas renales son variables: glomerulonefritis aguda, síndrome nefrítico, proteinuria leve-moderada o fallo renal agudo⁷. La hipocomplementemia en estos pacientes no fue constante, y fue persistente en más de la mitad de los casos que la presentaron, en relación con el diagnóstico de glomerulonefritis membranoproliferativa. La elevación de los ASLO fue también menos frecuente. Aunque tampoco es bien conocida la patogenia de la GNA asociada a *M. pneumoniae*, se ha postulado que este agente tenga un papel citotóxico directo en el tejido renal, al igual que en otros tejidos, como el respiratorio, aunque no se pueden descartar otras teorías⁵.

Desde el punto de vista de la función renal, en nuestra serie el pronóstico fue excelente en todos los pacientes, con resolución completa clínica y analítica a los 4 meses de evolución, y cabe mencionar que la alteración analítica más persistente fue la microhematuria (tabla 2). Esta evolución es similar a la presentada por estos pacientes en las series de casos publicadas², y también a la que presentan los pacientes con GNAPE.

A día de hoy, son necesarios más estudios para entender el papel tanto de *S. pneumoniae* como de *M. pneumoniae* en la patogenia de la GNA en la infancia. Recomendamos investigar ambos agentes en los pacientes pediátricos con GNA, sobre todo con una presentación clínica simultánea de síntomas respiratorios y en ausencia de historia de infección por *S. pyogenes*.

La principal limitación de nuestro estudio es no haber realizado una biopsia renal, que podría haber sido útil en el diagnóstico. Es una prueba invasiva, que no se efectúa de forma sistemática en casos de GNA con buena evolución, y su rentabilidad diagnóstica para los estudios microbiológicos es escasa. Por otra parte, la excelente evolución posterior de estos pacientes hace improbable que el cuadro clínico se debiera a otro tipo de glomerulopatías, como una glomerulonefritis membranoproliferativa o glomerulopatía C3.

bilidad diagnóstica para los estudios microbiológicos es escasa. Por otra parte, la excelente evolución posterior de estos pacientes hace improbable que el cuadro clínico se debiera a otro tipo de glomerulopatías, como una glomerulonefritis membranoproliferativa o glomerulopatía C3.

Conclusiones

Nuestro estudio aporta nuevas evidencias sobre la asociación entre la neumonía, fundamentalmente neumocócica, y la GNA. Cabe destacar que la glomerulonefritis es simultánea al cuadro infeccioso y la presencia de hipocomplementemia transitoria, tal como se ha descrito en otras series. Los ASLO se encuentran frecuentemente elevados en estos pacientes, a pesar de no haber evidencia de infección por *S. pyogenes* previa en muchos de los casos. Esto puede deberse a que estos anticuerpos no sean específicos de infección por *S. pyogenes*, aunque no se pueden descartar otras teorías, como que los pacientes habían presentado una GNAPE poco sintomática que se agravó debido a la infección neumocócica. ■

Bibliografía

- Hyman LR, Jenis EH, Hill GS, Zimmerman SW, Burkholder PM. Alternative C3 pathway activation in pneumococcal glomerulonephritis. *Am J Med.* 1975; 58: 810-814.
- Vila Cots J, Piqueras Marimbaldo I, Arias Constanti V, Camacho Díaz JA, Giménez Llot A, Vila Santandreu A, et al. Glomerulonefritis aguda asociada a neumonía: revisión de 6 casos. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(5): 332-335.
- Espino Hernández M. Síndrome nefrítico. *An Pediatr Contin.* 2014; 12: 1-9.
- Fàbregas Martori A, Moraga-Llof F, Nieto Rey J, Figueras Nadal C, Soler Palacín P, Roqueta Mas J. Enfermedad neumocócica invasiva y síndrome hemolítico urémico. *An Pediatr.* 2008; 68: 269-272.
- Carceller F, De la Torre M, Porto R, Écija JL. Acute glomerulonephritis associated with pneumonia: a review of three cases. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 161-164.
- Srivastava T, Warady BA, Alon US. Pneumonia-associated acute glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2002; 57(3): 175-182.
- Said MH, Layani MP, Colon S, Faraj G, Clastre C, Cochat P. Mycoplasma pneumoniae-associated nephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 39-44.
- Schachter J, Pomeranz A, Berger I, Wolach B. Acute glomerulonephritis secondary to lobar pneumonia. *Int J Pediatr Nephrol.* 1987; 8: 211-214.
- Satoshi H, Akihiro H, Takanari F, Yoshifusa A, Shuichiro W, Osamu U, et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis associated with pneumococcal infection. *Pediatr Int.* 2013; 55: e136-e138.
- William DK, Takeshio O, Marvin IS. Acute nephritis and pulmonary alveolitis following pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med.* 1978; 138: 806-808.
- Laso MC, Cadario ME, Haymes L, Grimoldi I, Balbarrey Z, Casanueva EV. Mycoplasma pneumoniae detection with PCR in renal tissue of a patient with acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1.483-1.486.