

## Afección renal en la esclerosis sistémica

Luis J. Jara<sup>a</sup> y Antonio Barrera<sup>b</sup>

<sup>a</sup>División de Investigación. Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret. Centro Médico La Raza. México D.F. México.

<sup>b</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF. México.

### Resumen

La crisis renal es una de las complicaciones más graves de la esclerosis sistémica y se presenta en el 10% de los pacientes. Esta complicación se caracteriza por hipertensión maligna, hiperreninemia, azoemia, anemia hemolítica microangiótica e insuficiencia renal. En la patogenia de la afección renal, el principal mecanismo es el daño endotelial (engrosamiento de los vasos arteriales), hipoperfusión renal que conduce a hiperplasia del aparato yuxtaglomerular y liberación de renina. Las alteraciones histopatológicas en el riñón son similares a las observadas en otras formas de hipertensión maligna. La crisis renal, complicación anteriormente fatal, actualmente se trata con éxito mediante los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

**Palabras clave:** Crisis renal. Daño entotelial. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

### Renal involvement in systemic sclerosis

Renal crisis is one of the most severe complications of systemic sclerosis, and its frequency is 10%, and it is characterized by malignant hypertension, hyperreninemia, azotemia, microangiopathic hemolytic anemia, and renal failure. In the pathogenesis of renal affection, the main mechanism is the endothelial damage (thickness of arterial vessels), decrease of blood flow and hyperplasia of the yuxtaglomerular apparatus as well as release of renin. Pathological changes of scleroderma kidney are similar to those observed in other forms of malignant hypertension. Renal crisis was considered as fatal complications, however it is now successfully treated with angiotensin- converting enzyme inhibitors.

**Key words:** Renal crisis. Endothelial damage. Angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Correspondencia: Dr. L.J. Jara.  
División de Investigación. Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret.  
Seris/zaachila, s/n. Colonia La Raza. C.P 02990 México DF. México.  
Correo electrónico: luis\_jara\_quezada@hotmail.com

### Introducción

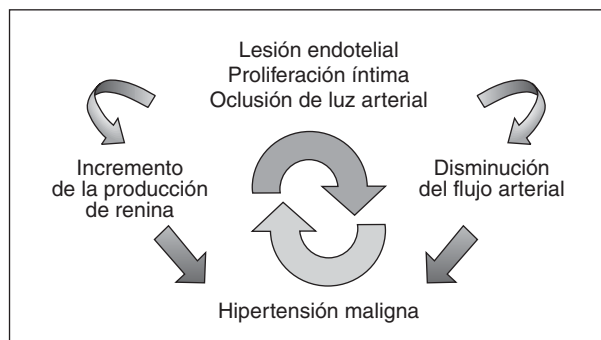
La afección renal es una de las complicaciones más graves de la esclerosis sistémica (ES) y su gravedad varía ampliamente. Se ha publicado que alrededor del 50% de los pacientes con ES tienen hipertensión, proteinuria y elevación de azoados<sup>1</sup>; Steen et al<sup>2</sup> describieron la historia natural y el desenlace de afección renal de 675 pacientes con ES e identificaron las siguientes alteraciones: el 48% no tenía afección renal; el 19% tenía crisis renal; el 10%, proteinuria asociada a D-penicilamina; el 9%, otras causas; el 7%, elevación transitoria de azoados; el 3,8%, hipertensión de reciente diagnóstico, y el 3,6%, elevación de azoados o proteinuria de causa desconocida. De acuerdo con las diferentes series, la frecuencia de la crisis renal es del 10%, mayor en la ES difusa (20-25%).

El daño de las células endoteliales causa engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos y origina las 2 principales complicaciones de la ES: la crisis renal y la hipertensión arterial pulmonar<sup>3</sup>.

Esta revisión analiza las bases anatomopatológicas, inmunológicas, clínicas y terapéuticas de la afección renal en la ES.

### Hallazgos histopatológicos

Las alteraciones histopatológicas en el riñón de pacientes con ES son similares a las observadas en otras formas de hipertensión maligna. Las lesiones renales involucran arterias y glomérulo, la cápsula puede mostrar áreas de infarto, hemorragia o necrosis cortical, las alteraciones microscópicas se observan principalmente en las arterias arcuata e interlobulares pequeñas, y en fases tempranas se observa edema y proliferación celular de la íntima, con producción de una sustancia mucinosa compuesta de glucoproteínas y mucopolisacáridos<sup>4</sup>. La lámina elástica interna se daña, lo que permita la migración de células que producen colágeno dentro de la íntima, la media y el intersticio vascular. No hay linfocitos y otras células mononucleares; en ocasiones puede observarse necrosis fibrinoide en la pared arterial o en localización subíntima de arterias pequeñas o arteriolas, mientras que la vasculitis es rara. En ocasiones se observa engrosamiento de la media y depósitos de fibrina in-



**Figura 1.** Patogenia de la afección renal en la esclerosis sistémica.

tramural. Como consecuencia de la lesión endotelial y trombosis, la luz de estos vasos puede estar parcial o totalmente ocluida. La fibrosis de la adventicia permite diferenciar los hallazgos histopatológicos de la crisis renal ya que es rara en la hipertensión maligna no asociada a ES. Las arterias de gran calibre son normales o pueden mostrar cambios ateroscleróticos en relación con la edad del paciente. Las alteraciones glomerulares pueden mostrar isquemia, engrosamiento de la membrana basal, glomerulosclerosis progresiva y colapso de asas capilares; de hecho la hiperplasia de células yuxtaglomerulares no es específica de ES, sino que concuerda con el estado de hiperreninemia característico de la crisis renal. De forma secundaria a la insuficiencia vascular por la oclusión de la luz arterial, se observa degeneración de células tubulares<sup>5</sup>. En la forma crónica, las lesiones también están localizadas en arterias de mediano calibre, y el engrosamiento de la pared arterial es el hallazgo más característico, pero en general no hay infiltración celular de la pared; se asocia a atrofia de los glomérulos y fibrosis intersticial<sup>6</sup>. En algunos casos se puede encontrar depósitos de inmunoglobulinas, principalmente IgM e IgG, y componentes del complemento C3 y C1q; pero en general no hay complejos inmunitarios. La inespecificidad de estos hallazgos se atribuye a la solución de la integridad vascular y el incremento de la permeabilidad, más que a una lesión inmunitaria<sup>7</sup> (fig. 1).

### Patogenia de la afección renal

No se comprende del todo la patogenia de la enfermedad renal; se ignora la razón de que la afección renal se produzca preferentemente en pacientes con ES difusa y los factores que conducen a insuficiencia renal. En 1952, Sokoloff<sup>8</sup> propusieron que el fenómeno de Raynaud ocurre también en el riñón de pacientes con ES. Este concepto de estrechamiento de la luz arterial como resultado de la disminución de la presión de distensión fue descrito también por Canon et al<sup>9</sup>, quienes propo-

nen una interesante teoría sobre la relación de la disminución del flujo sanguíneo cortical, isquemia de nefronas y liberación de renina. Se ha propuesto que la lesión principal, causada por un agente desconocido, deteriora las células endoteliales y causa el engrosamiento y la proliferación de la íntima de las arterias renales arcuata e intralobular, engrosamiento anormal de la pared de los vasos que favorece la adhesión y la agregación plaquetarias. La liberación de factores plaquetarios incrementa la permeabilidad vascular y participa en el incremento de la producción de colágeno y depósito de fibrina, lo que contribuye a la reducción de la luz vascular. El estrechamiento de la luz arterial es la principal causa de la disminución de la perfusión renal, particularmente del flujo sanguíneo cortical, y ocasiona excesiva liberación de renina e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (fig. 1)<sup>10</sup>.

Debido a que en pacientes con ES asintomáticos hay cambios vasculares e hiperreninemia, se postula que existen factores adicionales que reducen el volumen y el flujo sanguíneo e incrementan la lesión renal; entre ellos destacan el vasospasmo (fenómeno de Raynaud), la reducción del gasto cardíaco (insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias), alteraciones hormonales (embarazo), fármacos que ocasionan hipotensión o depleción de prostaglandinas vasodilatadoras (antiinflamatorios, esteroides), sepsis y deshidratación (incrementan la hipotensión y favorecen la reducción del flujo sanguíneo y la isquemia del aparato yuxtaglomerular), los cuales incrementan la secreción de renina y la formación de angiotensina II, dando lugar a mayor vasoconstricción, incremento de la presión arterial e isquemia renal<sup>11</sup>.

### Crisis renal

Es una complicación grave que se define por hipertensión arterial acelerada de presentación reciente y/o insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva<sup>5,12</sup>. Ocurre aproximadamente en el 10% de todos los pacientes con ES, y se observa hasta en un 20-25% de los pacientes con esclerodermia difusa. Se presenta habitualmente en etapas tempranas de la enfermedad y en el 75% de los casos, dentro de los primeros 4 años del primer síntoma atribuible a ES. Los pacientes de raza negra tienen 3 veces más probabilidad que los de raza blanca de presentar una crisis renal, y proporcionalmente el sexo masculino se afecta más que el femenino<sup>13</sup>. Steen<sup>14</sup> evaluó a 596 pacientes con ES, e identificó a un subgrupo de 60 pacientes con ciertas características clínicas que incrementaban el riesgo de crisis renal (tabla 1). También describió factores que no predicen una crisis renal, entre los cuales destacan: elevación previa de la presión arterial, anormalidades del examen general de orina, incremento previo de la concentración séri-

**TABLA 1. Factores predictivos de crisis renal**

Esclerodermia difusa
Progresión rápida del engrosamiento cutáneo
Duración de la enfermedad < 4 años
Anticuerpos anti-ARN polimerasa III
Anemia reciente
Afección cardíaca reciente (derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva)
Empleo de dosis altas de esteroides

ca de creatinina, incremento previo de la renina en plasma e incluso la presencia de anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa-70.

La crisis renal se caracteriza por: hipertensión arterial severa, fatiga, cefalea intensa, oliguria, edema, visión borrosa e incluso crisis convulsivas. El 90% de los pacientes tienen cifras de presión arterial > 150/90 mmHg y en el 30% de los casos se registran cifras diastólicas > 120 mmHg. Cabe señalar que un 10% de los casos de crisis renal tienen presión arterial normal (crisis renal normotensa), por lo que en estos pacientes se debe vigilar otras características relacionadas como la elevación de azoados rápida y progresiva, así como la anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia<sup>15,16</sup>.

Las alteraciones renales en el momento de la crisis generalmente son asintomáticas, rara vez hay síntomas de insuficiencia renal avanzada. Las alteraciones son comunes una vez que se identifica la hipertensión, entre ellas: proteinuria (no más de 2,5 g/24 h), hematuria microscópica y cilindros granulares. Bioquímicamente hay elevación de la creatinina sérica, rápida y progresiva, de 0,5 a 1 mg/dl/día. El incremento de la actividad de la renina plasmática es una regla, generalmente 30 a 40 veces lo normal, y no está claro si esta elevación es un suceso primario o si es secundario a la isquemia renal. Otras manifestaciones son: anemia hemolítica microangiopática (el 43% de los pacientes) caracterizada por eritrocitos fragmentados, trombocitopenia y reticulocitosis, con insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o derrame pericárdico<sup>14,17</sup>.

## Embarazo y afección renal

Uno de los primeros casos de crisis renal por ES en el posparto fue descrito en 1977<sup>18</sup>. La manifestación inicial fue la hipertensión maligna rebelde al tratamiento, con rápido desarrollo de insuficiencia renal, por lo que la paciente fue sometida a nefrectomía bilateral, con rápida normalización de la presión arterial. Posteriormente se ha descrito varios casos similares, incluso crisis renal como manifestación inicial de ES y en ES sin ES,

con un curso materno-fetal muy pobre, por lo que la afección renal por ES es una contraindicación para el embarazo<sup>19-21</sup>. El uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ha sido beneficioso en algunos casos<sup>22</sup>, pero estos medicamentos están contraindicados en el embarazo.

## Síndrome pulmón riñón en la esclerosis sistémica

El síndrome de pulmón riñón en la ES es una complicación rara y fatal<sup>23</sup>. En una serie de 11 casos (1966-2000), los pacientes con ES presentaron insuficiencia renal rápidamente progresiva y hemorragia alveolar difusa de curso fulminante. Los factores predisponentes y las características demográficas fueron: edad promedio de 46 años, ES difusa, predominio en sexo femenino, enfermedad pulmonar intersticial y empleo de D-penicilamina. Por otra parte, las características clínicas e histopatológicas mostraron: falla renal normotensa, fiebre sin evidencia de infección, biopsia pulmonar con hemorragia alveolar, fibrosis intersticial y capilaritis; en la biopsia renal se identificó necrosis de asas capilares, necrosis fibrinoide, trombosis e infarto asociado a alteraciones crónicas. El pronóstico de estos pacientes fue fatal, con mortalidad del 100% dentro del primer año. No se logró identificar una asociación con ANCA ni con anticuerpos antimembrana glomerular<sup>24</sup>. Esta complicación generalmente es fatal, a menos que sea tratada agresiva y tempranamente con inmunodepresores y plasmaféresis<sup>25</sup>.

## Tratamiento

La disponibilidad de los IECA en la década de los años setenta mejoró el pronóstico de los pacientes con crisis renal, al poderse inhibir de forma competitiva la conversión de la angiotensina I a angiotensina II y, en consecuencia, reducir la vasoconstricción y la hipertensión arterial. Aunque la angiotensina I y la renina continúan acumulándose, no están biológicamente activas<sup>9,11,14</sup>.

Un diagnóstico acertado y un tratamiento agresivo y temprano reducen la posibilidad de daño renal grave e irreversible. Se ha descrito que factores clínicos y bioquímicos determinan la evolución y el desenlace de afección renal; de hecho, la concentración sérica de creatinina antes del inicio del tratamiento es fundamental, pues se observa que si el valor de creatinina sérica está por encima de 3 mg/dl, la insuficiencia renal y la diálisis temporal o permanente son frecuentes. Otros factores asociados a muerte y diálisis permanente son el sexo masculino, la edad avanzada, la afección cardíaca concomitante y la imposibilidad de controlar la presión arterial dentro de las primeras 72 h<sup>11,14</sup>. Los pacientes con

presión arterial excesivamente alta tienen un mejor desenlace que aquellos con elevación moderada. La explicación de tal fenómeno está relacionada con una atención médica temprana en el proceso de la enfermedad. En cambio, los pacientes con crisis renal normotensa generalmente tienen el peor pronóstico, debido al retraso en el diagnóstico. Tales desenlaces indican que, una vez se identifique a un paciente con ES e hipertensión arterial reciente, se debe considerar que tiene una crisis renal hasta que no se demuestre lo contrario<sup>11,14,16</sup>.

Se debe vigilar estrechamente la presión arterial y controlarla en forma óptima en las primeras 72 h, con incrementos graduales de la dosis del IECA cada 6-12 h, si no se controla las cifras de presión arterial con la dosis máxima de IECA en las primeras 48 h, se debe añadir un segundo fármaco, como bloqueadores de los canales del calcio, losartán, alfametildopa, reserpina o minoxidil<sup>11,14,26,27</sup>.

A pesar de los avances en el tratamiento de la crisis renal, un grupo de pacientes progresa a insuficiencia renal y requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis; sin embargo, hasta el 55% de los pacientes en diálisis son capaces de interrumpirla de forma permanente e incluso continuar con una reducción gradual de la creatinina sérica y dosis moderadas de IECA. Si la función renal no retorna en 12-18 meses, el trasplante renal es una alternativa terapéutica. Un estudio retrospectivo de 86 pacientes trasplantados mostró una mortalidad total del 24%, con tasas de supervivencia del injerto del 100% a los 18 meses y del 47% a los 5 años; existe la posibilidad de recaída con el riñón trasplantado, aunque hay que diferenciar esta situación con estudios histológicos de la toxicidad por inmunodepresores<sup>11,28,29</sup>.

Steen<sup>14</sup> informó que cerca del 44% de los pacientes con crisis renal tratados con IECA tienen un pobre desenlace, situación que despierta interés en el empleo de terapia adjunta, que incluye losartán, prostaciclina y estatinas, que estimulan la síntesis de óxido nítrico, inhiben la proliferación celular y el daño vascular, reducen la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina e inhiben la producción de endotelina, con lo que mejoran la supervivencia renal y la total<sup>30,31</sup>.

## Conclusiones

La crisis renal generalmente se presente en la ES difusa, y se caracteriza por hipertensión maligna, hiperreninemia, hiperazoemia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal. La crisis renal se trata con éxito mediante IECA, que han disminuido la presentación de esta complicación y han mejorado la supervivencia de estos pacientes.

## Bibliografía

- Lendonck L, Ocmant A, Roufosse F, Cogan E. Predictive markers for development of severe organ involvement in patients with systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:455-64.
- Steen VD, Syzd A, Johnson J, Greenberg A, Medsger TA. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol.* 2005;32:649-55.
- Steen V. Targeted therapy for systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2006; 5:122-4. [epub 21 Sep 2005].
- Fisher ER, Rodnan GP. Pathologic observations concerning renal involvement in progressive systemic sclerosis (PSS). *Arch Pathol Lab Med.* 1958;65:29-39.
- Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22: 861-78.
- Barba L, Pawlowski I, Brentiens J, Andres GA. Nephropathies in rheumatic diseases. *Human Pathol.* 1983;14:290-304.
- Lapenas D, Rodnan G, Cavallo T. Immunopathology of the renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis. *Am J Pathol.* 1978;91:243-56.
- Sokoloff L. Some aspects of the pathology of collagen diseases. *Bull N Y Acad Med.* 1952;32:760-7.
- Canon PJ, Hassar M, Case DB, et al. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine.* 1974;53:1-46.
- Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22: 861-78.
- Donohoe JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int.* 1992;41:462-77.
- Gunduz OH, Fertig N, Lucas M, Medsger TA. Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1663-6.
- Steen VD, Constantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 1990;113:352-7.
- Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29:315-33.
- Mitchell H, Bolster M, LeRoy E. Scleroderma and related conditions. *Med Clin North Am.* 1997;81:129-46.
- Helfrich D, Banner B, Steen V, Medsger TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1128-34.
- Satoh M, Tokuhira M, Hamma N, Hirakata M, Kuwana M, Akizuki M, et al. Massive pericardial effusion in scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1995; 34:564-7.
- Ehrenfeld M, Licht A, Stessman J, Yanko L, Rosenmann E. Post partum renal failure due to progressive systemic sclerosis treated with chronic hemodialysis. *Nephron.* 1977;18:175-81.
- Challan-Belval P, Nisand I, Dellenbach P, Dupeyron JP, Pasquali JL, Storck D. Scleroderma and pregnancy. New case and review of the literature. *Ann Med Interne (Paris).* 1984;135:435-9.
- Gore JE, Brown AN. Scleroderma renal crisis sine scleroderma in pregnancy: a case report. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:87-8.
- Mok CC, Kwan TH, Chow L. Scleroderma renal crisis sine scleroderma during pregnancy. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:55-7.
- Baethge BA, Wolf RE. Successful pregnancy with scleroderma renal disease and pulmonary hypertension in a patient using angiotensin converting enzyme inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:776-8.
- Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5:107-15.
- Lally E, Jimenez S, Kaplan S. Progressive systemic sclerosis: mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on an analysis of 91 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1988;18:1-13.
- Derk CT, Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. *J Rheumatol.* 2003;30:1616-20.
- Steen VD, Thomas AM. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med.* 2000;133:600-3.
- O'Callaghan CA. Renal manifestations of systemic autoimmune diseases: diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;138:411-27.
- Chang Y, Spiera H. Renal transplantation in scleroderma. *Medicine.* 1999;78:382-5.
- Lee S, Lee S, Sharma K. The pathogenesis of fibrosis and renal disease in scleroderma: recent insights from glomerulosclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:141-8.
- Shor R, Halabe A. New trends in the treatment of scleroderma renal crisis. *Nephron.* 2002;92:716-8.
- Rhew EY, Barr WG. Scleroderma renal crisis: new insights and developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:129-36.