



Esclerosis sistémica progresiva asociada a vasculitis ANCA anti-mieloperoxidasa con afectación renal y cutánea

J. Martínez Ara, M^a L. Picazo*, A. Torre, D. Pascual**, C. Díaz Rodríguez y C. Riñón

Sección de Nefrología. *Anatomía Patológica e **Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

RESUMEN

La afectación renal que sucede habitualmente en pacientes con Esclerosis sistémica progresiva es la denominada «Crisis renal esclerodérmica». Presentamos una paciente de 65 años diagnosticada dos años antes de Esclerosis sistémica progresiva con afectación cutánea, esofágica y pulmonar y fenómeno de Raynaud, sin evidencia de afectación renal ni antecedente de tratamiento con D-penicilamina. Un mes antes del ingreso desarrolla exantema generalizado e insuficiencia renal progresiva, con proteinuria en rango nefrótico y hematuria, sin hipertensión arterial, y presencia de ANCA de especificidad MPO en suero. En el estudio histológico renal se observó una glomerulonefritis necrotizante con proliferación extracapilar, y a nivel cutáneo, una vasculitis leucocitoclástica, siendo el cuadro compatible con Poliangeitis microscópica. Tras instaurar tratamiento con pulsos de esteroides seguidos de Prednisona oral y Ciclofosfamida IV en pulsos mensuales se obtuvo una estabilización de la función renal y desaparición de los ANCA anti-MPO.

Palabras clave: **Esclerosis sistémica. Insuficiencia renal progresiva. Vasculitis necrotizante. Poliangeitis microscópica. Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo. Mieloperoxidasa.**

SYSTEMIC SCLEROSIS WITH MPO-ANCA ASSOCIATED VASCULITIS WITH RENAL AND SKIN INVOLVEMENT

SUMMARY

Scleroderma renal crisis is the usual form of presentation of renal disease in systemic sclerosis. We report a woman who at age 63 was given a diagnosis of scleroderma with Raynaud's phenomenon and cutaneous, oesophageal and lung involvement but no evidence of renal disease and no treatment with D-penicillamine. Two years later she developed progressive renal failure, nephrotic range proteinuria, haematuria and the presence of serum MPO-ANCA; she was normotensive.

Recibido: 1-III-2000.

En versión definitiva: 19-V-2000.

Aceptado: 22-V-2000.

Correspondencia: Dr. J. Martínez Ara
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28029 Madrid

Renal biopsy revealed extracapillary and necrotizing glomerulonephritis and skin biopsy showed leucocytoclastic vasculitis. This clinical picture was compatible with necrotizing vasculitis of the microscopic polyarteritis type. After treatment with pulse steroids followed by oral steroids and monthly intravenous cyclophosphamide her renal function stabilised and the serum MPO-ANCA disappeared.

Key words: Systemic sclerosis. Progressive renal failure. Necrotizing vasculitis. Microscopic polyarteritis. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Myeloperoxidase.

INTRODUCCIÓN

En pacientes con Esclerosis sistémica progresiva (ESP) la afectación renal está habitualmente en relación con el cuadro clínico conocido como «crisis renal esclerodérmica»¹, aunque también se ha descrito, si bien de manera poco frecuente, el desarrollo de Insuficiencia renal rápidamente progresiva, sin hipertensión arterial, con substrato de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) de especificidad anti-mieloperoxidasa (MPO). Estos autoanticuerpos están presentes en el 6-9,1% de los pacientes con ESP^{2,3}, si bien sólo en algunos casos su presencia va seguida del desarrollo del cuadro clínico-histológico de vasculitis²⁻⁹.

Por otra parte, es bien conocida la relación entre ciertos casos de ESP y la exposición laboral o ambiental al Sílice y derivados¹⁰⁻¹², situación que también se ha relacionado con el desarrollo de vasculitis necrotizante¹³ y vasculitis ANCA anti-MPO^{14,15}.

Presentamos a continuación el caso de una paciente portadora de ESP que desarrolló insuficiencia renal sin hipertensión y GN necrotizante y extracapilar asociada a ANCA anti-MPO, aparentemente en ausencia de antecedentes de contacto con Sílice y derivados o D-penicilamina.

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años, soltera, de profesión jefa de cafetería, que ingresa en enero de 1995 en el Servicio de Nefrología para estudio de deterioro de la función renal.

Entre sus antecedentes personales destacan: pleuritis tuberculosa 9 años antes, tratada con rifampicina e hidracidas durante 9 meses. Histerectomía y doble anexectomía (útero miomatoso y cervicitis crónica con metaplasia epidermoide superficial), tres años antes. Insuficiencia venosa superficial en MMII, intervenida. Hernia de hiato. Hipercolesterolemia. Nunca ha presentado hábitos tóxicos ni aparente exposición al silicio y derivados.

Diagnosticada dos años antes de Esclerosis sistémica progresiva, con afectación cutánea (esclerodactilia), esofágica y pulmonar (neumonitis intersticial), y fenómeno de Raynaud, sin evidencia de afectación renal. Por su afectación pulmonar se inició tratamiento con esteroides (deflazacort) a la dosis de 90 mg/día que fueron reduciéndose posteriormente de forma progresiva hasta alcanzar 6 mg/día. Las pruebas funcionales respiratorias posteriores pusieron de manifiesto una alteración ventilatoria-restrictiva leve sin disminución de la transferencia gaseosa. Nunca recibió tratamiento con D-penicilamina.

Dos meses antes del ingreso, presentó cefalea occipital y retroocular sin fiebre ni síndrome catarral asociado. Desde entonces, persistió ligera cefalea residual. Una semana antes, comenzó con prurito generalizado y exantema en región glútea, dorso-lumbar, manos y antebrazos. En el control analítico se detectó: Hemoglobina: 11 g/dl, VSG: 102 mm, Urea: 82 mg/dl. Creatinina: 2,1 mg/dl y Aclaramiento de Creatinina de 28 ml/mm, con hematuria (incontables hematíes/campo) y proteinuria (4,83 g/24 horas), sin presentar oliguria. No refería ingesta de fármacos nefrotóxicos ni de otros tóxicos.

En la exploración física destacaban los siguientes hallazgos: TA: 150/80 mmHg. Temperatura: 36° C. Superficie corporal: 1,72 m². Microstomía. Esclerodactilia. Telangiectasias. Lesiones exantemáticas en región glútea, dorso lumbar, antebrazos y manos. Auscultación pulmonar: crepitantes bibasales. Auscultación cardíaca normal. Abdomen, sin hallazgos patológicos. Extremidades sin edemas.

Los exámenes complementarios pusieron de manifiesto los siguientes resultados:

Leucocitos 8.200/mm³ (neutrófilos 63%, linfocitos 20%, monocitos 10%, eosinófilos 6%, basófilos 1%), Hbna. 10 g/dl. VCM 85,6. Plaquetas: 315.000/mm³. VSG 86 mm. Test de Coombs directo e indirecto: negativo. Haptoglobina y recuento de reticulocitos: normales. Esquistocitos: negativos.

Urea 136. Creatinina 3,3; Calcio: 9,7; Fósforo: 3,6 mg/dl. Glucemia 114 (mg/dl); Na: 143, K: 4,9; Cl: 97 (mEq/l). Aclaramiento de Creatinina entre 20 y

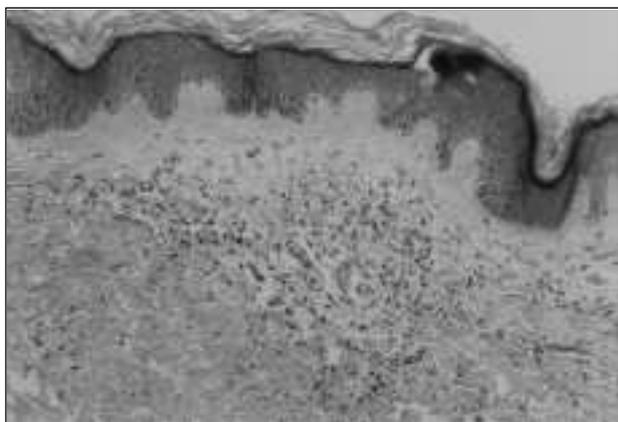


Fig. 1.—Infiltrado neutrofilico perivascular con imágenes de karyorrhexis.

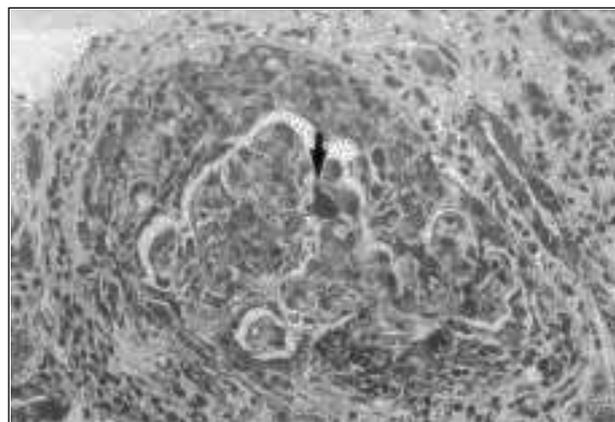


Fig. 2.—Necrosis segmentaria del ovillo capilar (→) con proliferación celular extracapilar circunferencial.

25 ml/min., con Creatinina sérica entre 3,3 y 2.5 mg/dl. Proteinuria: entre 1,5 y 1,9 g/día. Sedimento: 6 hematíes/campo, 4 leucocitos/campo.

Ac antinucleares (AN): 1/640, con patrón nucleolar-moteado. Ac anti-Scl-70: positivos. Factor reumatoide 25 (mg/dl). Ac. anti-Ro, anti-DNA y anti-MBG: negativos.

ANCA: anti-MPO: 171%. Anti-PR3 y anti-Elastasa: negativos. La determinación de ANCA se realizó por ELISA. Los sueros se incubaron en placas Microtiter (Nunc Maxisorp, Roskilde, Dinamarca) recubiertas con mieloperoxidasa humana purificada (Wieslab, Lund, Suecia) a 2 µg/ml. La presencia del anticuerpo se detectó con un antisuero anti-IgG humana marcado por fosfatasa alcalina, y se reveló con p-nitrofenilfosfato. La actividad se cuantificó en porcentaje, referida a un patrón internacional (NSSB), siendo en nuestro laboratorio valores patológicos los superiores al 20%.

La ecografía renal mostró normalidad de ambos riñones. Las pruebas funcionales respiratorias se encontraban dentro de límites normales. El fondo de ojo era normal. El electrocardiograma no mostró alteraciones significativas.

Se realizó biopsia de piel de la zona exantemática, comprobándose la existencia de una vasculitis leucocitoclástica. (fig. 1). En la biopsia renal, tres de los seis glomérulos presentaban esclerosis global del ovillo capilar. En los tres glomérulos conservados había una lesión necrotizante segmentaria y focal con semilunas circunferenciales celulares (fig. 2). En las arteriolas había pequeños depósitos hialinos subendoteliales y en las arterias intralobulillares se veía ligera proliferación fibrosa de la íntima. No se realizó estudio inmunohistológico por falta de material.

Se instauró tratamiento con 0,75 g/m² de ciclofosfamida IV (1,2 g), y esteroides orales (deflazacort,

45 mg/día), además de dieta hipoproteica, ranitidina, almagato, simvastatina, bromazepam y captopril.

Continuó recibiendo pulsos mensuales de ciclofosfamida (entre 1 y 1,2 g) durante otros cinco meses, pasando posteriormente a periodicidad trimestral hasta completar nueve pulsos. La dosis de deflazacort se mantuvo durante un año, a partir del cual se fue reduciendo progresivamente hasta los 3 mg/día que recibe actualmente.

El título de ANCA anti-MPO fue disminuyendo en controles posteriores hasta su negativización tres meses después del inicio del tratamiento (171%, 77%, 21%, < 20%, 0%, sucesivamente), persistiendo no obstante positivos los Ac anti-Scl-70. Las cifras de C3 y C4 permanecieron normales durante toda la evolución. El factor reumatoide fue negativo de forma persistente.

La función renal, medida por el aclaramiento de creatinina, permaneció estable, con cifras entre 20 y 33,3 ml/min, y Crs entre 3,7 y 2,7 mg/dl. La proteinuria se elevó inicialmente hasta 3,3 g/24 horas, sin SN clínico ni bioquímico, observando a partir de entonces una disminución progresiva hasta la casi desaparición.

En el último control (diciembre de 1999), se encontraba asintomática, la TA era de 150/80 mmHg (con tratamiento con captopril 75 mg/día), y presentaba los siguientes resultados analíticos: Crs: 2,7 mg/dl; CCr: 38 ml/min. Proteinuria: 0,06 g/24 horas. Sedimento: 3 leucocitos/campo. Ac AN: 1/320, con patrón moteado. Ac anti-Scl-70, Ac. anti-RNP y Ac. anti-SSB: positivos. Ac anti-Sm y Ac. anti-cardiolipina: negativos. ANCA anti-PR3 negativo y anti-MPO: 22%.

DISCUSIÓN

La ESP es una enfermedad del tejido conectivo con afectación multiorgánica, siendo la isquemia segunda-

ria al engrosamiento intimal de los vasos de pequeño y mediano calibre, en ausencia de signos histológicos de vasculitis, la responsable de la mayoría de las manifestaciones clínicas. La forma más frecuente de afectación renal en esta enfermedad es la conocida como «Crisis renal esclerodérmica», con aparición de deterioro rápido de la función renal asociada a hipertensión arterial hiperreninémica, con el substrato patogénico de disminución del flujo sanguíneo en las arteriolas aferentes¹. También se ha descrito, aunque de forma extraordinaria, la asociación de ESP y Vasculitis necrotizante asociada a ANCA. Los ANCA, siempre de especificidad MPO, están presentes en el 6-9,1% de los pacientes con ES^{2,3}, tanto en sus formas limitadas cutánea como sistémica^{4,5}, aunque sólo un pequeño número de casos cursan con manifestaciones clínicas de vasculitis sistémica³, vasculitis limitada al riñón^{2,5-9} o afectación exclusivamente pulmonar⁴.

La asociación de ESP con Vasculitis con afectación renal se exterioriza clínicamente como insuficiencia renal rápidamente progresiva, con normotensión y actividad renina periférica normal, a diferencia de la Crisis renal esclerodérmica². Es frecuente, por otra parte, la coexistencia con diversos autoanticuerpos (Scl-70, anticentrómero, antimicrosomales, antitiroglobulina y factor reumatoide)³, como sucedió en nuestro caso, en quien a lo largo de la evolución se evidenció la presencia del Factor reumatoide, Ac anti-RNP, Ac anti-SSB, además de los Ac anti-Scl-70.

En pacientes con ESP o limitada, la aparición de ANCA con desarrollo de manifestaciones clínicas de vasculitis con afectación renal, suele tener lugar después de un período variable de tratamiento con D-penicilamina, que oscila entre 5 meses y 5 años⁵⁻⁹. Este antecedente, no obstante, estuvo ausente en nuestra paciente, por lo que no parece ser un factor determinante en el desarrollo del cuadro. El pronóstico de la nefropatía es variable^{2,8}, y suele responder favorablemente al tratamiento esteroideo e inmunosupresor^{5,7}. En nuestro caso la evolución fue favorable con estabilización prolongada de la función renal y desaparición de los ANCA anti-MPO.

Se ha demostrado, por otra parte, la relación entre la exposición a sílice y sus derivados, y el desarrollo de ESP¹⁰⁻¹², habiéndose descrito igualmente el desarrollo de Vasculitis necrotizante tipo PAN¹³ y Vasculitis asociada a ANCA anti-MPO^{14,15} en trabajadores expuestos a este compuesto, por lo que puede especularse si éste sería el elemento patogénico común de la asociación de ES y vasculitis necrotizante en algunos casos. Dado que la sílice y sus derivados son componentes de amplia difusión en nuestro medio, no es posible descartar que este elemento haya jugado un papel en el desarrollo de ambas enfermedades en nuestra paciente, en la que si bien no se recoge

específicamente contacto laboral con la sílice, su presencia en productos de limpieza hace a las mujeres más susceptibles a su exposición¹⁶.

Por tanto, en un paciente con ESP y aparición de insuficiencia renal progresiva con normotensión, debe tenerse presente su posible asociación con vasculitis necrotizante pauciinmune asociada a ANCA de especificidad anti-MPO, y poner en marcha las exploraciones inmunológicas e histológicas para su confirmación, dada la respuesta favorable en general al tratamiento habitual en estas situaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donohoe JF: Scleroderma nad the kidney. *Kidney Int* 41: 462-477, 1992.
2. Endo H, Hosonot, Kondoh: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 21: 864-870, 1994.
3. Akimoto S, Ishikawa Q, Tamura T, Miyachi Y: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Brit J Dermatol* 134: 407-410, 1996.
4. Vázquez del Mercado M, Mendoza-Topete A, Best-Aguilera CR, García-De la Torre I: Diffuse alveolar hemorrhage in limited cutaneous systemic sclerosis with positive perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Rheumatol* 23: 1821-1823, 1996.
5. Locke IC, Worrall JG, Leaker B, Black CM, Cambridge G: A autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 24: 86-89, 1997.
6. Hillis Hillis GS, Khan IH, Simpson LG, Rees AL: Scleroderma, D-penicillamine treatment, and progressive renal failure associated with positive antimyeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Amer J Kidney Dis* 30: 279-281, 1997.
7. Carvajal L, Bernis C, Sanz R, García A, García-Vadillo A, Traver JA: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and systemic sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 12: 576-577, 1997.
8. Karpinski J, Jokty S, Radoux V, Levy M, Baran D: D-penicillamine-induced crescentic glomerulonephritis and antimyeloperoxidase antibodies in a patient with scleroderma. *Am J Nephrol* 17: 528-532, 1997.
9. Kyndt X, Duc P, Reumaux D, Bridoux F, Vanhille P: ANCA associated vasculitis scleroderma and D-penicillamine. *J Amer Soc Nephrol* 9: 93, 1998 (A).
10. Koeger A-C, Lang T, Alcaix D, Milleron B, Rozenberg S, Chaibi P, Arnaud J, Mayaud C, Camus J-P, Bourgeois P: Silica-associated connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)* 74: 221-237, 1995.
11. Burns CJ, Laing TJ, Gillespie BW, Heering SG, Alcsér KH, Mayes MD, Wasko MCM, Cooper BC, Garabrant DH, Schottenfeld D: The epidemiology of Scleroderma among women: assessment of risk from exposure to Silicone and Silica. *J Rheumatol* 23: 1904-1911, 1996.
12. Hausteín U-F, Andereg, U: Silica induced scleroderma. Clinical and experimental aspects. *J Rheumatol* 25: 1917-1926, 1998.
13. Arnalich F, Lahoz C, Picazo ML, Monereo A, Arribas JR, Martínez-Ara J, Vázquez JJ: Polyarteritis nodosa and necrotizing glomerulonephritis associated with long-standing silicosis. *Nephron* 51: 544-547, 1989.
14. Wichmann I, Sánchez-Román J, Morales J, Castillo J, Ocaña C, Núñez-Roldán A: Antimyeloperoxidase antibodies in individuals with occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis* 55: 205-207, 1996.
15. Grateau G, Bachmeyer O, Kourisky O, Gómez V, Choukroun G, Cahveau D, Noël LH, Choudat D, Séreni D: Systemic vasculitis with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in three dental technicians. *Nephrol Dial Transplant* 12: 578-581, 1997.
16. Koeger A-C, Nguyen J-M, Fleurette F: Epidemiology of Scleroderma among women: Assesment of risk from exposure to Silicone and Silica. *J Rheumatol* 24: 1853, 1997.