

Crisis renal esclerodérmica: Reporte de un caso



AUTORES:

Lodolo, M. J.^a, Forrester, M.^b, Trimarchi, H.^c

^aResidente del Servicio de Nefrología.Hospital Británico de Buenos Aires.

^bMédico staff del Servicio de Nefrología.Hospital Británico de Buenos Aires.

^cJefe del Servicio de Nefrología.Hospital Británico de Buenos Aires.

CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA: REPORTE DE UN CASO

Autores:

Lodolo, M. J.^a, Forrester, M.^b, Trimarchi, H.^c

^aResidente del Servicio de Nefrología.Hospital Británico de Buenos Aires.

^bMédico staff del Servicio de Nefrología.Hospital Británico de Buenos Aires.

^cJefe del Servicio de Nefrología.Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Lodolo, María Jimena

Servicio de Nefrología. Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel N° 74.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel.(+54) (011) 4309-6400 e-mail: nefrologiabritanico@gmail.com

RESUMEN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad de etiología desconocida que se manifiesta en forma localizada o sistémica. Se caracteriza por daño vascular, infiltrados mononucleares y fibrosis de tejido conectivo. Es más frecuente en mujeres entre 30 y 50 años, con pico de incidencia en la quinta década. La principal manifestación renal de la esclerosis sistémica es la crisis renal esclerodérmica (CRE)¹. Esta condición se caracteriza clásicamente por hipertensión de fase acelerada e injuria renal aguda (IRA), pudiéndose presentar incluso con normotensión, con un peor pronóstico². Históricamente fue mortal hasta finales de la década de 1970 siendo aquello revolucionado de manera drástica con el advenimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como pilar fundamental del tratamiento^{3,4}. Sin embargo, en la era actual persiste una proporción significativa de pacientes (40%) con elevada mortalidad y requerimiento de diálisis crónica pese a una instauración temprana de dicha terapéutica. Reconocer a los pacientes con alto riesgo es clave para disminuir la morbi-mortalidad asociada; entre ellos a destacar los pacientes con afectación difusa temprana de la piel por esclerodermia y aquellos con presencia del anticuerpo anti-ARN polimerasa III^{5,6}.

PALABRAS CLAVES

Injuria renal aguda, crisis hipertensiva, esclerosis sistémica.

ABSTRACT

Systemic sclerosis (ES) is a disease of unknown etiology that manifests itself locally or systemically. It is characterized by vascular damage, mononuclear infiltrates and connective tissue fibrosis. It is more frequent in women between 30 and 50 years old, with a peak incidence in the fifth decade. The main renal manifestation of systemic sclerosis is scleroderma renal crisis (CRE). This condition is classically characterized by accelerated hypertension and acute kidney injury (AKI), and may even present with normotensive, which is associated to a worse prognosis. Historically, it was universally fatal until the late 1970s, fundamentally being drastically revolutionized with the advent of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE) as the cornerstone of treatment. However, in the current era, a significant proportion of patients (40%) persist with high mortality and require chronic dialysis despite an early introduction of such therapy. Recognizing high-risk patients is the key to reducing associated morbidity and mortality; These include patients with early diffuse skin involvement due to scleroderma and those with the presence of the anti-RNA polymerase III antibody.

KEYWORDS

Acute renal failure, hypertensive crisis, systemic sclerosis.

INTRODUCCIÓN

Paciente femenina de 40 años de edad, de raza blanca, oriunda de la provincia de Chubut, con antecedentes de tabaquismo con cese del mismo en el año 2017, apendicectomía, colecistectomía y diagnóstico de Esclerosis Sistémica (ES) en el mes de abril de 2019 en contexto de úlceras cutáneas, esclerodactilia, microstomía y marcada esclerosis de cara, tronco y zonas proximales y distales de cuatro miembros, en tratamiento con corticoterapia (*deflazacort*).

Paciente derivada en el mes de octubre del año 2019 desde su ciudad de origen hacia nuestro nosocomio a fin de realizar una evaluación reumatológica, realizándose diagnóstico de herpes zoster viral metamérico dorsal izquierdo, por lo que inicia tratamiento con aciclovir vía oral de manera ambulatoria.

Cursa internación en otro centro médico desde el día 26 de diciembre de 2019 por cuadro de astenia e hipotensión arterial, el cual se interpreta como insuficiencia suprarrenal por suspensión voluntaria brusca de corticoterapia; recibiendo dosis de estrés de los mismos y evolucionando con hipertensión arterial de difícil manejo, insuficiencia renal aguda KDIGO III con requerimiento de inicio de hemodiálisis aguda, anemia y aumento de los valores de LDH. Es derivada hacia nuestro centro el día 04 de enero de 2020. Al examen físico de ingreso la paciente se apreciaba pálida, edematosa, con piel engrosada en antebrazos y en muslos y con acrocianosis distal de manos; sin otros rasgos relevantes en el examen físico. La paciente estaba afebril, con una frecuencia cardíaca de 109 por min, regular, la presión arterial era de 165/102 mm de Hg. Los exámenes practicados el día de la consulta mostraron una creatininemia de 4,82 mg/dl, con una urea de 116 mg/dl, hematocrito de 25%, sin presencia de esquistocitos en el frotis sanguíneo, haptoglobina de 41 mg/dl (VN: 39-197 mg/dl), recuento plaquetario de 110.000 x mm³, LDH 700 UI/l (VN: 125-220 UI/l) y eritrosedimentación de 14 mm/h. En el examen de orina destacan: leucocituria 5-10 por campo, proteinuria al acecho de 1.27 g/dl y hematuria de 10 glóbulos rojos por ul, sin cilindruria; con un resultado ulterior de proteinuria de 24 horas de 2.18 g/día.

Los exámenes hematológicos se encontraban en rango normal con serologías víricas no reactivas. Presentaba anticuerpos antinucleares (+) a título de 1/160 con un patrón homogéneo, ARN polimerasa III (+), anticuerpos anti ENA (-), a excepción de anticuerpo anti SSA-RO (+) y anticuerpos anti cardiolipinas y crioglobulinas (-). El estudio inmunológico mostró además: factor reumatoide (-), C3 y C4 normales, prueba de Coombs directo e indirecto (-), crioglobulinas (-), anticuerpos anti citoplasma (-) y anticuerpos anti DNA (-).

Se trasladó a la Unidad de Terapia Intensiva con la sospecha diagnóstica de crisis renal esclerodérmica. Inició tratamiento con enalapril 10 mg cada 12 horas, luego de excluir estenosis de arterias renales por ecografía doppler renal y amlodipina 10 mg día, asistiendo a una rápida normalización de la presión arterial, manteniéndose la hidrocortisona 50 mg cada 6 horas al día. Por deterioro progresivo de su función renal, se decide continuar con hemodiálisis aguda en nuestro centro. La Tabla 1 (**Ver Apéndice**) muestra la evolución de los valores de creatinina y de urea durante su internación. El día 07 de enero de 2020 se realizó biopsia renal que informó microangiopatía trombótica y esclerosis subintimal arteriolar vinculable a

crisis renal esclerodérmica. **(Figura 1)** Presenta en dicha internación síndrome febril sin descompensación hemodinámica de foco urinario con rescate bacteriológico en urocultivo a Escherichia Coli, por lo que se decide en conjunto con Servicio de Infectología iniciar tratamiento antibiótico empírico con vancomicina y meropenem ajustado a hemodiálisis, el cual luego se rota a amoxicilina, completando dicho esquema por 4 semanas totales por sospecha de infección de colección perirenal post punción biopsia, con buena evolución clínica.

Se observó que la paciente llegó a alcanzar cifras de creatinina de 7.6 mg/dl debiendo egresar dentro del programa de hemodiálisis de manera trisemanal, continuando tratamiento con enalapril 10 mg cada 12 horas, con controles periódicos ambulatorios.

DISCUSIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo caracterizada por la triada compuesta por vasculopatía parenquimatosa progresiva crónica, activación inmune e inflamatoria y fibrosis no sólo de la piel sino de daño en otros órganos blancos como lo son el riñón, el pulmón, el tracto gastrointestinal, corazón y vasos sanguíneos⁷. La afección renal es una manifestación poco frecuente pero cuando ocurre cursa clásicamente con hipertensión arterial severa de inicio súbito, a veces manifiesta como hipertensión arterial maligna, injuria renal aguda oligoanúrica y anemia hemolítica microangiopática. Afecta especialmente a los pacientes con afectación difusa de la enfermedad, característicamente en fases iniciales *(dentro de los primeros cuatro años de la aparición del primer síntoma atribuible a esclerosis sistémica)* y a su vez, la presencia de anticuerpos anti-ARN polimerasa III supone un riesgo mayor de padecerla. **(Ver Tabla 2)** En estos grupos de pacientes, se podría desaconsejar dosis elevadas de corticosteroides y controlar regularmente la presión arterial para intentar reducir la incidencia de CRE y asegurar su diagnóstico temprano⁸.

Para el diagnóstico de CRE se necesita contar con: hipertensión arterial de novo *(presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg ó un aumento de la presión basal de ≥ 30 o ≥ 20 mmHg respectivamente)* asociado a uno de los siguientes criterios: aumento de la creatinina $> 50\%$ de su basal, proteinuria en tira reactiva ++, hematuria en tira reactiva ++ ó al menos 10 hematíes por campo, trombocitopenia *(< 100.000 unidades/mm³)*, hemólisis *(esquistocitosis)* o encefalopatía hipertensiva.⁹

En contraposición también puede desencadenarse la crisis renal esclerodérmica normotensiva alcanzando sólo un 10% de los casos¹⁰, especialmente en aquellos pacientes que han recibido tratamiento crónico con altas dosis de corticoterapia; destacándose una peor evolución con mayor requerimiento de terapia de reemplazo renal y mayor morbi-mortalidad asociada.

Para ambos grupos de pacientes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina *(IECAs)* son la piedra angular en el tratamiento de dicha patología, sin haber demostrado diferencias entre ellos. Desde el advenimiento de los IECAs, el número de pacientes con CRE que requirieron TRR fue de alrededor del 60%

en comparación con el 90% que se objetivaba antes de su disponibilidad. Debieran ajustarse a la dosis más alta tolerable y continuarlos indefinidamente; independiente de si hubo o no recuperación renal.

Los pacientes con crisis renal esclerodérmica pueden recuperar la función renal después de más de 12 meses del diagnóstico¹¹, por lo que no se debiera realizar un trasplante renal durante este período¹². Los inhibidores de la calcineurina (*ciclosporina y/o tacrolimus*) son vasoconstrictores renales y están asociados a un mayor riesgo de CRE, por lo que si sucediese, la elección del tratamiento inmunosupresor necesita una especial atención en estos pacientes.

Existe evidencia de recurrencia post trasplante; sin embargo, el trasplante renal mejoró la supervivencia en la esclerodermia en comparación con aquellos pacientes que permanecieron bajo la modalidad de diálisis¹³. Antes del uso de los IECAs, la recaída representaba un 20-30%; actualmente lo es del 2 al 3%.

En síntesis, se discute un caso clínico en el cual, ante la forma de presentación, factores acompañantes y tiempo de evolución del cuadro, se sospechó de una crisis renal esclerodérmica. Se sugiere evaluar oportunamente estos elementos ya que la detección temprana como para permitir un tratamiento oportuno con IECAs puede prevenir la evolución a una falla renal terminal, logrando de este modo un impacto positivo en la reducción no sólo de la morbimortalidad sino también de los costos de la salud pública.

REFERENCIAS

1. Mouthon L., Bérezné A., Bussone G., Noël L-H., Villiger PM. and Guillevin L. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40:84-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8191-5>
2. Franco Cozzi, Piero Marson, Silvia Cardarelli, Maria Favaro, Tiziana Tison, Marta Tonello, Erika Pigatto, Giustina De Silvestro, Leonardo Punzi, Andrea Doria, Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 27, Issue 12, December 2012, Pages 4398–4403, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs317>
3. Virginia D. Steen, MD; Joseph P. Costantino, DrPH; Alvin P. Shapiro, MD; and Thomas A. Medsger, Jr., MD. Outcome of Renal Crisis in Systemic Sclerosis: Relation to Availability of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. *Annals of Internal Medicine.* 1990;113:352-357. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-5-352>
4. Fahidah Alenzi. Scleroderma renal crisis: Importance of knowing and differentiating in emergency unit. *Int. J. Clin. Rheumatol.* (2019) 14(6), 279-281.
5. Steen VD., Medsger Jr, TA., Osial Jr, TA., Ziegler GL., Shapiro AP. and Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med.* 1984; 76: 779-786
6. Sarah M. Gordon, Rodger S. Stitt, Robert Nee, Wayne T. Bailey, Dustin J. Little, Kendral R. Knight, James B. Hughes, Jess D. Edison and Stephen W. Olson. Risk Factors for Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis. *The Journal of Rheumatology* January 2019, 46 (1) 85-92; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.171186>
7. 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
8. Stern, EP, Steen, VD & Denton, CP. Gestión de la participación renal en la esclerodermia. Opciones de tratamiento de *Curr en Rheum* 1, 106-118 (2015). <https://doi.org/10.1007/s40674-014-0004-1>
9. Penn, Henry; Denton and Christopher P. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Current Opinion in Rheumatology*: November 2008. Volume 20-Issue 6-p 692-696. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283108df7
10. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S29-31.
11. Fenves AZ, Murphy JS, Emmett M. Scleroderma renal crisis and recovery from end-stage renal disease. *Semin Dial.* 1998;11(3):189–91

12. Woodworth TG, Furst DE. Timely renal transplantation for scleroderma end-stage kidney disease patients can improve outcomes and quality of life. *Ann Transl Med.* 2019;7(3):60. doi:10.21037/atm.2018.12.64

13. Woodworth, T., Suliman, Y., Li, W. et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol* 12, 678–691 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.124>

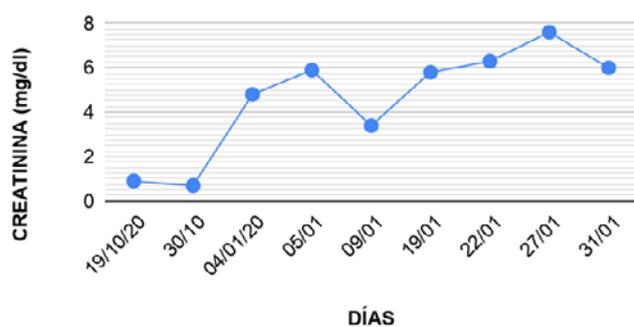
ANEXOS

Tabla 1

Evolución de los valores de creatinina y urea

	19/10/2019	30/10	04/01/2020	05/01	09/01	19/01	22/01	27/01	31/01
Urea (mg/dl)	30	14	116	122	50	68	43	55	27
Creatinina (mg/dl)	0.9	0.7	4.8	5.9	3.4	5.8	6.3	7.6	6

Evolución de los valores de creatinina



Evolución de los valores de urea

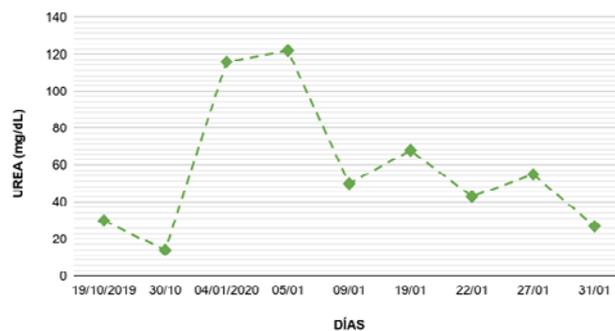
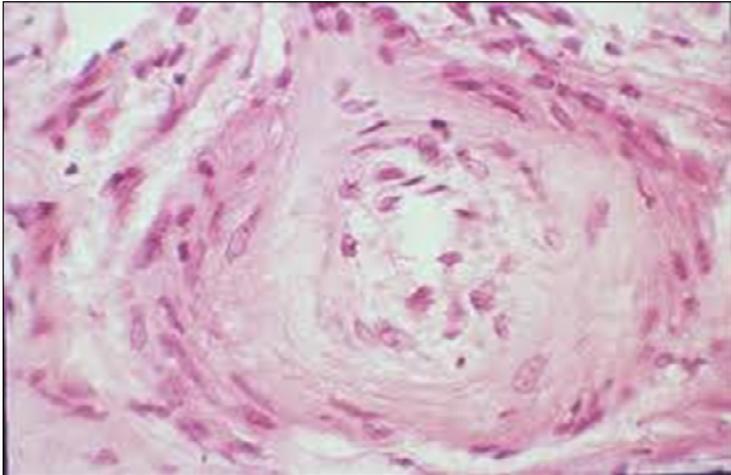


Figura 1

Microscopía óptica. Biopsia renal



El hallazgo característico es la proliferación y el engrosamiento de la íntima que lleva a la estrechez y obliteración de la luz vascular, con la hipertrofia concéntrica en catáfilas de cebolla.

Tabla 2

Factores de Riesgo para desarrollar crisis renal esclerodérmica⁷

Mayor riesgo	No hay mayor riesgo
Síntomas de la enfermedad < 4 años	Hipertensión previa aguda o crónica
Afectación difusa de la piel	Análisis de orina anormal
Rápida progresión del engrosamiento de la piel	Enfermedad renal crónica preexistente
Aticuerpo anti-ARN polimerasa III	Anormalidades patológicas de los vasos sanguíneos renales
Nuevos eventos cardíacos Derrame pericárdico Insuficiencia cardíaca congestiva	Anticuerpos anti-topoisomerasa / anti-centrómero
Nueva anemia	
Exposición reciente a dosis altas de corticosteroides	