

Ateneo de Nefrología

Miguel Nadal¹, Marcelo J. Melero², Gabriela González³, Graciela De Rosa⁴

1. Jefe División Nefrología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. 2. Profesor Titular Regular de Medicina, Facultad de Medicina, UBA. Jefe de Área de la Unidad de Internación, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. 3. Médica, División Nefrología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. 4. Médica de Planta del Departamento de Patología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA.

Motivo de internación

Paciente de sexo femenino de 45 años, con diagnóstico de esclerodermia de 18 años de evolución, que consulta en el servicio de reumatología por presentar exacerbación de lesiones ulcerosas en manos y miembros inferiores acompañadas de eritema y calor. Comienza un tratamiento con amoxicilina-clavulámico 1 g/día durante 12 días y ante la persistencia de la sintomatología se decide su internación en Clínica Médica el 9/10/2008.

Antecedentes de enfermedad

En 1991 se realizó diagnóstico de Esclerodermia por las siguientes manifestaciones clínicas: esclerodactilia, síndrome de Raynaud; serológicas: anti scl 70 +, FAN 1/250, y biopsia de piel.

Desde enero de 2000, recibe pentoxifilina 400mg/día, hidroxiclo-roquina 200 mg/día y opioides leves por artralgias de grandes articulaciones y metacarpofalángicas, sin signos de inflamación.

Entre diciembre de 2006 y julio de 2007 recibió ciclofosfamida 1g IV en forma mensual (dosis total 7g.) por compromiso pulmonar con relación a su enfermedad, continuando con micofenolato só-dico 1440 mg/día hasta abril de 2008.

Recibió tratamiento con corticoides en dosis variables, 8 mg/día los últimos 6 meses, habiéndose incrementado la dosis a 16 mg/día desde una semana previa a su internación.

En abril de 2008 se realiza biopsia de lesiones ulcerosas de miembros inferiores, con diagnóstico de úlceras activas vinculables a la esclerodermia.

Antecedentes personales

Ex tabaquista (5 cigarrillos/día durante 20 años). Cursó 5 embarazos a término. Menopausia a los 40 años. Osteopenia de cuello de fémur.

Examen físico

Facies esclerodérmica con rágades y microstomía (**Figura 1**); esclerodactilia, síndrome de Raynaud (**Figura 2**); úlceras en manos (**Figura 3**), pies y miembros inferiores (**Figura 4**), con signos de flogosis. Petequias y púrpura diseminadas en ambos miembros inferiores, lesiones cicatrizales de lesiones ulcerosas previas y amputación espontánea de dedo del pie derecho. Todos los pulsos periféricos se palpan de características normales.

Buena entrada de aire bilateral, roncus diseminados. TA 120/70 mm Hg, FC 82 min., FR 20 min. Resto del examen no presentaba particularidades.

Laboratorio

Hto 34%, leucocitos 6.600 mm³, plaquetas 287.000 mm³, VSG 88 mm/h, urea 20 mg/dl, creatinina 0,6 mg/dl, Na⁺ 137 mEq/l, K⁺ 4,2 mEq/l, KPTT 41 seg, LDH 326 UI/l, proteinuria 24 hs vestigios, complemento total 27 CH50/ml, C3 116 mg/dl, C4 24 mg/dl, proteína C reactiva positiva fuerte; FAN+ homogéneo 1/160, anticuerpos anticentrómero negativo, anticuerpos antiRo negativo,



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.



Figura 4.

anticuerpos antiLA negativo, ANCA (ELISA) proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO) negativos, anticuerpos antiScl70 + fuerte, anticoagulante lúpico negativo, anticuerpos anticardiolipina negativo, látex AR +, crioglobulinas negativas, proteínas totales 7,1 g/dl, albúmina 3,78 g/dl, $\alpha 1$ 0,29 g/dl, $\alpha 2$ 0,74 g/dl, β 0,74 g/dl, γ 1,54 g/dl (hipergamma de tipo policlonal).

Examen de orina: δ 1,018, pH 5, proteínas +, sedimento urinario: leucocitos 4-6/cpo, hematíes 100-120/cpo dismórficos, más de 5% acantocitos, eliptocitos +.

Estudios complementarios

Biopsia de piel: úlcera, paniculitis aguda supurada. Hiperplasia pseudoepiteliomatosa.

Exámenes microbiológicos de lesiones ulceradas: negativo para bacterias y hongos.

Test de la marcha durante 6 minutos: saturación normal.

Espirometría sin y con broncodilatadores: normal

TAC tórax sin contraste: infiltrados periféricos interlobulillares, con formaciones bullosas y quísticas periféricas, bibasales y en segmento anterior de ambos lóbulos superiores. A nivel mediastinal se evidencia franca dilatación esofágica.

Doppler vascular de miembros inferiores: flujos conservados.

Ecografía abdominal: Hígado, bazo y páncreas sin particularidades. Litiasis biliar, cálculo 10 mm. RD 110 x 56mm, RI 110 x 56mm, ecogenicidad conservada, adecuada relación corticosinusal, sin signos de uronefrosis ni macrolitiasis.

Electrocardiograma: trazado normal

Ecocardiograma doppler: FSVI conservada, sin trastornos valvulares ni alteraciones en los flujos. No se evidencia derrame pericárdico. PAP normal.

Fondo de ojo: papila de bordes netos, excavación 2-6, mácula sin particularidades.

Test de Schirmer: positivo para ojo seco.

Electromiograma de 4 miembros: neuropatía adquirida sensitiva motora, con denervación en curso de leve expresión.

Recibe durante la internación tratamiento antibiótico con ampicilina y ciprofloxacina durante 14 días, con franca mejoría de las lesiones ulcerosas de miembros inferiores. Desde el ingreso comienza con meprednisona 16 mg/día.

Se realiza punción biopsia renal el 21/10/2008.

Discusión

Dr. Miguel Nadal (jefe de la División Nefrología, Hospital de Clínicas, UBA): **una enfermedad sistémica como la esclerodermia, que con poca frecuencia presenta nefropatía, requiere un adecuado análisis tanto del compromiso renal como extrarrenal para establecer diagnósticos de mayor probabilidad.**

Dr. Nadal: **Dr. Marcelo Melero** (profesor Titular de Medicina, UBA), **¿qué forma de enfermedad pulmonar relacionada con la esclerodermia pudo haber desarrollado esta paciente que motivó el tratamiento con 1 g/mes de ciclofosfamida entre diciembre de 2006 y julio de 2007?**

Dr. Melero: la afectación del pulmón está presente en más del 70% de los pacientes con esclerodermia y es un marcador de mal pronóstico. Las dos formas más comunes son la enfermedad del intersticio pulmonar y la enfermedad de la arteria pulmonar que produce hipertensión arterial pulmonar; estas alteraciones pueden coexistir o aparecer en forma independiente.

Con menor frecuencia se ha comunicado la presencia de derrame pleural asintomático, neumonía aspirativa asociada con reflujo gastroesofágico, neumotórax espontáneo debido a la ruptura de bullas subpleurales, bronquiectasias cilíndricas, toxicidad pulmonar por las drogas utilizadas en el tratamiento de esta colagenopatía como el metotrexato, y el cáncer de pulmón, especialmente en aquellos enfermos con extenso compromiso cutáneo.

La paciente no tiene signos clínicos, electrocardiográficos ni radiológicos que permitan sospechar la presencia de hipertensión arterial pulmonar, y el ecocardiograma con Doppler permite excluir esa posibilidad diagnóstica. Además, la presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I/Scl-70, como en este caso, identifica a aquellos pacientes que tienen alto riesgo de desarrollar una enfermedad del intersticio pulmonar. Los dos patrones histopatológicos de la enfermedad del intersticio pulmonar asociada con la esclerodermia progresiva son la neumonía intersticial inespecífica y la neumonía intersticial usual. El diagnóstico de certeza requiere habitualmente una biopsia pulmonar videotoroscópica o a cielo abierto.

En la gran mayoría de los enfermos con esclerodermia el daño pulmonar corresponde a una neumonía intersticial inespecífica. Se recomienda el tratamiento con ciclofosfamida y dosis bajas de corticoides (≤ 10 mg/día) cuando tienen síntomas o signos respiratorios, pruebas anormales de función respiratoria, alteraciones en las imágenes pulmonares de la TC de alta resolución y ausencia de contraindicaciones. Basado en los comentarios anteriores, y en la buena evolución de la enferma, creo que se indicó el tratamiento con ciclofosfamida por la sospecha de una neumonía intersticial inespecífica.

Dr. Nadal: **Dr. Melero, con los datos analizados y sin contar con la biopsia de pulmón, ¿considera la neumopatía intersticial inespecífica como el diagnóstico más probable?**

Dr. Melero: sí, en especial porque en la actualidad la función pulmonar de la paciente, medida por la espirometría y la prueba de marcha, es normal y las lesiones tomográficas pueden corresponder a secuelas que no me parecen activas. Sin embargo, debe tener-

se en cuenta que la prueba más sensible para demostrar enfermedad pulmonar en esclerodermia es la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) que no está disponible en esta paciente.

Dr. Nadal: Dra. Gabriela González (médica, División Nefrología, Hospital de Clínicas, UBA.), **¿cuáles complicaciones deben tenerse en cuenta cuando una paciente con esclerodermia tiene manifestaciones clínicas de nefropatía?**

Dra. González: las alteraciones renales de la esclerodermia son la crisis renal esclerodérmica (CRE) y la enfermedad renal crónica asociada a esclerodermia (ERCE). Sin embargo, cuando una esclerodermia integra la nefropatía de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), puede desarrollar GP membranosa. También puede superponerse con LES y mostrar una GN lúpica o asociar una vasculitis de pequeños vasos con GN necrotizante pauci-inmune.

Dr. Nadal: Dr. Melero, a continuación de la ciclofosfamida la paciente recibió micofenolato. ¿Cuál es la información disponible relacionada con el uso de micofenolato en esclerosis sistémica progresiva?

Dr. Melero: el micofenolato es un inhibidor de la proliferación linfocitaria con propiedades antiinflamatorias que se utiliza frecuentemente en la prevención del rechazo de los órganos sólidos trasplantados. Esta droga ha demostrado ser efectiva y segura para el tratamiento de la enfermedad del intersticio pulmonar asociada con la esclerodermia y para disminuir la extensión del compromiso cutáneo en estudios retrospectivos y observacionales de cohorte. El efecto pulmonar beneficioso del micofenolato consistió en mejoría de la capacidad vital sin cambios significativos en la DLCO. Sin embargo, la trascendencia clínica de estos resultados es motivo de debate.

Dr. Nadal: Dra. González, ¿cómo interpreta las anomalías de la orina?

Dra. González: la orina de esta paciente es característica de compromiso glomerular. La hematuria dismórfica, con acantocitos y eliptocitos en más del 5% del total de hematíes aun en ausencia de cilindros hemáticos es diagnóstica. Este signo clínico motivó la realización de la biopsia renal. Dentro de los diagnósticos diferenciales de glomerulopatías asociadas con esclerodermia y úlceras infectadas, podría plantearse una superposición con LES, vasculitis de pequeños vasos, crioglobulinemia, poliangeítis microscópica y glomerulonefritis endocapilar posinfecciosa. También podría considerarse una glomerulopatía primaria, como la enfermedad por membrana basal fina, que tiene una incidencia del 5 al 9% de la población general, una NlgA u otra variedad de GP mesangial primaria.

Dr. Nadal: Dr. Melero, esta paciente presenta la mayoría de las alteraciones cutáneas de la esclerodermia. Las úlceras de los miembros inferiores no son comunes. ¿Qué causas consideraría en la etiología de estas úlceras?

Dr. Melero: es cierto, la manifestación dermatológica más característica de la esclerodermia es el engrosamiento y endurecimiento de la piel,

que a veces puede ser precedido por tumefacción y eritema, y predomina en la cara y los dedos de las manos. También puede haber prurito, edema, esclerodactilia, úlceras digitales, telangectasias cuadrangulares y calcinosis. En esta paciente la presencia de úlceras y necrosis, con arterias de mediano calibre indemnes, de acuerdo con los hallazgos semiológicos y ecográficos, sugiere algunos mecanismos como el vasoespástico –relacionado con el fenómeno de Raynaud–, vasculopático por un síndrome antifosfolípido secundario o inflamatorio por la necrosis de la pared vascular debido a una vasculitis de pequeños vasos.

Dr. Nadal: Dr. Melero, ¿cuál es la trascendencia de los signos histopatológicos de las úlceras?

Dr. Melero: los signos histológicos son indicadores de una infección, primaria o secundaria, pero los cultivos fueron negativos. También fue negativo el estudio para un síndrome antifosfolípido. Pero mantengo la sospecha de una vasculitis, probablemente secundaria, porque en el material de biopsia no se observaron vasos sanguíneos.

Dr. Nadal: Dra. Gonzalez, ¿las manifestaciones de glomerulopatía que presenta la paciente se encuadran en alguna de las complicaciones propias de la esclerodermia?

Dra. González: de las nefropatías posibles en la esclerodermia deben descartarse la CRE y la ERCE ya que ambas entidades no presentan glomerulopatía.

La CRE es una nefropatía aguda, que se manifiesta clínicamente por lo menos con tres de los siguientes criterios diagnósticos: HTA mayor a 160/90 mmHg, retinopatía hipertensiva grado III/IV, insuficiencia renal rápidamente progresiva de menos de un mes de evolución y actividad de renina plasmática duplicada. Se produce por afectación de las arterias interlobulares y arciformes pequeñas que muestran proliferación intimal concéntrica, hipocelular, que reducen marcadamente la luz arterial.

La ERCE aparece entre dos a cinco años del diagnóstico de esclerodermia, con proteinuria leve, HTA e insuficiencia renal. Afecta a las arterias arciformes e interlobulares, con engrosamiento por fibroelastosis de la íntima, con reducción de las luces, que conduce a la esclerosis glomerular y daño tubulointersticial por isquemia. La esclerodermia puede asociar alteración glomerular si integra la EMTC o si se superpone con LES o con vasculitis de pequeños vasos. En la EMTC es característica la presencia de altos títulos de anti-RNP en suero y se encuentra nefropatía en el 20% de los pacientes. Las alteraciones glomerulares son variables, con tipo proliferativos focales o difusos semejantes a la nefropatía lúpica o también a una GP membranosa. Se expresa clínicamente con proteinuria o síndrome nefrótico y HTA, esta última debida a las lesiones vasculares de la esclerodermia. Puede haber hipocomplementemia en el 20-30% de los casos, aún sin nefropatía. Suele haber VSG acelerada, anemia, leucopenia, Coombs directa positiva e hipergammaglobulinemia.

La superposición con LES se observa en pocos pacientes con esclerodermia. En este caso el FAN positivo, las úlceras en la piel, la microhematuria y proteinuria leve son signos compartidos con el LES. Sin embargo, el complemento normal, los anticuerpos anti-DNA y anti-Sm negativos, marcadores serológicos muy frecuentes y fuertemente asociados al LES, están ausentes en este caso.

En relación con la presencia de vasculitis de pequeños vasos, el síndrome de Raynaud, las petequias y las lesiones ulceradas en la piel junto a las alteraciones del sedimento urinario podrían verse en esta entidad. El ANCA negativo no descarta la vasculitis de pequeños vasos, ya que existen 20-30% de negativos, como tampoco la ausencia de otros signos clínicos de vasculitis sistémica.

Dr. Nadal: **Dr. Melero, ¿cómo explicaría la aparición de petequias y púrpura?**

Dr. Melero: el diagnóstico diferencial de una púrpura no plaquetopénica en el marco de una enfermedad sistémica debe considerar enfermedades que producen: 1) púrpura palpable y no inflamatoria, p. ej., púrpura hiperglobulinémica de Waldenström; 2) púrpura palpable y no palpable pero inflamatoria, p. ej., púrpura de Schönlein-Henoch, y 3) púrpura no palpable y no inflamatoria, p. ej., púrpura senil. En consecuencia, si bien la púrpura palpable habitualmente es un signo semiológico cardinal de una vasculitis de pequeños vasos, algunas veces la púrpura puede no ser palpable y responder a un mecanismo inflamatorio (púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis paraneoplásica). Sospecho que las petequias, púrpura y úlceras de esta paciente responden a un mismo proceso patogénico y son manifestaciones de un síndrome vasculítico que compromete los pequeños vasos probablemente asociado a la esclerodermia.

Dr. Nadal: **Dra. González, ¿hay elementos categóricos para afirmar o descartar una EMTC o un síndrome de superposición con LES?**

Dra. González: las enfermedades del tejido conectivo son un grupo de alteraciones autoinmunes que afectan varios órganos, con diferente compromiso clínico, tratamiento y pronóstico. En relación con la EMTC y el síndrome de superposición con LES, es muy importante el rol de los anticuerpos serológicos para diferenciarlas. Los anti-Sm y los anti-DNA son considerados altamente específicos de LES, y su presencia fue incorporada por el American College of Rheumatology como criterio diagnóstico de esa enfermedad.

Los anti-Sm pueden reaccionar con las últimas nueve diferentes proteínas (B, B2, N, D1, D2, D3, E, F y G) que pertenecen también a la familia de los U-snRNP. Esta reacción cruzada en el LES ocurre frecuentemente con los agonistas directos de las proteínas B2 y D y no distingue al LES de la EMTC. Los anticuerpos U1snRNP están presentes en altos niveles en la EMTC, pero son detectables en un 40% de los pacientes con LES.

Los pacientes con EMTC presentan anti RNP y anti RNP 70 positivos en altos niveles séricos. Los pacientes con LES y anti RNP positivo tienen bajos niveles séricos de anti RNP70, por lo que estos anticuerpos son importantes para diferenciar ambas entidades. Nuestra paciente presentaba anti RNP, anti DNA y anti Sm negativos, lo que descarta la presencia de EMTC o superposición con LES.

Dr. Nadal: **¿Cuáles son sus diagnósticos finales?**

Dr. Melero: en mi opinión, la paciente presenta una vasculitis de pequeños vasos asociada a la esclerosis sistémica progresiva subyacente. Esta combinación de cuadros clínicos es excepcional pero ha sido comunicada recientemente en la literatura médica.

Dra. González: como conclusión de lo comentado es probable una glomerulopatía por vasculitis, aunque una asociación con alguna GN mesangial no se puede descartar.

Examen histopatológico de la biopsia renal

Dra. Graciela De Rosa (Departamento de Patología, Hospital de Clínicas, UBA).

Se recibió un cilindro corticomedular para estudio con microscopía óptica e inmunofluorescencia (IF) directa, que contenía hasta 16 glomérulos por corte, dos de los cuales se hallaban globalmente esclerosados. De los restantes, uno mostraba un foco de necrosis fibrinoide acompañado de severas lesiones podocíticas segmentarias (**Figuras 5 y 6**) y los demás, luces capilares amplias, paredes delgadas y ocasional incremento matricial leve (**Figura 7**).

Se evidenció dilatación tubular focal, con cilindros proteicos y pigmentados, leve fibrosis y edema intersticiales, infiltración linfoplasmocitaria y tubulitis.

En los vasos arteriales se observó fibrosis intimal leve y reduplicación de fibras elásticas; las arteriolas presentes en la muestra eran normales.

La IF resultó negativa para inmunoglobulinas y complemento y positiva para fibrinógeno en el foco de necrosis glomerular anteriormente descrito (**Figura 8**).

Con estos hallazgos se arribó al diagnóstico de **GN necrotizante focal y segmentaria y nefritis tubulointersticial aguda focal**.

Comentario

La glomerulonefritis (GN) necrotizante representa una vasculitis de pequeños vasos en el riñón.⁸ La IF es esencial para diferenciar los posibles mecanismos patogénicos: **inmunocomplejos o pauci-inmune**. Este caso corresponde al último grupo, ya que los anticuerpos contra las diferentes inmunoglobulinas y componentes del complemento resultaron negativos.

Hay varios casos descriptos de esclerodermia y vasculitis sistémica de pequeños vasos asociada a ANCA y aunque algunos autores señalan que se trata de una superposición de ambas entidades,⁹ otros sugieren que los anticuerpos antitopoisomerasa podrían tener un rol patogénico.¹⁰ Si bien la presencia de estos autoanticuerpos define a un subgrupo de pacientes con esclerosis sistémica progresiva susceptibles de desarrollar GN necrotizante y extracapilar, en el caso presentado tanto los anticuerpos antiproteína 3 (anti-PR3) como los antimieloperoxidasa (anti-MPO) fueron negativos.

Recientemente se han identificado en la GN necrotizante focal pauci-inmune autoanticuerpos dirigidos contra una proteína de la membrana lisosomal (LAMP-2), la cual tiene un 100% de homología con una adhesina bacteriana (Fim-H). El antecedente de infecciones por patógenos fimbriados en pacientes que posteriormente desarrollan una GN focal necrotizante sugiere un fenómeno de autoinmunidad.¹¹

Diagnóstico: Glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria pauci-inmune ANCA negativo.

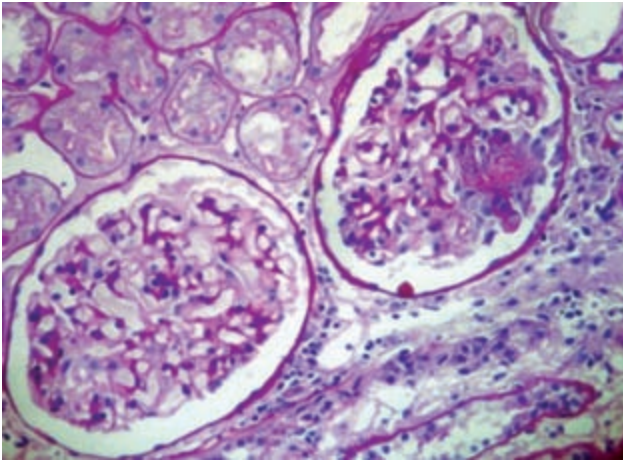


Figura 5. Sector de corteza renal con 2 glomérulos, uno de los cuales muestra un foco de necrosis fibrinoide (PAS, 100X).

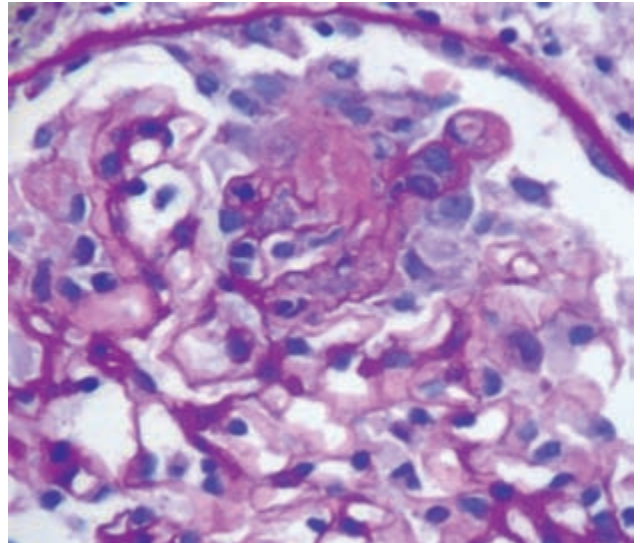


Figura 6. Mayor detalle de la necrosis fibrinoide (PAS, 400X).

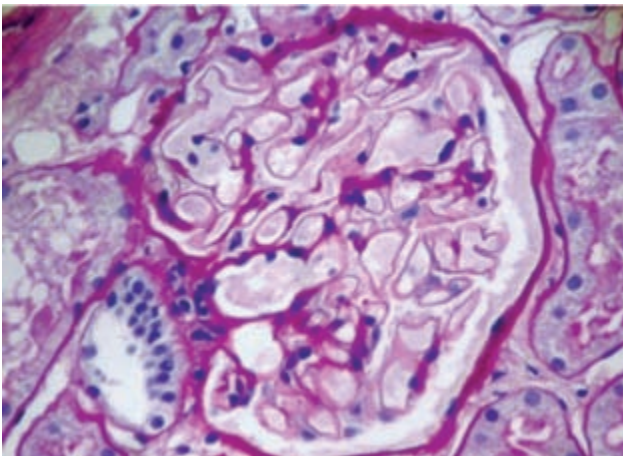


Figura 7. Glomérulo con caracteres conservados (PAS, 200X).

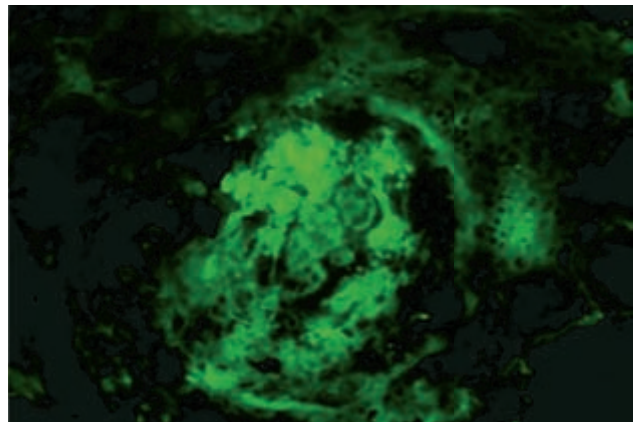


Figura 8. Depósitos de fibrinógeno en el área de necrosis (IFD con anticuerpo antifibrinógeno, 200X).

Bibliografía

- McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:318.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655.
- Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1005.
- Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130: 30.
- Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133:455.
- Lee Phillip H, Gallo Richard L, "Chapter 114. The Vascular Purpuras" (Chapter). Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT: *Williams Hematology, 7th Edition*: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2134047>.
- JC Katsantonis, J Protopsaltis, S Kokkoris, et al. Systemic sclerosis associated with generalized vasculitis and hypopituitarism. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1165-8.
- Parfrey PS, Hutchinson TA, Jothy S, Cramer BC, Martin J, Hanley JA, Seely JF. The spectrum of diseases associated with necrotizing glomerulonephritis and its prognosis. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 387-96
- Bellisai F, Morozzi G, Bacarelli MR, Radice A, Sinico RA, Wieslander J, Sebastiani GD, Campanella V, Marcolongo R, Galeazzi M. Anti-proteinase 3 antibodies in diffuse systemic sclerosis (SSc) with normotensive renal impairment: is it suggestive for an overlapping between SSc and idiopathic vasculitis?. *Reumatismo*. 2001; 53: 33-39
- Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Song GG. Scleroderma associated with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 369-75.
- Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, Davidovits A, Raab I, Jahn R, Ashour O, Spitzauer S, Sunder-Plassmann G, Fukuda M, Klemm P, Rees AJ, Kerjaschki D. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008; 14: 1018-9.