

# Crisis renal esclerodérmica

## Sclerodermal renal crisis

Rubén Arana-Retamozo<sup>1</sup>, Carmen Asato-Higa<sup>2</sup> y Marlene Cárdenas-Cruz<sup>3</sup>

### RESUMEN

Mujer de 60 años con esclerosis sistémica que debuta con crisis hipertensiva y falla renal aguda. La crisis renal esclerodérmica es una complicación grave y poco frecuente. Se caracteriza por crisis hipertensiva y falla renal aguda progresiva y ocurre principalmente en los primeros años de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVES:** insuficiencia renal aguda, crisis hipertensiva, esclerosis sistémica, esclerodermia.

### ABSTRACT

A 60 year-old woman with systemic sclerosis that started with hypertensive crisis and acute renal failure. The sclerodermic renal crisis is unfrequent serious complication. It is characterized by hypertensive crisis and progressive acute renal failure and takes place mainly in the first years of the disease.

**KEYWORDS:** Acute renal failure, hypertensive crisis, systemic sclerosis, scleroderma.

### INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por fibrosis progresiva de la piel, órganos viscerales y proliferación de la capa íntima de las arterias de pequeño y mediano calibre. Su espectro clínico es amplio, siendo la crisis renal esclerodérmica (CRE) una complicación rara pero potencialmente letal, con una tasa de mortalidad en el primer año del 20% al 30%. Se presenta en el 10% de los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa pero puede ocurrir como la presentación inicial de la enfermedad en hasta el 20% de los casos, cuya presentación clásica es un inicio rápido de hipertensión e injuria renal aguda<sup>1</sup>.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 60 años, natural y procedente de Jauja, con antecedente de hipertensión arterial por dos años. Recibe enalapril 10 mg BID de forma irregular. Un mes previo a su ingreso fue hospitalizada por crisis hipertensiva y

enfermedad renal, presentando fenómeno de Raynaud, tumefacción e induración de ambas manos.

Fue referida al Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, por cursar con trastorno de la conciencia, convulsión tónico clónico generalizada, insuficiencia respiratoria y retención nitrogenada.

Ingresó con PA 170/90 mm Hg, FC 96/min, FR 28/min. Saturación de O<sub>2</sub> 90% (FiO<sub>2</sub> 21%), mal estado general, taquipneica, somnolienta. Se evidencia micrognatia con apertura bucal disminuida, piel tibia, seca, acartonada, con pérdida de su laxitud, ausencia de pliegues interdigitales, lesiones en “sal y pimienta”, múltiples equimosis y cianosis periférica a predominio de miembros superiores, movilidad limitada por rigidez en dedos de la mano, edema con fovea en miembros inferiores y crepitantes diseminados en ambos hemitórax.

Cursó con Insuficiencia respiratoria tipo 1 por congestión pulmonar. Se le realizó intubación orotraqueal para protección de vía aérea y fue admitida en la Unidad de Trauma shock, fue conecta a ventilador mecánico y se inició cobertura antibiótica de amplio espectro, a dosis corregidas según función renal, por celulitis de miembros inferiores y sospecha de neumonía intrahospitalaria.

1. Médico nefrólogo. Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima.  
2. Médica patóloga. Directora de “Patólogas”, Lima.  
3. Médico residente de Nefrología. Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima.



Se evidencia niveles elevados de nitrogenados, acidosis metabólica refractaria a tratamiento médico, oligoanuria y congestión pulmonar, por lo que se indica hemodiálisis de urgencia.

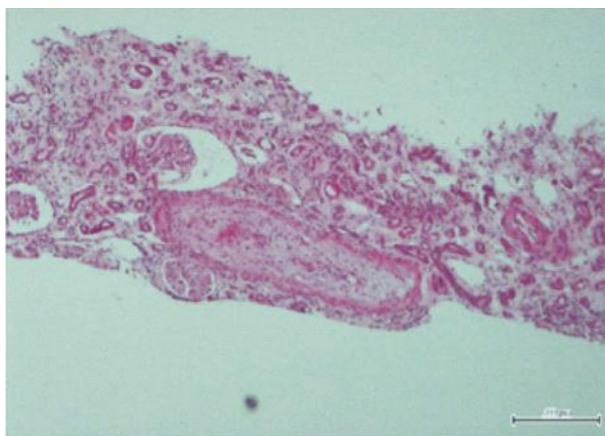
Exámenes auxiliares: Hemoglobina: 12,6 gr/dl, leucocitos 9 200/mm<sup>3</sup>, linfocitos 230, plaquetas 135 600/mm<sup>3</sup>, proteínas totales 4,9 albumina: 2,5 g/dl. TGO 20 u/L, TGP 26 u/L. Na 135 mEq/L, K 5,7 mEq/L, Cl 105 mEq/L. ANA 1/320 patrón moteado, C3 65, C4 22, ANCA C negativo. ANCA P negativo, anti Scl-70 25 U. Examen de orina: densidad: 1,020, proteínas: 2+, hemoglobina: 2+, leucocitos >100 células/campo, pirocitos: 2+.

ECG: hipertrofia del ventrículo izquierdo. Fondo de ojo: Retinopatía hipertensiva.

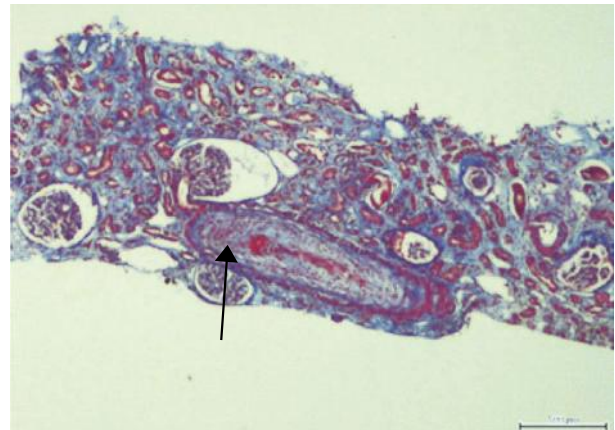
Ecografía renal: riñones de tamaños conservados: derecho 95 x 44 mm e izquierdo 93x45 mm con ligera disminución de la cortical: 14,8 mm y 13,9 mm, respectivamente.

Se inició tratamiento con nitroglicerina, valsartán y amlodipino a dosis límite por crisis hipertensiva. Recibió tres pulsos de metilprednisolona y continuó con prednisona como mantenimiento a dosis de 1 mg/kg/día, mostrando evolución clínica favorable.

Se realizó biopsia renal por ausencia de mejoría en los niveles de nitrogenados y presumible falla renal aguda. Con el reconocimiento de 12 glomérulos, la mayoría con capilares corrugados, algunos de ellos retraídos hacia el polo vascular, tres con esclerosis segmentaria (Fig. 1), y se apreció reduplicación con desdoblamiento de las asas capilares. Tanto las arteriolas como arterias interlobulares mostraron



**Figura N° 1.** Fig. 1. Glomérulo con esclerosis segmentaria. Arteria interlobular con oclusión de su luz por esclerosis subintimal, apreciándose también fibrina (✓) (200x- H-E).



**Figura N° 2.** Se muestra esclerosis glomerular, fibrosis vascular e intersticial (200x-Tricrómica de Masson).

fibrosis y cambios mucoides a nivel subintimal con oclusión de las luces vasculares. Presencia de epitelio tubular esfacelado, con citoplasma acidófilo, en relación a necrosis tubular; así mismo, focos de atrofia tubular y fibrosis intersticial. (Fig. 2) La inmunofluorescencia directa fue negativa para complejos inmunes y anticuerpos con anti IgG, IgM, IgA, C3 y C1q.

Al mostrar mejoría clínica, sin recuperación de la función renal, fue dada de alta con los diagnósticos de esclerosis sistémica y crisis renal esclerodérmica, con tratamiento de dos antihipertensivos, uno de ellos ARA II, prednisona 40 mg/día y hemodiálisis tres veces por semana.

## DISCUSIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, caracterizada por tres procesos fisiopatológicos distintos: vasculopatía, activación inmune e inflamatoria, y fibrosis en la piel junto a órganos internos, principalmente pulmón, riñón, tracto gastrointestinal, corazón y vasos sanguíneos<sup>2</sup>. La afección renal es infrecuente pero constituye una complicación grave que ocurre con mayor frecuencia en la forma clínica difusa y se caracteriza por daño de vasos medianos y pequeños, causando isquemia e hipoxia glomerular progresiva.

Aproximadamente un 20% de la CRE ocurre antes del diagnóstico de la patología base y tiene elevada morbilidad y mortalidad. Cursa clásicamente con hipertensión arterial severa de inicio súbito, a veces manifestada como hipertensión arterial maligna, injuria renal aguda oligúrica y anemia hemolítica

microangiopática. Sin embargo, hasta 10% de pacientes pueden cursar con presión arterial normal, considerándose el término de crisis renal normotensiva para estos casos, cuyo pronóstico es usualmente malo<sup>3,4</sup>.

Otros síntomas son cefalea, fiebre, encefalopatía, congestión pulmonar que puede progresar a edema agudo de pulmón y trastornos visuales en relación a retinopatía hipertensiva. Cuando aparecen arritmias, miocarditis o pericarditis el pronóstico empeora<sup>5</sup>.

Clásicamente, se puede objetivar niveles elevados de creatinina, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos en sangre periférica. A nivel renal, puede encontrarse proteinuria en grado variable, usualmente no nefrótico, hematuria microscópica y cilindros granulados.

En el año 2003 se llevó a cabo el primer consenso para la definición clínica y laboratorial de CRE, que fue actualizada en el 2014, y se requiere para el diagnóstico: hipertensión arterial, definida como una PA >140/90 mm Hg, o un aumento en la presión arterial sistólica >30 mm Hg o presión arterial diastólica >20 mmHg más la presencia de al menos una característica asociada a CRE, como: aumento > 50% de creatinina sérica sobre la línea base, o >120% del nivel superior establecido por el laboratorio local; proteinuria (>2+, o proteína/creatinina encima del límite superior); hematuria (> 2+ por tira reactiva o >10 células rojas/campo); trombocitopenia; hemólisis; o encefalopatía hipertensiva<sup>6</sup>.

Los principales factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de enfermedad renal son: la esclerosis sistémica cutánea difusa o enfermedad de la piel rápidamente progresiva, la positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) patrón moteado y la terapia con corticosteroides<sup>7</sup>. Se estima que el 65-86% de casos de CRE se desarrolla en aquellos pacientes con la forma cutánea difusa y temprana de la enfermedad<sup>8-10</sup> y el 60% de pacientes recibió corticoides previamente a la presentación de la CRE. Steen y Medsger observaron que la administración de prednisona o equivalentes a una dosis mayor a 15 mg/día precedió, en muchos pacientes, al diagnóstico de CRE<sup>11</sup>.

Los pacientes con anti RNA polimerasa III también son más susceptibles a desarrollar CRE, encontrándose positivos en más de un tercio de pacientes. Recientemente se encontró evidencia de la asociación del polimorfismo del receptor de endotelina B y la

CRE. Esta observación está avalada por la regulación positiva de los receptores de endotelina 1 y endotelina B en el tejido renal de pacientes con CRE<sup>7</sup>.

La etiopatogenia esta presumiblemente en relación a injuria endotelial, proliferación intimal, estrechamiento de las arteriolas renales con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo, hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, hiperreninemia e hipertensión arterial acelerada.

Devresse et al reportaron el caso de una paciente gestante con CRE en la que demostraron la activación de la vía clásica del complemento, encontrando depósitos significativos de C1q y Cd4 en el endotelio de las arteriolas renales y capilares glomerulares. Sin embargo, se requieren más estudios para descifrar el mecanismo de la activación del complemento y su rol en la patogénesis en pacientes con CRE<sup>8</sup>.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) son la piedra angular en el manejo. Antes del uso de los IECAs, la mortalidad era de 90% aproximadamente al año. Steen et al informaron que la supervivencia ha mejorado y la interrupción de la diálisis ha llegado a ser posible después de la introducción de los IECAs<sup>7</sup>. Así mismo, según Denton et al la adición de los antagonistas del calcio puede ser beneficioso para los pacientes con una respuesta inadecuada de la presión arterial a los IECAs solos<sup>12</sup>. Sin embargo no hay evidencia que avale su uso de manera profiláctica en pacientes con esclerosis sistémica.

Whitman et al demostraron que el valor de los niveles de creatinina al momento de iniciar la terapia con IECAs son determinantes en el resultado final<sup>13</sup>. Si el valor de la creatinina sérica es >4 mg/dl la falla renal progresiva y la diálisis son la regla; mientras que valores <4 mg/dl se asocian a mejor pronóstico renal. Sin embargo, Hudson et al en un estudio prospectivo de cohortes concluyeron que la exposición a IECAs antes de la aparición de la CRE se asoció con un mayor riesgo de muerte así como de ingreso a diálisis<sup>14</sup>.

Alrededor del 50% de pacientes van a requerir terapia de reemplazo renal y de ellos la mitad puede recuperar la función renal, sobre todo en aquellos con buen control de la presión arterial. Los pacientes que requieren diálisis por más de dos años son candidatos a trasplante renal. Esto mejora el pronóstico pero la CRE puede recurrir en riñones trasplantados.



Existen algunos reportes que soportan el beneficio de la plasmaféresis en pacientes con microangiopatía trombótica. Se necesitan más estudios que evalúen la eficacia de los antagonistas del receptor de endotelina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ghossein C, Varga J, Fenves A. Recent Developments in the Classification, Evaluation, Pathophysiology, and Management of Scleroderma Renal Crisis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18:5
2. Hudson M. Scleroderma renal crisis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27:549-554
3. Bashandy HG, Javillo JS, Gambert SR. A case of early onset normotensive scleroderma renal crisis in a patient with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *South Med J*. 2006; 99:870-872.
4. Haviv YS, Safadi R. Normotensive scleroderma renal crisis: case report and review of the literature. *Ren Fail*. 1998; 20:733-736.
5. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 2000; 133:600-3.
6. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003; 29:315-333.
7. Takada I D., Hoshino I J., Kikuchi I K., et al. Anti-RNA polymerase III antibody-associated scleroderma renal crisis in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis: A case report. *Mod Rheumatol*. 2015; Early Online: 1-4
8. Devresse et al. Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis. *Medicine*. 2016; 95:30
9. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007; 100:485-494. A large retrospective analysis of 110 SRC cases treated in the era of ACEI taken from a cohort of SSc, this study shows risk factors, outcomes, and clinicopathological correlates.
10. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:110-116
11. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1613-1619.
12. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (Suppl. 3):iii32-5.
13. Whitman HH, Case DB, Laragh JH, Christian CL, Bostein G. Variable response to oral angiotensin converting enzyme blockade in scleroderma patients. *Arthritis Rheum*. 1982; 25: 241-8
14. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, Furst DE, Khanna D. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis—results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr; 43(5):666-72.