

NEFRITIS TUBULO INTERSTICIAL ASOCIADA A PARVOVIRUS B19

JOSE A. RAMIREZ¹, PAULA A. COCCIA¹, HILARIO A. FERRERO², BEATRIZ LIVELLARA³,
SILVIA CHRISTIANSEN⁴, GUILLERMO GALLO⁴

¹Servicio de Nefrología Pediátrica, ²Servicio Clínica Pediátrica, ³Sección Virología,
⁴Servicio Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen Paciente de 9 años, previamente sana, que ingresa en anasarca con síndrome nefrótico clínico y humoral, asociado a hipertensión arterial y microhematuria, con función renal normal y se comporta como corticorresistente. Se realiza 1° biopsia renal que informa glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa con esclerosis focal y segmentaria. En tratamiento con ciclofosfamida y corticoides, presenta síndrome febril prolongado con anemia secundaria a crisis aplásica de la serie roja, asociada con una infección aguda por parvovirus B19, e insuficiencia renal aguda secundaria a nefritis tubulointersticial severa. La PCR para parvovirus B19 DNA fue positiva en tejido renal y médula ósea. La paciente evoluciona a insuficiencia renal crónica terminal. No se puede descartar que desde su inicio, el síndrome nefrótico estuviera asociado al daño glomerular por la infección viral, que comenzó como síndrome nefrótico con componentes nefróticos y que evoluciona inesperadamente a una nefritis tubulointersticial. Este sería el primer caso en el que se documenta como causa de insuficiencia renal crónica terminal, un daño tubulointersticial secundario a parvovirus B19.

Palabras clave: síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointersticial aguda, parvovirus B19

Abstract *Tubulointerstitial nephritis associated with parvovirus β 19 infection.* A previously healthy 9 year old girl developed nephrotic syndrome with hypertension, microhematuria and normal renal function. The patient evolved as steroid resistant nephrotic syndrome whose initial renal biopsy was consistent with diffuse proliferative mesangial glomerulonephritis with focal segmental glomerulosclerosis. At the time of cyclophosphamide and prednisone treatment, she developed a prolonged febrile syndrome. She also had severe anemia following an aplastic crisis induced by human parvovirus B19 infection and acute renal failure secondary to a severe tubulointerstitial disease. Bone marrow and renal tissue, tested by polymerase chain reaction were positive for parvovirus, while the patient's blood was negative. The renal involvement did not improve requiring chronic dialysis support. We believe that the initial glomerular disease could have been due to a parvovirus infection followed by an unexpected acute tubular interstitial nephritis, rapidly progressing to chronic renal disease. This case represents, to our knowledge, the first time that a direct relationship between parvovirus infection and acute tubulointerstitial disease has been demonstrated.

Key words: nephrotic syndrome, acute renal failure, acute tubulointerstitial nephritis, parvovirus B19

La Infección por parvovirus humano B19 (PV B19), ha sido asociada a glomerulopatías que se expresan clínicamente como síndrome nefrótico (SN) y/o nefrítico.

Inicialmente la enfermedad glomerular fue descrita en pacientes con anemia de células falciformes, que a *posteriori* de una crisis aplásica transitoria de la serie roja por PVB19, presentaron síntomas y signos de enfermedad glomerular aguda^{1, 2}. El compromiso glomerular fue transitorio y autolimitado en algunos pacientes, otros evolucionaron a la insuficiencia renal crónica (IRC) con persistencia de la proteinuria masiva³.

También la lesión glomerular fue documentada en pacientes que no presentaban crisis aplásicas de la serie roja y sí tenían evidencias de infección por PVB19, a través de la seroconversión y por la presencia del antígeno viral en tejido renal de biopsias.

En estos pacientes, la biopsia renal (BR) mostró diferentes tipos de lesiones glomerulares, entre las que con mayor frecuencia se observaron: glomerulonefritis proliferativa focal, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), glomerulopatía colapsante, glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa (GNPMD), glomerulonefritis endocapilar con depósitos de inmunocomplejos y en lesiones a cambios mínimos de pacientes con síndrome nefrótico primario idiopático (SNPI)^{4, 5}.

Se presenta una paciente que en estado de salud comienza con un SN clínico y humoral corticorresistente, por GNPMD con GEFS. En tratamiento de su SN, pre-

senta una crisis aplásica de la serie roja asociada con una infección aguda por PV B19, e insuficiencia renal aguda secundaria a nefritis túbulo intersticial (NTI) grave. La PCR para ADN PVB19 fue positiva en tejido renal.

La paciente evolucionó a la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal. El análisis secuencial de las tres biopsias renales que se le realizaron, establecieron que la evolución de la nefritis intersticial fue el determinante mayor de la injuria renal crónica y terminal.

La evolución crónica de nuestra paciente, no es la habitual de un SNPI. Esto nos hace retrospectivamente pensar que desde su inicio la paciente pudo haber tenido una lesión glomerular por PVB19, y que la lesión tubulointersticial aguda es expresión de una nefritis tubulointersticial secundaria y no primaria⁶.

Caso clínico

Paciente de 9 años, sana, sin antecedentes personales ni familiares vinculados con su enfermedad actual. Comenzó con edema bipalpebral y de miembros inferiores, hipertensión arterial con función renal normal y orina completa con hematuria, proteinuria y cilindruria. La ecografía renal fue normal. Se le indicaron diuréticos y penicilina oral.

Al noveno día del inicio de la enfermedad, con diagnóstico de SNPI se le indica metilprednisona 60 mg/m²/día. A la segunda semana de tratamiento con corticoides, la proteinuria de 24hs fue de 16mg/kg/día.

A la cuarta semana de tratamiento es derivada a nuestro hospital por anasarca, hipertensión arterial, dolor abdominal y fiebre. La paciente impresionaba moderadamente enferma, con edema generalizado y ascitis, TA 130/80 mm Hg, en insuficiencia cardiorrespiratoria, con dolor abdominal leve sin signos de irritación peritoneal. Las pruebas de laboratorio al in-

TABLA 1.- Exámenes de laboratorio en sangre y orina al inicio del síndrome nefrótico (SN) y durante la evolución

Examen	Comienzo de la enfermedad	4 semanas	10 semanas	20 semanas
Leucocitos (mm ³)	-	19.120 neutrofilia	13.500 neutrofilia	-
Hto (%)	-	37.4	24	-
Perfil ferroquinético	-	-	Sideremia 68ug/dl * Transferrina:120 mg/dl Saturación 46% Ferritina 389ng/ml	-
Creatinina (mg/dl)	-	0.7	1.9	9,3
Urea (mg/dl)	57	40	78	238
Proteínas totales (g/dl)	3.8	3.5	3	3.2
Albumina (g/dl)	1.96	1.45	1.3	1.4
Gamma globulinas (g/dl)	0.46	0.22	0.3	0.4
<i>Streptozime</i>	negativo			
Colesterol (mg/dl)	225	511	343	380
ASTO (UI)	200	48		
Proteinuria de 24 hs (mg/kg/día)	60	303	133	150
Serologías	{ Toxoplasmosis(-) Chagas (-) VDR (-) HIV (-)	{ Hepatitis B y C (-) HIV (-)	{ CMV Ag **, IgM (-) Epstein Bar IgM (-) PVB19 IgM(+) IgG (-) PCR ADN en sangre (-) en médula ósea (+)	{ PVB19 (IgM + IgG+) IgG (-)
CH50, C ₃ , C ₄	-	Normal	-	
Sedimento de orina	{ Proteinuria 2+ Hemoglobina 3+ Cilindros granulosos hialinos	{ Proteinuria 3+ Campo cubierto de globulos rojos	{ Proteinuria 3+ Glóbulos rojos 20/ campo	

*Valores normales: Sideremia: 37-145 µg/dl, Transferrina: 200 - 400 mg/dl, Capacidad de saturación: 20 -50%, Ferritina: 7 -109 ng/ml

** Antígeno pp65kDA.

(-): negativo, (+): positivo; ASTO: anti-estreptolisina O, CMV: citomegalovirus

TABLA 2.- *Biopsias renales*

	1° biopsia Corticorresistencia (6 semanas del debut)	2° biopsia Anuria (14 semanas)	3° biopsia IRC (24 semanas)
Sector glomerular	44 glomérulos proliferación mesangial	13 glomérulos, proliferación mesangial	14 glomérulos, proliferación
mesangial	difusa En 3 /44 se observa GEFS	difusa y aumento de matriz	difusa y fibrosis periglomerular
Sector tubular	Sin alteraciones	Grave daño, infiltrado de linfocitos en corteza y médula. Necrosis parcelar del epitelio tubular, focos de atrofia tubular y fibrosis incipiente	Intensa fibrosis intersticial y atrofia tubular. Túbulos con contenido proteico y epitelio plano.
Sector vascular	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Inmuno- fluorescencia	Depósitos granulares finos de IgM en mesangio 1+ C1q trazas C ₃ 1+ en pared capilar glomerular IgA, IgG y Fibrinógeno:(-)	Depósitos mesangiales difusos de IgM	Negativa
PCR ADN PV B19	No se realizó	Positiva	Positiva

greso, se presentan en Tabla 1. Radiografía de tórax: índice cardiotorácico de 0,50, leve derrame basal izquierdo.

Ecografía renal: ambos riñones presentan aumento difuso de la ecogenicidad, RD 10.2 cm, RI 10,6 cm (diámetro longitudinal máximo/talla(cm) 10.12 cm)

A las 6 semanas de tratamiento con corticoides se asumió a la paciente como SN corticorresistente, realizándose BR (Tabla 2).

Diagnóstico histológico: GNPMD con GEFS (Fig. 1).

La paciente egresó con corticoides en descenso progresivo, agregándose ciclofosfamida 2 mg/kg/día, diuréticos y antihipertensivos.

A las 10 semanas del inicio del SN, se reinternó por síndrome febril (SF) de 3 semanas de evolución, habiendo cumplido 20 días de tratamiento con ciclofosfamida y corticoides.

Impresionaba moderadamente enferma, hipertensa (135/90 mm Hg) con edema generalizado. Ver laboratorio (Tabla1). Ecografía renal: aumento difuso bilateral de la ecogenicidad con falta de diferenciación corticomedular; Rx de tórax, fondo de ojo y ecocardiograma *doppler* color normales, esputo y lavado gástrico: directo y cultivos para micobacterias negativos, TAC de tórax y abdomen con y sin contraste: leve derrame pleural basal izquierdo, aumento del volumen de ambos riñones.

La anemia del ingreso fue siempre normocítica y normocrómica, con recuento de reticulocitos de 1%. El frotis de sangre periférica no mostró formas hemolíticas. El perfil ferroqui-nético se observa en la Tabla1.

Punción aspirativa y biopsia de médula ósea: Hipoplasia moderada de serie eritroide. Series mieloide y megacariocítica conservadas en su morfología y celularidad. Relación mielo/eritroide 5/1. Examen directo y cultivo parabacterias, hongos y micobacterias negativo; ADN de parvovirus B19 DNA por PCR, positivo.

Durante la internación requirió antihipertensivos diarios para controlar la presión arterial.

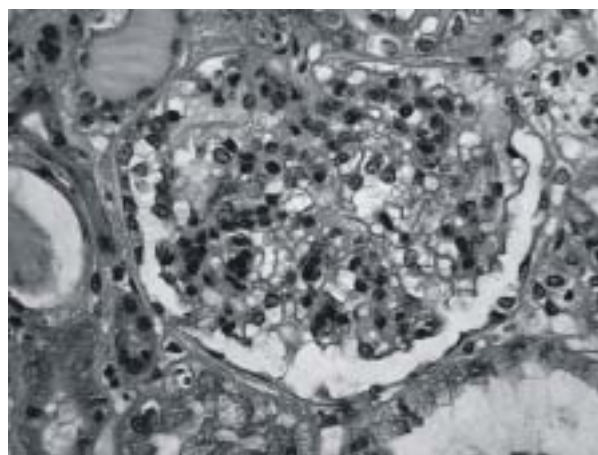


Fig. 1.- Proliferación mesangial difusa (400X H-E).

Persistieron el SN y la microhematuria, y se observó un aumento significativo de la creatinina plasmática (Tabla1).

La paciente permaneció 20 días con fiebre; luego, estando afebril por tres días consecutivos, presentó insuficiencia renal con anuria efectuándose la segunda biopsia renal a las 14 semanas del inicio del SN (Tabla 2) (Fig. 2).

Diagnóstico histológico: GNPMD, NTI difusa grave.

La paciente ingresó a hemodiálisis recuperando la diuresis al cabo de seis sesiones. No se observó fase poliúrica, macroscópicamente la orina tenía aspecto gelatinoso.

A las 24 semanas del comienzo del SN se efectúa la tercer biopsia renal (Tabla 2).

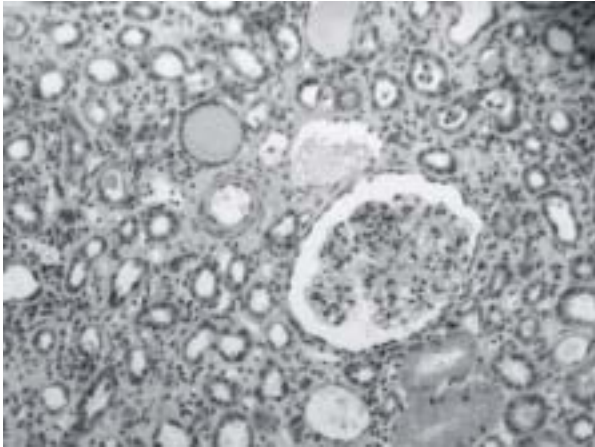


Fig. 2.- Proliferación mesangial difusa severa. Infiltrado intersticial polimorfo. Fibrosis y atrofia tubular moderada, se observan numerosos túbulos dilatados con pseudo tiroidización (100X H-E).

La PCR para ADN de PV B19 en tejido renal fue positiva en la segunda y en la tercera biopsia renal. La seroconversión para PVB19 se observa en la Tabla 1.

Al tiempo en que hacemos esta comunicación, la paciente continúa en tratamiento dialítico crónico.

Discusión

Presentamos a una paciente de 9 años con SN que en su evaluación inicial se considera como un SNPI, iniciándose en consecuencia tratamiento con corticoides.

El 93% de los SNPI responden a esta medicación con remisión entre las 3 y 4 semanas de tratamiento⁶.

Ante la persistencia de la proteinuria (corticorresistencia), de la hematuria microscópica y de la hipertensión arterial (componentes nefríticos de SN), se efectuó BR. En ésta, la injuria renal era glomerular y caracterizada por una GNPMd con tres de 44 glomerulos con GEFS.

El 50% de los SNPI por GNPMd son inicialmente corticorresistentes. En los mismos, el tratamiento recomendado es ciclofosfamida y corticoides⁶.

A las 10 semanas del inicio del SN, y en tratamiento con ciclofosfamida y corticoides, la paciente reingresa por un SF de 3 semanas de evolución. En este momento persistía el SN clínico y humoral, acompañado de anemia grave y caída de la filtración glomerular.

La anemia caracterizada como normocítica normocromica con reticulopenia, sin signos de hemólisis en sangre periférica, el recuento de leucocitos normal y/o aumentado con desviación a la izquierda y la trombocitosis, sugerían una aplasia pura adquirida de la serie roja⁷. El aumento de la ferritina sérica, era también compatible con una activación inmune e inflamatoria como la observada en la "anemia de la inflamación".

La biopsia de la médula ósea confirmó la aplasia y se detectó por PCR la presencia del ADN de PVB19.

Entre las causas secundarias de la aplasia de serie roja pura están las infecciones virales, entre éstas, la hepatitis C, el HIV, y el PVB19 son asociaciones informadas con frecuencia. Por otro lado, en los pacientes inmunocomprometidos, -tal es el caso de portadores de SN-, una de las formas en que se expresa la infección por PVB19 es la aplasia roja pura aguda o crónica⁸.

Al tiempo de instalarse el fallo renal agudo anúrico, los parámetros hemodinámicos eran estables y no había recibido medicaciones nefrotóxicas, tampoco fármacos a los que se vinculan con NTI aguda.

La insuficiencia renal aguda (IRA) en el SNPI pediátrico es infrecuente, más aún la que requiere tratamiento dialítico⁹.

La biopsia renal en pleno período agudo, mostró que la lesión proliferativa mesangial persistía, sin componente proliferativo extracapilar, y el sector tubulointersticial, normal en la primera biopsia, mostraba un daño difuso y grave. La persistencia del fallo renal motivó la tercera BR, en la cual era evidente la evolución crónica de la enfermedad tubulointersticial con fibrosis periglomerular. Las PCR para ADN de PVB19 en el tejido renal de la segunda y tercera BR fueron positivas.

La asociación entre el PVB19 y la enfermedad glomerular que se expresa como SN y/o nefrítico ya ha sido documentada^{1, 2, 3, 4, 5}.

Wierenga y col.¹ publicaron la evolución de 7 pacientes, 3 de los cuales eran niños, con anemia de células falciformes que a continuación de una infección por PVB19 presentaron SN. La biopsia renal en 4 de estos pacientes mostró una glomerulonefritis proliferativa segmentaria sin depósitos, y en 1 de ellos GEFS. Tolaymat y col.² presentan a un paciente con anemia de células falciformes, que 10 días posteriores a una crisis aplásica por PVB19 presentó un SN. La BR mostró una glomerulonefritis proliferativa focal con depósitos de IgM y C3 en mesangio. El SN clínico y humoral persistió con una nueva biopsia renal al año, en la cual se observó GEFS.

El SN-nefrítico con hipocomplementemia también fue descrito en pacientes sanos, niños y adultos que luego de padecer eritema infeccioso presentaron glomerulonefritis proliferativa mesangio-capilar y glomerulonefritis proliferativa endocapilar con depósitos inmunes subendoteliales y subepiteliales respectivamente³⁻⁵.

La presencia de ADN de PVB19 por PCR en tejido renal fue más frecuente en pacientes con SN por GEFS y glomerulopatía colapsante idiopáticos (GCI) que en quienes presentaban SN por glomerulopatía membranosa y a cambios mínimos⁴. Moudgill y col.¹⁰ confirmaron el aumento significativo de la prevalencia de PVB19 en el tejido renal y en sangre periférica de pacientes con GCI.

El riñón humano fue documentado como reservorio de PVB19 a través de cuatro pacientes que, luego de una crisis de anemia aplásica, hicieron microangiopatía trombótica en el riñón transplantado con PCR positiva

para PVB19. Tres de los cuatro riñones transplantados a los que se les efectuó biopsia a los 30 minutos de la revascularización, eran positivos por PCR para PVB19¹¹.

En la literatura revisada, el compromiso túbulo intersticial renal por infección por PVB19 no ha sido observado, y éste es para nosotros el responsable del fallo renal agudo y el determinante mayor de la progresión a la cronicidad del daño renal en nuestra paciente.

Creemos que desde el inicio la enfermedad glomerular pudo estar asociada a la infección viral, tal cual lo señala la literatura, con una inesperada NTI aguda posterior que evolucionó a la cronicidad.

Estudios de hibridización *in situ* en tejido renal humano, mostraron la presencia de PVB19 DNA en células epiteliales viscerales y parietales, como así también células tubulares⁴. En visones aleutianos la asociación entre la infección por PV animal y la NTI grave es una entidad reconocida, habiéndose demostrado la presencia del ADN viral en el epitelio tubular¹².

Este sería el primer caso publicado en que se documenta una NTI secundaria a PVB19 como causa de IRC terminal. La niña recibe el tratamiento dialítico desde hace 1 año y 3 meses, está anúrica, con proteinograma normal y responde adecuadamente a la dosis habitual de eritropoyetina recombinante humana.

Sin embargo, la necesidad de realizar un trasplante renal en su evolución posterior, preocupa ante las evidencias de elevada morbilidad en el postrasplante por recurrencia de la enfermedad¹³.

Bibliografía

1. Wierenga KJ, Pattison JR, Brink N, et al. Glomerulonephritis after human parvovirus infection in homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 1995; 346: 475-6.
2. Tolaymat A, Al Mousily F, MacWilliam K, Lammert N, Freeman B. Parvovirus glomerulonephritis in a patient with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol*, 1999;13: 340-2.
3. Ohtomo Y, Kawamura R, Kaneko K, et al. Nephrotic syndrome associated with human parvovirus B19 infection. *Pediatr Nephrol* 2003;18: 280-2.
4. Tanawattanacharoen S, Falk RJ, Jennette JC, Kopp JB. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1166-74.
5. Komatsuda A, Ohtani H, Nimura T, et al. Endocapillary proliferative glomerulonephritis in a patient with parvovirus B19 infection. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 851-4.
6. Clark AG, Barrat TM. Steroid responsive nephritic syndrome. En: Barrat TM, Auner ED, eds. *Pediatric Nephrology*. 4^{ta} ed. Lippincot; Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 731-7.
7. Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy. *Blood* 1996; 87: 4831-8.
8. Schrier SL. Acquired pure red cell aplasia. Up to date 2004 ONLINE 12-2-05.
9. Sakarcan A, Timmons C, Seikaly MG. Reversible idiopathic acute renal failure in children with primary nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 723-7.
10. Moudgil A, Nast CC, Bagga A, et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001; 59: 2126-33.
11. Murer L, Zacchello G, et al. Thrombotic microangiopathy associated with parvovirus B 19 infection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1132-7.
12. Mori S, Nose M, Miyazawa M, Kyogoku M, Wolfenbarger JB, Bloom ME. Interstitial nephritis in Aleutian mink disease. Possible role of cell-mediated immunity against virus-infected tubular epithelial cells. *Am J Pathol* 1994; 144: 1326-33.
13. Barsoum NR, Bunnapradist S, Moudgil A, Toyoda M, Vo A and Stanley CJ. Treatment of Parvovirus B-19 (PV B-19) infection allows for successful kidney transplantation without disease recurrence. *Am J Transplant* 2002; 2: 425-8.

Sencillez de lenguaje: Todos los grandes escritores escriben con sencillez, pero a costa de grandes trabajos. Cicerón: "Hay un arte de parecer sin arte". La sencillez produce la impresión de que no ha costado nada: a todos nos parece que podremos escribir como Tolstoi o Stendhal en cuanto nos pongamos a hacerlo.

Ernesto Sábato

Heterodoxia (1953). Buenos Aires: Emecé, 1970, p 124-5