

Nefritis tubulointersticial aguda por malaria grave

Acute tubulointerstitial nephritis due to severe malaria

LINA PAOLA TOVAR-DÍAZ, SEBASTIÁN PELÁEZ-GARCÍA, JULIÁN ANDRÉS OCAMPO-ALZATE
• MEDELLÍN (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3055>

Resumen

La malaria es una enfermedad tropical frecuente en América, con capacidad de afectación multiorgánica incluyendo lesión renal aguda relacionada en su mayor parte a necrosis tubular aguda, sin embargo, se han descrito otros procesos patológicos a nivel renal secundarios a la infección. Se presenta el caso de un adulto masculino procedente de área endémica quien ingresó por cuadro de malaria grave por *Plasmodium vivax* con afectación renal severa requiriendo terapia de reemplazo renal, identificándose en biopsia renal nefritis tubulointersticial aguda con mejoría posterior al manejo con glucocorticoides. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3055>).

Palabras clave: malaria, malaria severa, nefritis intersticial, *plasmodium vivax*.

Abstract

Malaria is a common tropical disease in America, with the ability to affect multiple organs; this includes acute kidney injury, mostly related to acute tubular necrosis. However, other kidney disease processes secondary to the infection have been reported. We present the case of an adult male from an endemic area who was admitted for severe *Plasmodium vivax* malaria with severe kidney involvement requiring renal replacement therapy. On kidney biopsy, he was found to have acute tubulointerstitial nephritis, which improved after glucocorticoid treatment. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3055>).

Keywords: malaria, severe malaria, interstitial nephritis, *Plasmodium vivax*.

Drs. Lina Paola Tovar-Díaz, Sebastián Peláez-García: Especialistas en Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente Fundación; Dr. Julián Andrés Ocampo-Alzate: Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia).

Correspondencia: Dra. Lina Paola Tovar-Díaz. Medellín (Colombia).

E-mail: lina.tovar@sanvicentefundacion.com
Recibido: 31/X/2023 Aceptado: 22/IV/2024

Introducción

La malaria es un problema de salud pública en países endémicos como Colombia, y se asocia con morbilidad y mortalidad significativa (1). El compromiso renal es registrado en cerca del 30% de los casos y su mortalidad puede llegar a 15-45% en pacientes adultos sin inmunidad previa (2). Este fenómeno se describe con mayor frecuencia en casos de malaria por *Plasmodium falciparum* (65%) que en infección por *Plasmodium vivax* (30%). Aunque se describen manifestaciones glomerulares crónicas, su presentación clínica más frecuente es lesión renal secundaria a necrosis tubular aguda (3). Se presenta el caso de un paciente con malaria grave por *Plasmodium vivax* que desarrolla lesión renal aguda secundaria a nefritis túbulo intersticial (NTI) con buena respuesta a glucocorticoides, una presentación inusual de malaria con afectación renal.

Reporte de caso

Paciente masculino en la cuarta década de la vida, carpintero de profesión, reside en zona rural de Colombia, sin antecedentes patológicos de importancia. Presenta un cuadro clínico de cuatro días de evolución consistente en fiebre, escalofríos, náuseas, mialgias y artralgias que lo llevaron a la postración, además de tinte icterico generalizado. Al ingreso en malas condiciones generales, hipotenso, febril, deshidratado, icterico, con esplenomegalia palpable, sin alteraciones neurológicas, ni evidencia de sangrado activo.

En los paraclínicos iniciales resaltaba un hemograma sin leucocitosis, anemia leve de volúmenes normales (hemoglobina: 10.6 g/dL), trombocitopenia grave (plaquetas: 14 000 mm³), función renal alterada (creatinina: 3.17 mg/dL, nitrógeno ureico: 48 mg/dL), elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular: 120 mm/

hora – proteína C reactiva: 34 mg/L) e hiperbilirrubinemia (bilirrubina total: 23 mg/dL – bilirrubina directa: 16 mg/dL). Dado el relato de residencia en área endémica de malaria se tomó gota gruesa con reporte de esquizontes, trofozoítos y gametocitos de *Plasmodium vivax* (10 731 parásitos/uL de sangre) y se documentó coinfección con dengue por serología IgM positiva. Se descartaron coinfecciones por hepatitis B, hepatitis C, VIH y leptospira. La ecografía de hígado y vías biliares reportó hepatoesplenomegalia.

El paciente fue ingresado a la unidad de cuidado intensivo con diagnóstico de malaria grave, recibió terapia con cristaloides con mejoría de variables hemodinámicas y resolución de la hipotensión, no requirió soporte vasopresor y se administró manejo antimalárico establecido acorde a las guías nacionales (4) con artesunato por vía intravenosa a dosis de 180 mg en hora 0, hora 12 y hora 24. Debido a la adecuada tolerancia oral, al segundo día de estancia hospitalaria se inició artemeter/lumefrantine 80 mg/480 mg por dosis en hora 0, hora 8, hora 24, hora 36, hora 48 y hora 60, asociado a primaquina 20 mg/día por 14 días.

Si bien la gota gruesa de control a las 72 horas fue negativa para hemoparásitos, a partir del tercer día el paciente presentó nuevamente elevación de azoados, sin respuesta al manejo médico. Esto llevó al desarrollo de signos de sobrecarga hídrica a nivel pulmonar, acidemia metabólica e hiperazoemia con indicación de hemodiálisis al día cuatro de la hospitalización. En el uroanálisis había ausencia de sedimento urinario, y la ecografía renal y de vías urinarias reportó riñones de tamaño normal, sin alteraciones estructurales evidentes, por lo que la impresión diagnóstica inicial

fue de necrosis tubular aguda secundaria a malaria grave.

Aun sin recuperación de la función renal, presentó anemia sin causa clara entre el día 6 y 8 de hospitalización, en la tomografía abdominal simple se identificó un hematoma subcapsular en el bazo sin sangrado activo por lo que se indicó manejo expectante por parte del servicio de cirugía general. En cuanto a su etiología, se asoció a la trombocitopenia grave con la cual ingresó el paciente y que resolvió cerca del día 7 de hospitalización, sin recurrencia de fenómenos de sangrado o amenización.

En la segunda semana de hospitalización persistió con insuficiencia renal no oligúrica con requerimiento de hemodiálisis (Figura 1), se extendieron estudios dentro de los cuales se documentaron anticuerpos antinucleares con títulos de 1:160 con patrón homogéneo (AC-1), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos, anticuerpos nucleares extractables totales (ENAs) negativos, fracción de complemento C3 en 120 mg/dL y C4 en 19.2 mg/dL y proteinuria en 24 horas de 1.1 gr/dL. Ante la falta de un diagnóstico claro, se realizó una biopsia renal en la cual se identificaron cambios mixtos de NTI aguda y necrosis tubular aguda (Figura 2). Se inició manejo con glucocorticoides, recibiendo metilprednisolona 500 mg cada 24 horas intravenosa por tres días y luego continuó con prednisolona a dosis 1 mg/kg día (60 mg). La respuesta clínica fue favorable, sin requerimiento de nuevas sesiones de hemodiálisis desde el día 22 de estancia hospitalaria, con un descenso sostenido de azoados. El paciente fue dado de alta con plan de desmonte paulatino de esteroides y controles ambulatorios por nefrología.

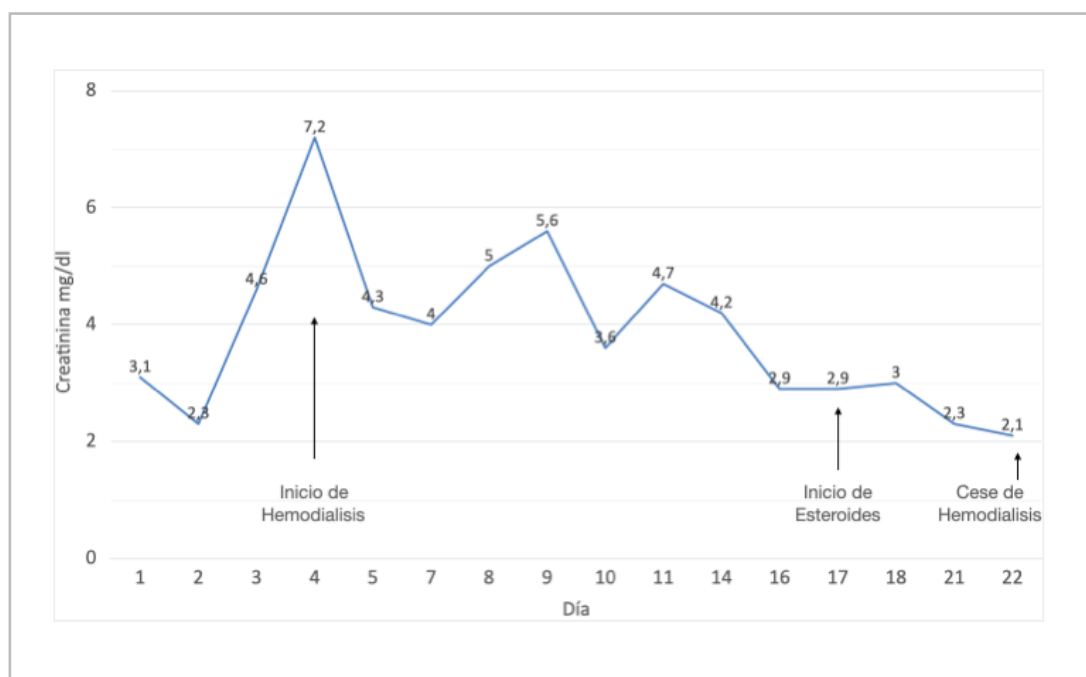


Figura 1. Comportamiento temporal de la creatinina durante la estancia hospitalaria.

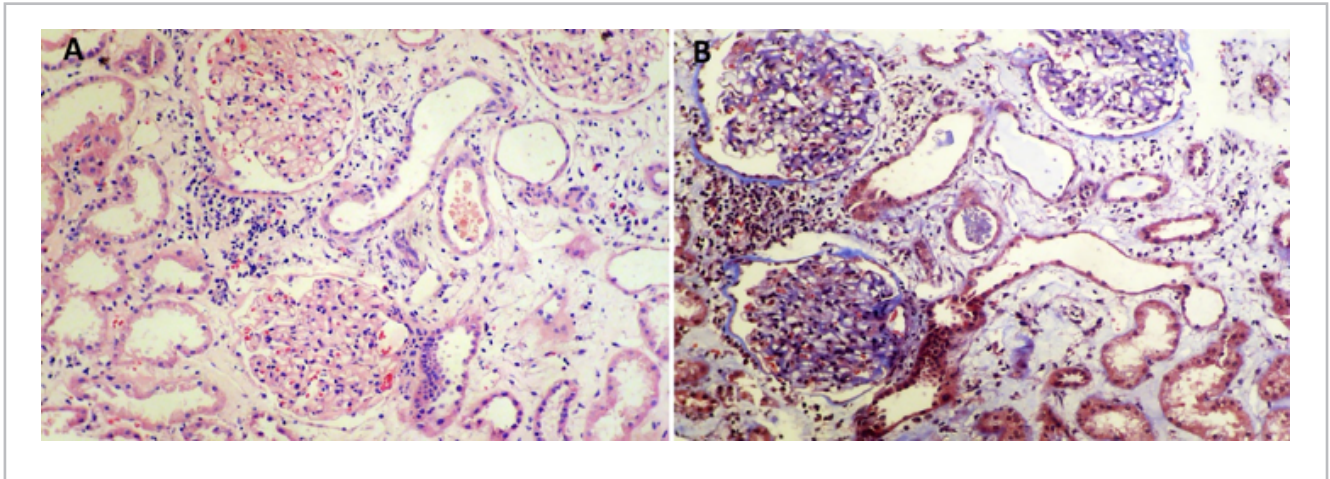


Figura 2. Biopsia renal: Tinción de hematoxilina-eosina a 200x (A) y tricrómico de Masson 200x (B). Intersticio renal con edema y múltiples focos de infiltrado inflamatorio mononuclear con eosinófilos dispersos, sin fibrosis o atrofia tubular (cambios de nefritis tubulointersticial aguda) además de túbulo dilatados, con descamación celular, desnudación de la basal y cilindros hialinos y granulares (cambios de necrosis tubular aguda).

Discusión

La lesión renal aguda es una complicación frecuente de malaria grave, con repercusiones en términos de mortalidad y secuelas de enfermedad renal crónica. A pesar de estas implicaciones clínicas, su entendimiento fisiopatológico es incompleto. La hipótesis más difundida es la hipoperfusión renal secundaria a los procesos de citoadherencia y secuestros generados por el parásito en la microcirculación renal, a lo cual se suma la hipovolemia secundaria al aumento de pérdidas insensibles, pobre ingesta oral o vómito. En último término, el resultado hemodinámico llevara a necrosis tubular aguda, la causa más frecuente de lesión renal aguda por malaria (5).

En el caso presentado, es importante resaltar el rol del sistema inmune, en donde se cree que existe una respuesta proinflamatoria exagerada que contribuye a la patología de la enfermedad. La hipótesis evaluada describe que, como consecuencia del proceso hemolítico característico de la malaria, se liberan moléculas del huésped (como el grupo Hem) y del parásito que activan el sistema inmune y la respuesta inflamatoria, desencadenando daño renal tanto por vías humorales como celulares (6).

En esta misma línea de inflamación disregulada, resulta congruente pensar en la asociación patológica de NTI con malaria, siendo una entidad que ya ha sido documentada en otras enfermedades infecciosas, incluyendo protozoos cercanos a *Plasmodium spp* como *Babesia spp* (7,8). En lo que respecta a malaria, la presentación de NTI ya ha sido documentada en modelos murinos (9) y primates (10) pero muy pocos casos se han reportado en humanos.

Dentro de lo revisado en la literatura, se encontraron dos reportes de NTI en malaria grave (11,12), ambos asociados a compromiso glomerular (cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal segmentaria), causados por *Plasmodium falciparum* en África y con la suficiente gravedad para requerir hemodiálisis. Desde el punto de vista terapéutico,

uno de los pacientes mejora tempranamente con el manejo antiparasitario (11), logrando la suspensión de la terapia de reemplazo renal. En el segundo caso, a pesar de la adición de un ciclo de esteroides de tres meses el paciente no logra recuperación de función renal (12).

En nuestro conocimiento, el caso que presentamos es el primer reporte de NTI asociado a malaria grave por *Plasmodium vivax*, principal patógeno encontrado en Colombia. Luego de excluirse otras causas potenciales de NTI como medicamentos, infecciones y autoinmunidad, y conociendo que existe una plausibilidad fisiopatológica ya demostrada en modelos animales, podemos reportar una asociación probable entre NTI y malaria grave por *Plasmodium vivax*.

Trasladando la experiencia obtenida de la NTI asociada a medicamentos (13), por la gravedad del compromiso renal ante el requerimiento persistente de hemodiálisis, aun cuando ya había finalizado el manejo antiparasitario, se realizó intervención con glucocorticoides. En el caso de nuestro paciente la evolución fue favorable, tolerando el retiro de hemodiálisis y descenso sostenido de azoados hasta lo registrado en la hospitalización. Esto contribuye a la literatura médica no solo un diagnóstico potencial de lesión renal aguda en malaria, sino también una intervención terapéutica a considerar.

Conclusiones

Dentro del espectro de compromiso renal agudo de la malaria por *Plasmodium vivax*, es importante considerar como causa la presencia de NTI. Además del manejo antiparasitario, es probable que los esteroides contribuyan en la mejoría pronóstica de los pacientes que cursen con NTI. En el futuro, la realización de más biopsias en lesión renal aguda por malaria podrá repercutir en el esclarecimiento fisiopatológico, así como en una intervención terapéutica más temprana que modifique el curso mórbido de una complicación grave de malaria.

Referencias

1. **World Health Organization.** World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges [Internet]. *Genève, Switzerland: World Health Organization*; 2020 [Accedido 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337660>.
2. **Barsoum RS.** Malarial acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(11):2147–54.
3. **Kamath N, Iyengar A.** Infections and the kidney: a tale from the tropics. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(8):1317–26.
4. **Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.** Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Malaria [Internet]. 2022. *Gov.co.* [Accedido 18 mayo 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/Guia-atencion-clinica-malaria.pdf>
5. **Brown DD, Solomon S, Lerner D, Del Rio M.** Malaria and acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(4):603–8.
6. **Katsoulis O, Georgiadou A, Cunnington AJ.** Immunopathology of acute kidney injury in severe malaria. *Front Immunol.* 2021;12.
7. **Feehally J, Floege J, Tonelli M & Johnson RJ.** Comprehensive clinical nephrology. 6ta ed. *Elsevier.* 2018
8. **Luciano RL, Moeckel G, Palmer M, Perazella MA.** Babesiosis-induced acute kidney injury with prominent urinary macrophages. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):801–5
9. **Rui-Mei L, Kara AU, Sinniah R.** Dysregulation of cytokine expression in tubulointerstitial nephritis associated with murine malaria. *Kidney Int.* 1998;53(4):845–52.
10. **Nagatake T, Aikawa M, Collins WE, Broderson JR, Tegoshi T.** Renal pathology in owl monkeys vaccinated with *Plasmodium falciparum* asexual blood-stage synthetic peptide antigens. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;47(5):614–20.
11. **Gleeson PJ, O'Regan JA, McHale T, Tuite H, Giblin L, Reddan D.** Acute interstitial nephritis with podocyte foot-process effacement complicating *Plasmodium falciparum* infection. *Malar J.* 2019;18(1).
12. **Azhar M, Alasadi L, Kemnele S, Reiser IW, Spitalewitz S.** Collapsing focal segmental glomerulosclerosis with acute interstitial nephritis associated with *Plasmodium falciparum*: A case report and review of the literature. *Am J Case Rep.* 2019;20:1576–80.
13. **Moledina DG, Perazella MA.** Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2046–9.

