

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y anemia hemolítica: dos complicaciones graves e inhabituales de glomerulonefritis aguda post estreptocócica

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and hemolytic anemia: two severe and unusual complications of acute post-streptococcal glomerulonephritis

Gianfranco Tomarelli R.^{●a}, Daniela Arriagada S.^{●a}, Alejandro Donoso F.^{●a}

^aUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I. Santiago. Chile.

Recibido: 3 de marzo de 2023; Aceptado: 27 de junio de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La GNA post-estreptocócica es la principal causa de síndrome nefrítico, siendo una de sus manifestaciones la hipertensión arterial. El PRES es de diagnóstico clínico-radiológico y su tratamiento se basa primordialmente en el control de la enfermedad de base y estabilizar las cifras tensionales.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Reportamos la asociación de dos complicaciones inhabituales y graves de la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica, como son el PRES y la anemia hemolítica autoinmune. Ambas deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de casos de curso inhabitual con complicaciones neurológicas o hematológicas. En este contexto, es importante la permanente evaluación de la sintomatología neurológica junto con la vigilancia del recuento eritrocitario.

Resumen

La causa más frecuente de síndrome nefrítico en la población pediátrica es la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica (GNAPE). Una complicación infrecuente es el síndrome de encefalopatía posterior reversible (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*), caracterizado por edema cerebral vasogénico subcortical y sintomatología neurológica variable. El desarrollo de anemia hemolítica autoinmune, es una presentación clínica atípica. **Objetivo:** Reportar la coexistencia de dos complicaciones extrarrrenales inhabituales y graves de la GNAPE y discutir potenciales mecanismos involucrados en el desarrollo de estas. **Caso Clínico:** Paciente masculino de 4 años, con historia de 5 días de hematuria y edema, agregándose cefalea, náuseas y vómitos, ingresó en estatus convulsivo y crisis hipertensiva. Laboratorio mostró hipocomplementemia C3 y títulos elevados de Antiestreptolisina O, lo que se interpretó como GNAPE. Evolucionó con encefalopatía por lo que se sospechó PRES secundario a emergencia hipertensiva, lo que finalmente se confirmó mediante resonancia magnética de cerebro. Cursó además con anemia hemolítica autoinmune, con

Palabras clave:
Glomerulonefritis;
Glomerulonefritis
Aguda
Postestreptocócica;
Síndrome de
Encefalopatía Posterior
Reversible;
Emergencia
Hipertensiva;
Encefalopatía
Hipertensiva;
Convulsiones;
Anemia Hemolítica

Correspondencia:
Gianfranco Tomarelli Rubio
gtomarelli@uc.cl

Editado por:
Lillian Bolte Marholz

Cómo citar este artículo: Andes pediatr. 2024;95(5):600-607. DOI: 10.32641/andespediatr.v95i5.4705

hemoglobina hasta 5 g/dL. Su tratamiento se basó en terapia antihipertensiva, medidas de neuro protección y tratamiento esteroidal. Egresó a los 31 días de hospitalización, asintomático a los 6 meses post alta. **Conclusiones:** Se debe tener un alto índice de sospecha de PRES ante la aparición de sintomatología neurológica inespecífica en el curso de la evolución de una GNAPE. La anemia existente en ocasiones puede ser de carácter autoinmune.

Abstract

The most frequent cause of nephritic syndrome in the pediatric population is acute post-infectious glomerulonephritis (PIGN). A rare complication is posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), characterized by subcortical vasogenic cerebral edema associated with variable neurological symptoms. The development of autoimmune hemolytic anemia is an atypical clinical presentation. **Objective:** To report the coexistence of two unusual and serious extrarenal complications of PIGN and to discuss potential mechanisms involved in their development. **Clinical Case:** A 4-year-old male patient, with a 5-day history of hematuria and edema, headache, nausea, and vomiting. He was admitted in convulsive status and hypertensive crisis, laboratory showed C3 hypocomplementemia and high titers of Antistreptolysin O, which was interpreted as PIGN. Due to the presence of encephalopathy, PRES secondary to hypertensive emergency was suspected, which was confirmed by brain MRI. He also presented autoimmune hemolytic anemia, with hemoglobin up to 5 g/dL. The treatment was based on antihypertensive therapy, neuroprotective measures, and steroid treatment. He was discharged 31 days after hospitalization and remained asymptomatic 6 months after discharge. **Conclusions:** There must be a high suspicion index of PRES before the appearance of nonspecific neurological symptoms during the evolution of a PIGN. The existing anemia on occasion can be autoimmune.

Keywords:

Glomerulonephritis;
Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis;
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES);
Hypertensive Emergency;
Hypertensive Encephalopathy;
Seizures;
Hemolytic Anemia

Introducción

La causa más frecuente de síndrome nefrítico en la población pediátrica es la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica (GNAPE). Esta patología, puede cursar con complicaciones graves agudas con morbi-mortalidad asociada, como son la emergencia hipertensiva (21,5%), falla cardíaca congestiva (12,3%), encefalopatía (4,6%) y retinopatía (1,5%)¹.

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (en inglés *Posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) corresponde a una entidad clínica-radiológica caracterizada por la presencia de edema cerebral vasogénico subcortical reversible, en pacientes con sintomatología neurológica aguda como crisis epiléptica, encefalopatía, cefalea y alteraciones visuales². El estudio imagenológico usualmente muestra edema vasogénico bilateral simétrico que afecta principalmente territorios de la circulación cerebral posterior (preferentemente sustancia blanca subcortical, habitualmente a nivel parieto-occipital). En niños, se desarrolla en el contexto de hipertensión arterial (HTA) secundaria^{3,4}.

En el PRES, los cambios abruptos de la presión arterial y/o el efecto directo de citoquinas produce una disfunción endotelial que causa un edema vasogénico a nivel del sistema nervioso central.

La aparición de anemia grave no es común en pacientes con glomerulonefritis aguda post estrep-

tocócica (GNAPE), siendo no explicada en algunos pacientes¹.

El objetivo de este reporte es describir la coexistencia de dos complicaciones inhabituales y graves, como son el PRES y la anemia hemolítica autoinmune en un paciente con GNAPE y revisar los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Caso Clínico

Paciente de 4 años, sexo masculino, con antecedente de impétigo nasal dos semanas antes de su ingreso (tratado con mupiroicina tópica y cefadroxilo oral; dosis, duración y adherencia a tratamiento desconocida), sin otros antecedentes mórbidos, quien presentó hematuria macroscópica glomerular asociado a edema de extremidades inferiores de 5 días de evolución, agregándose las últimas doce horas previas a la consulta cefalea, náuseas y vómitos. Acudió al servicio de urgencia (SU) en estatus convulsivo, tras 20 minutos de convulsión tónico-clónica generalizada.

A su admisión en el SU el paciente estaba afebril, con presión arterial no evaluable, con compromiso de conciencia cuantitativo asociado a hipertensión generalizada y edema bipalpebral y pretibial. Se decidió intubación endotraqueal y se administró fenobarbital (10 mg/kg) como manejo del estatus convulsivo.

Al momento del examen físico en la unidad de cuidados intensivos (UCI) se evidenció presión arterial 134/94 mmHg (PAM 110 mmHg) (p95 para el paciente 108/66mmHg, p95+12 120/78 mmHg).

Dentro de los parámetros de laboratorio iniciales destacó: orina completa con hematuria (> 100 eritrocitos por campo), proteinuria 3+ y leucocituria 10-25 por campo, creatininemia 0,3 mg/dL, anemia con hematocrito (HTO) 21%, hemoglobina (Hb) 7 g/dL, con volumen corpuscular medio (VCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) normales, leucocitosis de 23.900 cel/mm³, trombocitosis de 756.000/mm³, sin elevación de reactantes de fase aguda, hipocomplementemia con nivel de complemento C3 en 25 mg/dL (valor normal, VN: 80-150 mg/dL) y C4 normal. El test rápido de antígeno para Estreptococo beta-hemolítico grupo A (*Streptococcus pyogenes*) en faringe resultó positivo y la Antiestreptolisina O (ASO) fue (+) (tabla 1). La tomografía computarizada cerebral sin contraste no mostró cambios agudos. La ecografía renal concluyó nefromegalía bilateral con aumento de la ecogenicidad cortical y disminución de la diferenciación corticomedular.

El paciente fue diagnosticado con síndrome nefrítico por GNAPE complicada con emergencia hipertensiva - estatus convulsivo.

Dentro de las primeras 24 horas de su estadía en UCI, el paciente requirió ventilación mecánica (VM)

y terapia anticonvulsivante con fenobarbital. Evolucionó sin crisis epiléptica, con electroencefalograma (EEG) normal (al día siguiente de su admisión) y estudio de líquido cefalorraquídeo normal. Se inició terapia antibiótica para erradicación del *Streptococcus pyogenes* con cefotaxima y uso de terapia diurética con furosemida.

El día siguiente, evolucionó con deterioro de función renal presentando alza de creatinina hasta 0,99 mg/dL, HTA y proteinuria 24 horas de 36,6 mg/m²/h, sin oliguria. Inició terapia antihipertensiva con amlodipino y labetalol intravenoso, con buen control inicial.

Dado una favorable evolución se extubó a las 48 horas, siendo esta bien tolerada desde el punto de vista ventilatorio. No obstante, luego de 24 horas de extubación, el paciente profundizó su compromiso de conciencia destacando tanto apertura ocular como retiro de extremidad solo ante estímulo doloroso y escasa respuesta verbal (Escala de coma de Glasgow 8) y desarrolló cifras de presión arterial $> p95+12$ a pesar de estar recibiendo terapia con labetalol en infusión continua (hasta 3 mg/kg/h), amlodipino (10mg/día) y furosemida, siendo necesario nuevamente iniciar VM e infusión de nitroprusiato de sodio (hasta 3 mcg/kg/min), con el objetivo de lograr reducción paulatina de las cifras tensionales (25% diario) para prevenir daño neurológico secundario. Dado la presencia de sinto-

Tabla 1. Evolución temporal de los parámetros de laboratorio de paciente con glomerulonefritis post estreptocócica complicada con síndrome de encefalopatía posterior reversible y anemia hemolítica

Parámetro	Valor normal	Admisión	Día 2	Día 5	Día 15
Hemoglobina (g/dL)	10,5-13,5	7,1	6,6	8,9	11,1
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	140-400	683	531	519	400
TRS	Negativo	Positivo	-	-	-
ASO	< 200 U/ml	Positivo	-	-	-
Haptoglobina (mg/dL)	41-165	-	-	151,8	-
LDH (U/L)	195-349	322	231	-	197
Bilirrubina total (mg/dL)	0,3-1,2	< 0,15	0,19	-	0,18
Nitrógeno ureico (mg/dL)	9-22	10	18	12	6
Creatinina (mg/dL)	0,36-0,63	0,3	0,65	0,34	0,2
IPC (mg/mg)	< 0,2	6,7	2	1,3	0,23
C3 (mg/dL)	80-150	25	-	46	152
C4 (mg/dL)	12-36	31,2	-	24	41,8
Coombs directo	Negativo	-	Positivo	-	Positivo
ANA	Negativo	-	1/160	-	-

TRS: test rápido de streptococo; ASO: antiestreptolisina O; g/dL: gramos por decilitro; mg/dL: milligramos por decilitro; U/ml: unidades por mililitro; LDH: lactato deshidrogenasa; IPC: índice proteinuria/creatininuria; mg/mg: milligramos por miligramos; C3: complemento C3; C4: complemento C4; ANA: anticuerpos antinucleares.

matología neurológica aguda asociada a HTA en un paciente con glomerulonefritis se sospechó el diagnóstico de PRES, el que se confirmó mediante resonancia magnética (RM) de cerebro (día 5), que mostró aumento de la señal subcortical (figura 1) en región occipital bilateral y simétrica, sin restricción en la difusión, siendo compatible con edema vasogénico (PRES). La evaluación oftalmológica fue normal y un nuevo EEG evidenció ocasionales episodios de depresión de voltaje generalizada.

Durante los días siguientes la presión arterial continuó inestable, sin lograr un control de cifras tensionales, agregándose enalapril al tratamiento. Finalmente, luego de 10 días con un lento destete farmacológico se consiguió normalización de la presión arterial. La RM de control (día 12) reveló regresión de los hallazgos previamente descritos (figura 1). Se logró extubación exitosa luego de 5 días.

Durante su estadía en UCI el nivel de hemoglobina disminuyó a 5 g/dL, con volumen corpuscular medio y concentración de hemoglobina corpuscular media normales, sin plaquetopenia, por lo que se sospechó anemia hemolítica dado prueba de Coombs directa positiva y hemoglobinuria. Requirió transfusiones de glóbulos rojos en dos oportunidades. Se decidió iniciar terapia esteroidal con metilprednisolona (1 mg/kg/d) por 72 horas. El coprocultivo fue negativo, al igual que el antígeno urinario para *Streptococcus pneumoniae*. Se realizó serología para virus Epstein-Barr y Parvovirus B19, perfil de Antígenos Nucleares Extractables (ENA), anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti B2 glicoproteína 1, anticuerpos anti cardiolipinas y anticoagulante lúpico, los que resultaron negativos. Todos los cultivos fueron negativos (hemocultivos, urocultivo, cultivo de

aspirado endotraqueal y cultivo faríngeo). Sólo destacó ANA (anticuerpos antinucleares) positivo 1/160.

El paciente evolucionó con mejoría de las cifras tensionales, nivel de complemento al alza y examen de orina sin proteinuria ni hematuria. La prueba de Coombs directa permaneció positiva al noveno día de hospitalización.

Al día 31 el paciente egresó normotensio, sin anemia, con función renal preservada, sin proteinuria ni hematuria, con normalización de niveles de C3 y asintomático desde el punto de vista neurológico. Fue dado de alta con terapia farmacológica con prednisolina, amlodipino, enalapril y ácido fólico. El paciente no presentó recurrencia y se mantuvo asintomático a los 6 meses post-alta.

El curso clínico del paciente se resume en la figura 2.

Discusión

El caso reportado presenta características inusuales de observar en una patología frecuente en pediatría como lo es la GNAP. Estas fueron el desarrollo de dos graves complicaciones: PRES y anemia hemolítica autoinmune. Ambas ameritaron tratamiento y la primera de ellas estuvo potencialmente asociada a morbilidad de relevancia.

Se han publicado pocos estudios sobre PRES en niños⁵. La incidencia aproximada en la población pediátrica general es del 0,04%⁶, sin embargo, en los pacientes pediátricos ingresados a una unidad de cuidados intensivo esta se estima en 0,4%⁵. Por otra parte, la incidencia de PRES en pacientes con enfermedad renal varía entre 4-9%⁶.

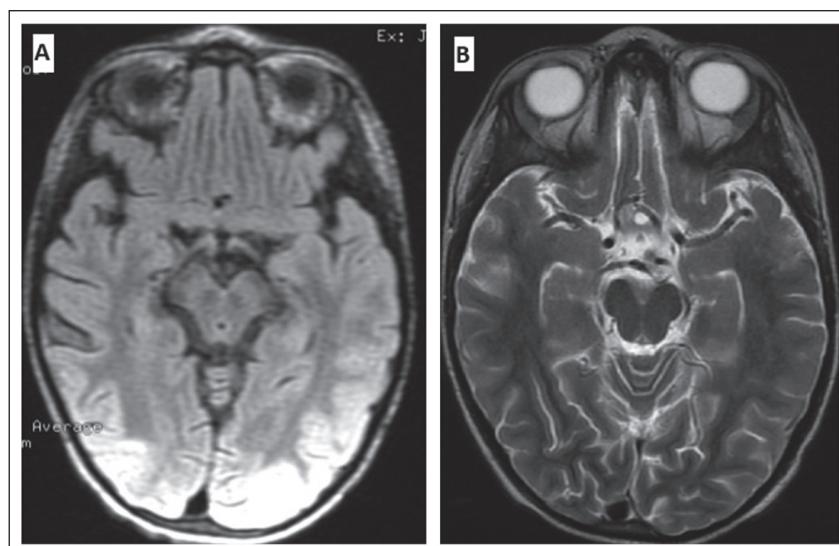


Figura 1. Resonancia magnética (RM) encefálica inicial y de seguimiento. Imagen (A) corresponde a la primera RM del paciente, donde se evidenció proyección axial de secuencia FLAIR que muestra hiperintensidad de la señal subcortical en la región occipital. Imagen de control una semana después de la anterior (B) muestra corte axial de secuencia T2, donde se observa resolución total de las hipointensidades. FLAIR: *Fluid attenuated inversion recovery*.

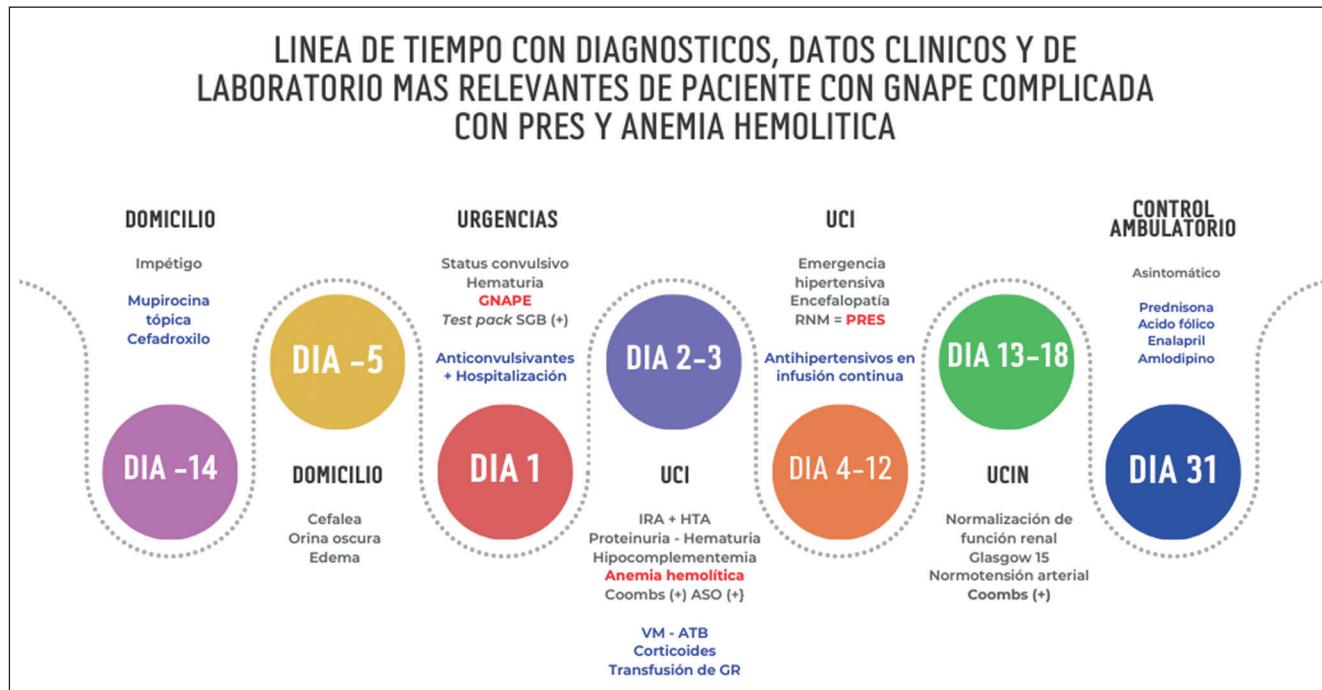


Figura 2. Línea de tiempo con diagnósticos, datos clínicos y de laboratorio más relevantes de paciente con glomerulonefritis post estreptocócica complicada con síndrome de encefalopatía posterior reversible y anemia hemolítica. GNAPE: Glomerulonefritis post estreptocócica, UCI: Unidad de cuidados intensivos, SGA: Streptococo grupo A, IRA: Insuficiencia renal aguda, HTA: Hipertensión arterial, VM: Ventilación mecánica, GR: Glóbulos rojos, ATB: Antibióticos, ASO: Anticuerpos anti estreptolisina O, RNM: Resonancia nuclear magnética, PRES: Síndrome encefalopatía posterior reversible, UCIN: Unidad de cuidados intermedios.

En una reciente revisión sistemática en población pediátrica, donde se excluyeron los pacientes con PRES de causa oncológica, la principal etiología fue la nefrológica⁷. Dentro de las enfermedades renales tanto la glomerulonefritis⁷ como el síndrome hemolítico urémico⁸ han sido descritas. Notablemente, también se ha señalado la asociación entre PRES y anemia hemolítica autoinmune⁷.

Los factores de riesgo más reconocidos para el desarrollo de PRES son la existencia de HTA y la microangiopatía trombótica (MAT) con anemia hemolítica no inmune⁹.

La HTA es común en el PRES pediátrico, siendo el principal factor asociado, en el 80% de los casos de GNA post-infecciosa^{10,11}.

El PRES en la población infantil puede presentar algunas diferencias con los adultos en lo que respecta a etiología, factores precipitantes y manifestaciones clínicas⁷. Los principales síntomas son crisis epilépticas (90%) y encefalopatía, los cuales estuvieron presente en nuestro caso. Otros frecuentes de encontrar son cefalea, alteraciones visuales y déficit neurológico focal¹².

El estudio imagenológico se caracteriza por la presencia de edema vasogénico bilateral que compromete la materia blanca subcortical con indeminidad paramediana del lóbulo occipital¹³. El patrón de

compromiso localizado en el sulcus frontal superior y parieto-occipital tienen similares frecuencias (39%)¹¹. Lesiones atípicas en la RM se registran en el 61-84% de los niños con PRES, en comparación con el 10-58% de los pacientes adultos^{12,14}. El PRES puede producir hemorragia intracranal, tanto intraparenquimatosa como subaracnoidea. Esta complicación se observa en un 8-28% de los PRES pediátricos¹¹.

Su fisiopatología es controversial, pues se han descrito la existencia de mecanismos tanto vasomotores como inmunológicos¹⁵ (figura 3), siendo para el primero de los mencionados el efecto directo de la HTA sobre la vasculatura cerebral excediendo el límite de auto regulación cerebrovascular, con aumento del flujo sanguíneo y desarrollo de edema vasogénico¹⁶.

En la mayoría de los casos comunicados de PRES asociados con GNAPE, los pacientes presentaban HTA lo que respalda esta hipótesis. La inervación simpática (la cual es protectora en este contexto), es menor en el sistema vertebral-basilar, lo que podría explicar la localización preferentemente posterior de las lesiones cerebrales observadas¹⁷.

Referente al mecanismo inmunológico propuesto, las interacciones entre los antígenos estreptocócicos y anticuerpos inducen la activación del sistema inmunitario, incluido complemento y la producción

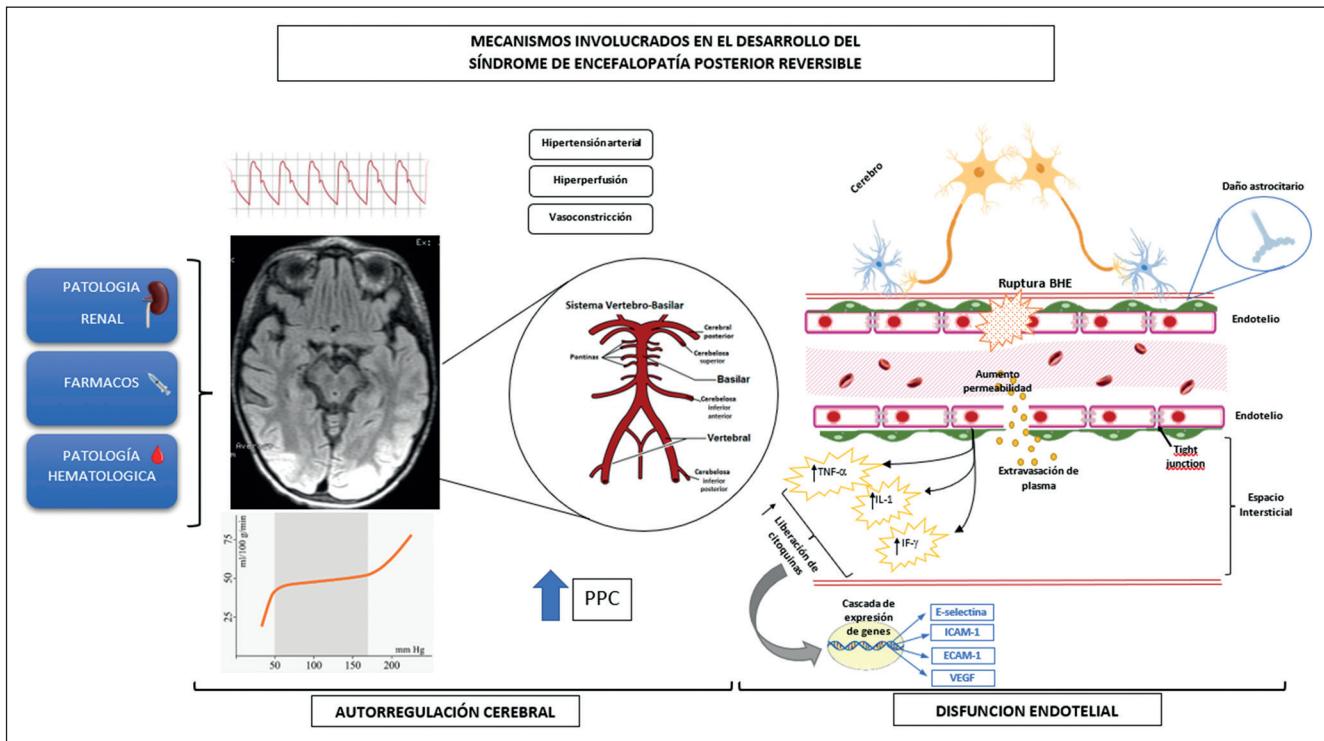


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de síndrome de encefalopatía posterior reversible. Hipótesis propuestas. La primera postula que la hipertensión arterial causaría vasoconstricción arterial, originando isquemia y edema citotóxico. La segunda considera que se produciría una alteración de la autorregulación vascular cerebral secundaria a hipertensión arterial descontrolada, que a su vez provocaría vaso-dilatación, disfunción endotelial y edema vasogénico. La dilatación de las arteriolas y la apertura de las uniones estrechas endoteliales determinarán la disfunción de la barrera hematoencefálica originando transudación intersticial, edema, hipoperfusión y vasoconstricción con daño citotóxico. Así mismo, la activación y disfunción endotelial conlleva cambios reactivos con incremento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y linfocitos T en el espacio intra y perivascular con activación del sistema inmunitario, incluido complemento, infiltración leucocitaria y producción de citoquinas/quimioquinas, estimulando la angiogénesis e incrementando la permeabilidad vascular, contribuyendo al edema vasogénico. Clásicamente, el edema hidrostático afecta a la sustancia blanca de las porciones posteriores de ambos hemisferios cerebrales. Suele ser un patrón relativamente simétrico con la preservación de la corteza calcarina y paramediana de los lóbulos occipitales. Sin embargo, otras estructuras como el tronco cerebral, cerebro y los lóbulos frontales y temporales también pueden estar afectadas. PPC, presión de perfusión cerebral; BHE, barrera hematoencefálica; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; IL-1, interleuquina-1; IF-γ, interferón gamma; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; ECAM-1, moléculas de adhesión celular epitelial 1, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

de citoquinas/quimioquinas, lo cual aumenta la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*), un importante regulador de la permeabilidad vascular¹⁸ representando así el paso inicial en su patogénesis.

Habitualmente el PRES presenta un buen pronóstico y tanto los síntomas como las alteraciones anatómicas son reversibles si se diagnostican y tratan oportunamente, con una recuperación en un plazo de días a semanas^{11,19}. Se ha descrito una mejoría imagenológica completa o casi completa del edema cerebral en el 90% de los pacientes al mes de evolución¹². Sin embargo, ante el retardo en el diagnóstico o tratamiento pueden producirse secuelas neurológicas relevantes (10-20%)²⁰ o incluso la muerte del paciente, especialmente en concomitancia con hemorragia intracranal o infarto cerebral²¹. Su tasa de letalidad es de 3,2%²². Una reciente

publicación indicó que la enfermedad renal terminal subyacente, la presencia de estatus epiléptico, la existencia de lesiones atípicas en la RM y el incremento de los biomarcadores inflamatorios podrían ser factores pronósticos de PRES en niños²³.

Otra particularidad del caso aquí presentado fue el desarrollo de anemia hemolítica autoinmune. La complicación hematológica más frecuente en los pacientes con GNAPE es la anemia, sin embargo, esta es en general de carácter leve y se debe principalmente a hemodilución²⁴. La existencia de anemia hemolítica autoinmune ha sido infrecuentemente reportada. Greenbaum et al.²⁵ comunicaron tres casos de GNAPE con anemia hemolítica concomitante. Todos ellos presentaron test de Coombs positivo; empero, interesantemente dos evolucionaron con bilirrubina y LDH en rango normal como lo observado en nuestro paciente, lo que sugiere que la hemólisis pudiese ser de tipo

subagudo y eventualmente no percibirse de no existir un alto índice de sospecha.

Cachat et al.²⁶ comunicaron el caso de un paciente quien presentó una anemia hemolítica autoinmune grave en el curso de una falla renal anúrica secundaria a GNAPE, observando una buena respuesta al uso de esteroides. Se postuló el rol de la activación del complemento originado por la GNAPE (mecanismo también involucrado en la fisiopatología del PRES) en la inducción o gravedad de la hemólisis.

Recientemente, Gong et al.²⁷ atribuyeron a la presencia de anticuerpos anticardiolipinas un rol en el desarrollo de anemia hemolítica autoinmune en un paciente con GNAPE. Se ha demostrado que la infección por *Streptococcus* es responsable de la generación de anticuerpos antifosfolípidos²⁷, como también que estos presentan un rol directo en la patogénesis de la anemia hemolítica. En el caso aquí comunicado la búsqueda esta clase de anticuerpos antifosfolípidos resultó negativa.

Referente al mecanismo patogénico de la anemia hemolítica autoinmune en pacientes con GNAPE este es desconocido. Se ha propuesto una reacción cruzada entre los anticuerpos inducidos por la infección estreptocócica y los hematíes, no obstante, esto no ha sido confirmado²⁸.

La toxina estreptolisina O es capaz de interactuar con la capa lipídica de los glóbulos rojos e insertarse en la membrana como una gran molécula polimerizada. Asimismo, la toxina unida a la membrana es capaz de formar complejos inmunes captando la inmunoglobulina G (IgG) humana. Estos complejos formados por la unión del antígeno de la estreptolisina O y los anticuerpos IgG son potentes activadores de la vía clásica del complemento²⁸. Además, la NAD-glucohidrolasa (NAD-asa) también puede desempeñar un papel²⁹. De esta manera es posible que ambas enzimas hayan jugado un rol en la hemólisis en nuestro paciente.

Es conocido que infecciones ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae*, productor de neuraminidasa, son una causa de microangiopatía trombótica (MAT). Esta enzima expone transitoriamente los antígenos T de la superficie eritrocitaria, plaquetas y células endoteliales. En forma natural, existen anticuerpos IgM en el huésped infectado, los cuales se unen al antígeno T expuesto, resultando en daño endotelial, iniciando la cascada de eventos que conducen al desarrollo de MAT³⁰. Sin embargo, aunque menos conocido, el *Streptococcus pyogenes* también es un productor de neuraminidasa, siendo capaz de ocasionar el mismo mecanismo patogénico³¹.

Finalmente, tanto el PRES como la aparición de anemia hemolítica autoinmune comparten similares mecanismos patogénicos inmunológicos²⁸ que pudieran explicar la concurrencia de estas inusuales complicaciones en un paciente con GNAPE.

Conclusiones

En este reporte, presentamos un niño de cuatro años con una asociación poco común de dos complicaciones graves como son el PRES y la anemia hemolítica autoinmune. Ambas deben ser sospechadas en casos de GNAPE de curso inhabitual con complicaciones neurológicas o hematológicas.

Ante la aparición de anemia grave en un niño con GNAPE debe evaluarse la posibilidad de la existencia de un fenómeno hemolítico agudo de causa inmunológica.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Roberto Lara, médico radiólogo, por su colaboración en la incorporación e interpretación de las imágenes.

Referencias

- Ong LT. Management and outcomes of acute post-streptococcal glomerulonephritis in children. *World J Nephrol*. 2022;11(5):139-45. doi: 10.5527/wjn.v11.i5.139.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334:494-500. doi: 10.1056/NEJM199602223340803.
- Castellano-Martinez A, Roldán-Cano V, Morales-Arandojo P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a debut of postinfectious glomerulonephritis. *Am Pediatr (Engl Ed)*. 2022;96(5):452-54. doi: 10.1016/j.anpede.2021.06.012.
- Kharbat AF, Calles P, Ogle A, et al. A Case of Pediatric Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Secondary to Post-streptococcal Glomerulonephritis: A Literature Review and Assessment of Treatment Modalities. *Cureus* 2022;14(5):e25113. doi: 10.7759/cureus.25113.
- Raj S, Overby P, Erdfarb A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Incidence and associated factors in a pediatric critical care population. *Pediatr Neurol*. 2013;49(5):335-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.06.007.
- Yamada A, Ueda N. Age and gender may affect posterior reversible encephalopathy syndrome in renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(2):277-83. doi: 10.1007/s00467-011-1974-y.
- Jordão M, Raimundo P, Jacinto R, et al. Etiology and clinical characteristics of pediatric non-neoplastic posterior reversible encephalopathy: systematic review. *Porto Biomed J*. 2022;7(3): e147. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000147.
- Fidan K, Kandur Y, Ucar M, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Henoch-Schönlein Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome. *J Clin Med Res*. 2016;8(7):544-7. doi: 10.14740/jcmr2157w.
- Onomura H, Shimizu T, Suzuki J, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome presenting with thrombotic microangiopathy triggered by malignant hypertension: a case report and literature review. *BMJ Neurol Open*. 2022;4(2):e000296. doi: 10.1136/bmno-2022-000296.
- Orlando C, Milani GP, Simonetti GD, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome associated with acute postinfectious glomerulonephritis: systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(4):833-41. doi: 10.1007/s00467-021-05244-z.
- Siebert E, Spors B, Bohner G, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: radiological and clinical findings-a retrospective analysis of a German tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:169-75. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.08.003.
- Chen TH. Childhood Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Clinicoradiological Characteristics, Managements, and Outcome. *Front Pediatr*. 2020; 8:585. doi: 10.3389/fped.2020.00585.
- Lamy C, Oppenheim C, Meder JF, et al. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging*. 2004;14(2):89-96. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2004.tb00223.x.
- Pringle C, Portwood K, Viamonte MA, et al. Imaging Findings in Neonatal and Pediatric Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Differ From Adults. *Pediatr Neurol*. 2022;135:6-11. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.022.
- Nelke C, Schulte-Mecklenbeck A, Pawlitzki M, et al. The Innate Immune Response Characterizes Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Clin Immunol*. 2021;41(6):1229-40. doi: 10.1007/s10875-021-01033-3.
- Bazhu, Shi Y, Ren S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome secondary to acute post-streptococcal glomerulonephritis in a child: a case report from the Tibetan plateau. *BMC Neurol*. 2022;22(1):225. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02750-x>.
- Ouachou J, Laaribi I, Maarad M, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Induced by an Acute Postinfectious Glomerulonephritis. *Int J Pediatr*. 2021;2021:8850092. doi: 10.1155/2021/8850092.
- Mosquera J, Pedreanez A. Acute post-streptococcal glomerulonephritis: analysis of the pathogenesis. *Int Rev Immunol*. 2021;40(6):381-400. doi: 10.1080/08830185.2020.1830083.
- Parasher A, Jhami R. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): presentation, diagnosis and treatment. *Postgrad Med J*. 2020;96(1140):623-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137706.
- Gewirtz AN, Gao V, Parauda SC, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(3):19. doi: 10.1007/s11916-020-00932-1.
- Gao B, Lyu C, Lerner A, et al. Controversy of posterior reversible encephalopathy syndrome: what have we learnt in the last 20 years? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:14-20. doi: 10.1136/jnnp-2017-316225.
- Thavamani A, Umapathi KK, Puliyl M, et al. Epidemiology, Comorbidities, and Outcomes of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children in the United States. *Pediatr Neurol*. 2020;103:21-26. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.007.
- Komur M, Ozgur A, Delibas A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) due to acute hypertension in children: 12 years single-center experience. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(6):1583-9. doi: 10.1007/s13760-020-01423-1.
- Eison TM, Ault BH, Jones DP, et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(2):165-80. doi: 10.1007/s00467-010-1554-6.
- Greenbaum LA, Kerlin BA, Van Why S, et al. Concurrent poststreptococcal glomerulonephritis and autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Nephrol*. 2003;18: 1301-3. doi: 10.1007/s00467-003-1299-6.
- Cachat F, Dunsmore K, Tufro A. Concomitant anuric post-streptococcal glomerulonephritis and autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Pediatr*. 2003;162(7-8):552-3. doi: 10.1007/s00431-003-1235-6.
- Gong YL, Li YF. Anticardiolipin antibodies in concurrent poststreptococcal glomerulonephritis and autoimmune hemolytic anemia: A case report. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(2):e288-e291. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e288.
- Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Complement activation and attack on autologous cell membranes induced by streptolysin-O. *Infect Immun*. 1985;48:713-19. doi: 10.1128/iai.48.3.713-719.1985.
- K Lau, M Hastings, N Delos Santos, et al. A Child with Post-streptococcal Acute Glomerulonephritis Complicated by Coombs Positive Autoimmune Hemolytic Anemia. *Internet J Nephrol*. 2006;(4):1-5.
- Spinali JM, Ruebner RL, Kaplan BS, et al. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):203-8. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835d7f2c.
- Marin C, Mosquera J, Rodriguez-Iturbe B. Histological evidence of neuraminidase involvement in acute nephritis: desialized leukocytes infiltrate the kidney in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 1997;47(4):217-21.