

ENVOLVIMENTO RENAL NA SALMONELOSE SEPTICÊMICA PROLONGADA*

Edgar Carvalho Filho**, Edilson Brito***, Ernane Gusmão****,
Rodolfo dos Santos Teixeira***** e Heonir Rocha*****

Numa análise de 68 pacientes com o diagnóstico de salmonelose septicêmica prolongada (doentes com a forma h pato-espl nica da esquistossomose mansônica, e bactérias do g nero Salmonella isoladas do sangue), demonstrou-se que 28 deles (41,2%) apresentaram, concomitantemente, proteinúria e altera es significantes do sedimento urinário (hematúria, leucocit ria e cilindrúria). Destes doentes 3 apresentaram quadro de síndrome nefr tica e quatro se apresentaram urêmicos. Em 10 doentes foi realizado estudo histológico dos rins, havendo em 5, glomerulonefrite proliferativo-membranosa, em 2 esclerose glomerular focal, 1 paciente apresentou glomerulonefrite proliferativa mesangial e um apenas altera es histológicas mínimas. Infec o do trato urinário por Salmonella (a mesma isolada do sangue) foi observada em 3 casos. A ocorrência do mesmo padrão histológico de altera o glomerular observado na glomerulopatia da esquistossomose sugeriu que o principal determinante da lesão glomerular foi, provavelmente, a infec o por S. mandoni. A elevada prevalência de altera es urinárias, em muitos casos desaparecendo com o tratamento da salmonelose, sugeriu que a infec o bacteriana contribuiu para o aparecimento das manifesta es clínicas da nefropatia provavelmente através mecanismo imunológico. O achado de nefrite intersticial mais freqüente e intensa nestes casos do que naqueles apenas com esquistossomose também sugere uma peculiaridade desta condi o provavelmente de natureza imunológica.

INTRODU O

Envolvimento glomerular tem sido documentado em situa es experimentais² e em casos clínicos de esquistossomose mansônica, particularmente na forma h pato-espl nica desta parasitose^{1,5,8,9}. De outra parte, acometimento glomerular, habitualmente assintomático, tem sido descrito em pacientes com salmonelose⁹. Em áreas end micas de esquistossomose e de salmonelose, tem-se descrito a ocorrência de associa es peculiares destas condi es, destacando-se, em nosso meio, a ocorrência de uma salmonelo-

se septicêmica de longa dura o, com características clínicas e laboratoriais especiais^{1,2}. Seria justo imaginar-se que, na vigência de uma situa o como esta, fosse mais significativa a ocorrência de acometimento glomerular. De fato, na literatura recente tem sido documentada a ocorrência de proteinúria maciça em salmonelose cr nica associada   esquistossomose por *S. haematobium*³, assim como quadro reversível de síndrome nefr tica⁴.

No presente trabalho resolvemos avaliar a freq ncia com que o trato urinário se achava envolvido em portadores de salmo-

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador--Bahia, com a ajuda do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (SIP/08-101)

** Mestre em Medicina Interna (FMUFBa) e bolsista do Departamento de Medicina.

*** Professor Assistente, Departamento de Patologia Aplicada, FMUFBa.

**** Auxiliar de Ensino, Departamento de Medicina, FMUFBa.

***** Professor Adjunto, Coordenador da Disciplina de Moléstias Infecciosas, Departamento de Medicina, FMUFBa.

***** Professor Titular, Chefe do Departamento de Medicina FMUFBa.

Recebido para publica o em 25.5.1977

nelose septicêmica prolongada e quais as semelhanças e diferenças do quadro clínico e histológico do comprometimento renal destes pacientes quando comparados com indivíduos que tem glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica isoladamente.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados, neste estudo, 68 doentes internados no Hospital Prof. Edgard Santos, que tiveram o diagnóstico comprovado de salmonelose septicêmica prolongada. Todos os doentes apresentavam hepatoesplenomegalia, e o exame de fezes revelou a existência de ovos viáveis de *S. mansoni*. Em todos os casos bactérias do gênero *Salmonella* foram isoladas do sangue dos doentes. Foi feito um estudo clínico dos casos, procurando caracterizar a existência de envolvimento do aparelho urinário, e analisados detalhadamente aqueles que apresentavam proteinúria e alterações do sedimento urinário.

Avaliação histopatológica foi feita nos rins de 9 pacientes, 5 dos quais através de biópsias renais percutâneas e em 4 à autópsia. Os fragmentos de rim, obtidos por biópsia, foram fixados em Bouin e os de autópsia fixados em formol a 10% e estudados através das colorações pela hematoxilina-eosina, (HE), ácido-periódico Schiff (PAS), ácido-periódico-metanamina (PASM) e Tricômico de Acidenhain (AZAN).

RESULTADOS

A idade dos pacientes variou de 4 a 40 anos, estando, entretanto, a maioria dos casos nas duas primeiras décadas. Houve uma predominância do sexo masculino na proporção de 2:1.

Dos 68 pacientes estudados 28 (41,2%) apresentavam, concomitantemente, proteinúria e alterações do sedimento urinário (leucocitúria, hematúria, cilindúria). Além disso 11 (16,2%) apresentavam alterações do sedimento urinário e, em 2, (2,9%) proteinúria foi um achado isolado (Tabela I).

As principais manifestações clínicas e alterações laboratoriais dos 28 pacientes que apresentavam alteração do sedimento urinário e proteinúria encontram-se na Tabela II. Edemas estavam presentes em 21 casos (75%), 4 (14,2%) se encontravam urêmicos e um era hipertenso. Síndrome nefrótica

(edema generalizado, albumina sérica $< 3g\%$ e proteinúria maciça) foi a principal manifestação clínica em 3 casos, e infecção urinária foi demonstrada em 9 casos, sendo que a mesma bactéria do gênero *Salmonella* isolada do sangue foi a responsável pela infecção em 3 destes doentes. As principais alterações histológicas dos rins, identificadas através da microscopia óptica, em portadores de Salmonelose septicêmica prolongada se encontram na Tabela III. Histologicamente, as lesões foram assim caracterizadas: a) Alterações histológicas mínimas: os glomérulos mostravam discreto aumento de matriz e de células mesangiais além de tumefação endotelial e epitelial e material proteico no espaço de Bowman; b) Glomerulonefrite proliferativa mesangial: moderada proliferação segmentar no mesângio na maioria dos glomérulos, com evidente material proteico livre no espaço de Bowman, ou formando cilindros hialinos; c) Glomerulonefrite proliferativa membranosa (Fig. 1): todos os 5 casos eram de formas iniciais de proliferação mesangial associada a desdobramento segmentar da membrana basal glomerular; em dois destes casos, havia crescentes em 11% e 16% dos glomérulos, respectivamente. O interstício mostrou múltiplos focos de moderado infiltrado mononuclear em áreas de discreta fibrose; d) Esclerose glomerular focal (Fig. 2): caracterizada pelo envolvimento de 34% e 39% dos glomérulos, com discreta proliferação mesangial acompanhada, em segmentos de lobulos de perfusão de alças capilares e aderência à cápsula de Bowman. Em algumas áreas o interstício mostrou densos focos de infiltrado linfoplasmocitário e discreta fibrose (Fig. 3).

TABELA I
Envolvimento do Trato Urinário na Salmonelose de Curso Prolongado

Tipo de Alteração	Nº de Casos (%)
Proteinúria + alteração do sedimento urinário	28 (41,2)
Alteração do sedimento urinário	11 (16,1)
Proteinúria	2 (2,9)
Total de Casos	68 (100)

TABELA II

Principais Manifestações Clínicas e Laboratoriais de Pacientes que apresentam Proteinúria e Alteração do Sedimento Urinário associados à Salmonelose Septicêmica de Curso Prolongado

Tipo de Manifestação	Nº de Casos (%)
Edema	21 (75,0)
Hipertensão arterial	1 (3,5)
Hipoalbuminemia (Albumina <3g%)	22 (91,6)
Uremia (Uréia > 60mg%)	4 (14,2)
Síndrome nefrótica	3 (10,7)
Infecção do trato urinário	9* (32,0)
Total de Casos	28 (100,0)

* Em apenas 3 casos foi isolada a mesma espécie de *Salmonella* encontrada no sangue.

TABELA III

Achados Histológicos Renais em 9 Pacientes com Salmonelose Septicêmica prolongada

Tipo de Lesão	Nº de Casos
Glomerulonefrite proliferativa membranosa	5
Esclerose glomerular focal	2
Glomerulonefrite proliferativa mesangial	1
Alteração histológica mínima	1
Nefrite intersticial	9

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas de doença renal e a lesão glomerular identificadas nos doentes com salmonelose septicêmica prolongada, no presente trabalho, foram semelhantes àquelas encontradas na glomerulopatia associada isoladamente à esquistossomose. Entretanto a frequência com que apareceram dados sugestivos de doença renal nos pacientes com salmonelose associada (41,2%) foi maior do que aquela estimada com relação à esquistossomose mansônica^{1,5,9}.

Este aumento de alterações urinárias em doentes esquistossomóticos quando existe salmonelose septicêmica associada poderia ter várias explicações: 1. poderia estar na decorrência da agressão do aparelho urinário pela própria *Salmonella*. Na realidade, em uma pequena proporção de casos o trato urinário destes pacientes pode estar infecta-

do pela mesma bactéria que se acha na corrente circulatória. Nestes casos alterações predisponentes à localização de bactérias no aparelho urinário são freqüentes (hidronefrose, urolitíase) e tudo faz crer que a localização urinária é secundária à invasão circulatória¹¹. Em nossos casos, apenas 3 doentes evidenciaram infecção urinária por bactérias do gênero *Salmonella*, número muito pequeno para justificar a diferença considerável no achado de alterações urinárias no grupo de doentes com salmonelose septicêmica prolongada; 2) as freqüentes alterações urinárias poderiam estar na dependência específica de salmonelose, que adicionalmente, determinava alterações glomerulares. Este fato não é surpreendente frente a fatos teóricos e práticos já conhecidos. Sabe-se, de uma parte, que na febre tifoide pode haver ocorrência de glomerulonefrite proliferativa focal¹⁰; é lógico pensar-se que, na vigência de uma salmonelose septicêmica de longa duração haja condições mais propícias à ocorrência de alterações imunológicas determinantes de glomerulopatia. De outra parte, relatos recentes na literatura têm mostrado a ocorrência de proteinúria maciça e síndrome nefrótica em doentes com salmonelose septicêmica prolongada^{3,4}, havendo regressão após a cura da salmonelose⁴. Aliás, desaparecimento das alterações urinárias com a cura do processo, foi freqüente observação em nossos casos. Outro fato que sugere um papel específico da salmonela no surgimento das alterações urinárias é a simples observação da distribuição etária dos nossos doentes. Alterações urinárias são mais comuns da 2ª e 3ª década nos doentes com esquistossomose isolada; no grupo com salmonelose associada, as alterações urinárias foram mais encontradas na 1ª e 2ª décadas; 3) a maior frequência de alterações urinárias nos doentes com salmonelose septicêmica prolongada poderia estar na dependência de algum fator resultante da inter-relação da *Salmonella* com o *S. mansoni*. Na verdade, Ottens e Dickerson demonstraram que bactérias gram negativas tem a capacidade de, após injeção venosa em camundongos, penetrar nos parasitas e matá-los. Fenômeno semelhante, de certo modo, poderia estar ocorrendo no curso de salmonelose septicêmica prolongada, se bem que a parasitose se mantém ativa durante todo o curso da bacteremia. A morte de alguns parasitas poderia estar determinando, episodicamente,

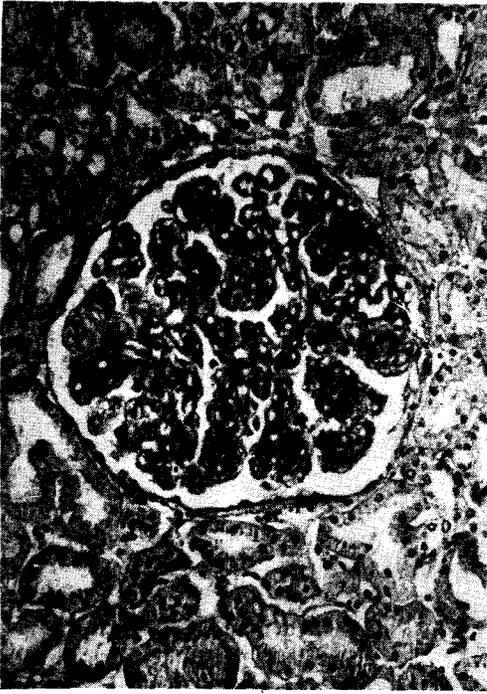


Fig. 1 — Glomerulonefrite Proliferativa-Membranosa; Proliferação segmentar de células mesangiais e desdobramento da membrana basal glomerular. PAS X 250.

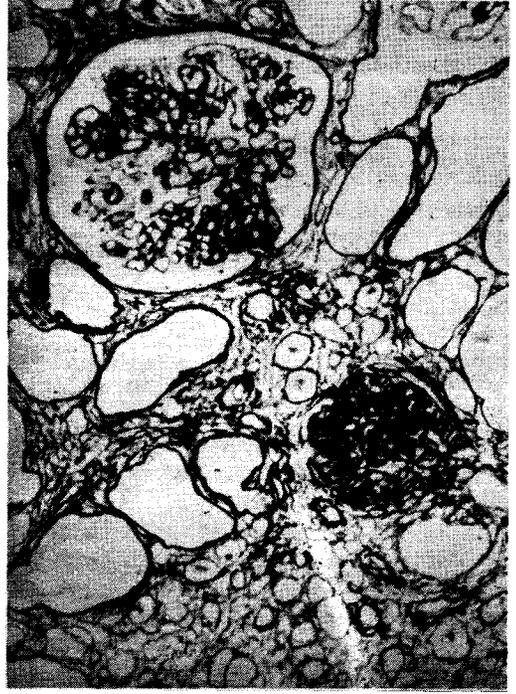


Fig. 2 — Esclerose Glomerular Focal; esclerose segmentar e difusa com aderência à cápsula de Bowmann em área de atrofia e fibrose intersticial. PASM X 150.

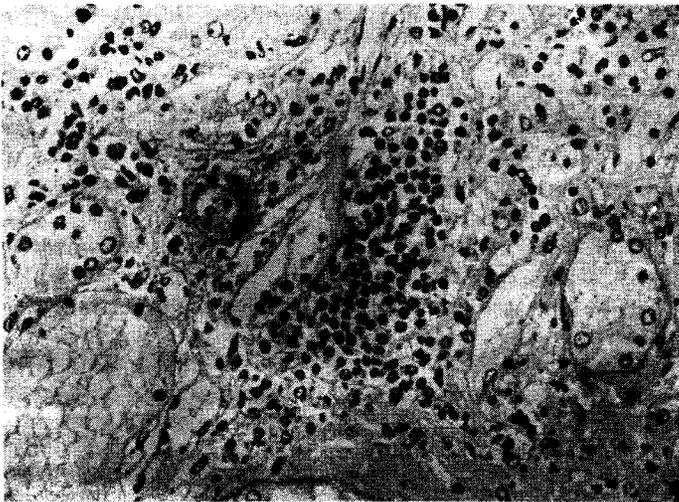


Fig. 3 — Nefrite intersticial; infiltrado linfohistocitário e discreta fibrose. PAS X 250.

liberação de carga antigênica variável, determinando maior deposição de imune-complexos nas alças capilares glomerulares; 4) finalmente, sabe-se que febre de "per si" pode determinar proteinúria e na salmonelose prolongada existe febre, geralmente intermitente. Ocorre que proteinúria na vigência de febre é geralmente leve⁶ e não explicaria o aparecimento de proteinúria maciça como foi observado em alguns de nossos casos.

O quadro histológico observado na salmonelose septicêmica prolongada revelou peculiaridades dignas de nota: apareceu, de modo geral, nefrite intersticial mais intensa do que aquela ocasionalmente observada em doentes com a glomerulopatia da esquistossomose. A etiologia deste infiltrado intersticial mononuclear não ficou explicada neste estudo, podendo-se aventar a suspeita de uma possível correlação com a bacteremia prolongada. Não representava pielonefrite por *Salmonella* porque, como ficou demonstrado, infecção urinária por salmonella foi

rara em nossos casos; poderia, sim, ser mais uma alteração imunológica nesta condição, fato que carece de comprovação definitiva. De outra parte, merece destaque o fato de que em todos 9 pacientes nos quais se obteve histologia do rim, havia alterações significativas à microscopia ótica, proporção geralmente mais elevada do que nos hêpato-esplênicos esquistossomóticos, desde que 5 deles foram de casos não selecionados (material de autópsia).

Finalmente, o encontro do mesmo padrão de glomerulopatia nos doentes com esquistossomose mansônica isolada e associada à salmonelose septicêmica prolongada sugere que a agressão glomerular predominante foi, certamente, a da esquistossomose. A infecção por *Salmonella*, provavelmente, serviu para acentuar os achados clínicos, fazendo-os presentes numa fase ainda inaparente. Este fato justificaria o desaparecimento das manifestações clínicas com a cura do processo.

SUMMARY

In a study of 68 cases of prolonged salmonella bacteremia (patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni and bacteremia due to a Salmonella sp), 28 of them (41,2%) showed proteinuria and alterations of the urinary sediment (hematuria, leucocyturia and casts). Three of these patients presented with a nephrotic syndrome and 4 of them had high blood urea levels. Kidney histology was obtained in nine cases, showing membrano-proliferative glomerulonephritis in 5, a focal glomerular sclerosis in 2, in some a mesangio-proliferative glomerulonephritis and, in one, minimal histologic changes. Urinary tract infection due to Salmonella organisms (the same isolated from blood) was observed in 3 cases. The occurrence of a similar histologic pattern of glomerular pathology in cases of prolonged septicemic salmonellosis when compared to just hepatosplenic schistosomiasis with glomerulonephritis suggested that S. mansoni infection was probably the major determinant of the glomerular pathology. However, the high rate of urinary tract involvement and the disappearance of some of the alterations following effective therapy of the Salmonella bacteremia suggests an additional role of the bacterial agent as a determinant of the glomerular pathology. Also, the kidney interstitial mononuclear infiltration, more conspicuous and intense in cases of septicemic salmonellosis accompanied by bacteriuria, also suggested an immunological damage to the kidneys probably mediated by the salmonella infection.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z.A.; ANDRADE, S.G. & SADIGURSKI, M. — Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 20:77-83, 1971.
2. De BRITO, T.; GONJI, J.; CAMARGO, M.E.; CERAVOLO, A. & Da SILVA, L.C. — Glomerular lesions in experimental infections of *Schistosoma mansoni* in *Cebus apella* monkeys. *Bull. Wold. Hlth. Org.*, 45:419-422, 1971.
3. FARID, Z.; HIGASHI, G.I.; BASSILY, S.; YOUNG, S.W. & SPARKS, H.A. — Chronic Salmonellosis, urinary schistosomiasis and massive proteinuria. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 21:578-581, 1972.
4. HIGASHI, G.I.; FARID, Z.; BASSILY, S. & MINER' W.F. — Nephrotic syndrome in Schistosomiasis mansoni complicated by chronic Salmonellosis. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 24:713-714, 1975.
5. LIMA, R.R.; BRITO' E. & ROCHA, H. — Glomerulonefrite crônica associada à hepato-esplenomegalia esquistossomótica. *Gaz. Med. Bahia*, 69:43-50, 1969.
6. MARKS, M.I.; MELAINE, P.N. & DRUMMOND, K.N. — Proteinuria in children with febrile illness. *Arch. Dis. Child.*, 45:250-253, 1970.
7. OTTENS, H. & DICKERSON, G. — Bacterial invasion of schistosomes. *Nature (Lond)* 223:506-507, 1969.
8. QUEIROZ, F.P.; BRITO, E.; MARTINELLI, R. & ROCHA, H. — Nephrotic syndrome in patients with schistosoma mansoni infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 22:622-628, 1973.
9. ROCHA, H.; CRUZ, T.; BRITO, E. & SUSIN, M. — Renal involvement in patient with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 25:108-115, 1976.
10. SITPRIJA, V.; PIPATANAGUL, V.; BOONPUCKNAVIG, V. & BOONPUCKNAVING, S. — Glomerulitis in typhoid fever. *Ann. Int. Med.*, 81:210-213, 1974.
11. TELES, E.; OLIVEIRA, M.M.G. & ROCHA, H. — Infecção urinária por bactérias do gênero *Salmonella*. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 15:316-321, 1973.
12. TEIXEIRA, R. — Estudo clínico de casos de febre tifoide prolongada. Faculdade de Medicina da Bahia, 1959, Tese.