

CUADROS AUTOINMUNES OVERLAP

POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA & CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA

JUAN DIEGO MARTÍN DÍAZ; SARAH DÁVILA ARIAS; SILVANA RAMÍREZ RICO; VIOLETA SAMPERIZ RUBIO; SARA GARCÍA

R4 MEDICINA INTERNA

HOSPITAL UNIVERSITARIO PRÍNCIPE DE ASTURIAS, ALCALÁ DE HENARES

SUJETO. ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 66 años:

- Antecedentes familiares de **Síndrome de Raynaud**.
- Antecedentes personales:
 - Hipertensión Arterial.
 - Enfermedad de Graves Basedow tratada mediante tiroidectomía.
 - Anemia ferropénica.
 - Estudio en Reumatología: **Positividad débil para**
 - **Factor reumatoide.**
 - **Anticuerpos anti-centrómero.**



CUADRO CLÍNICO INICIAL

1. Diagnóstico de Hipertensión Arterial:

- Julio de 2020.
- Inicio de **calcioantagonistas** y seguimiento por **MAP**.

2. Atenciones múltiples en Urgencias:

- Agosto de 2020:
 1. **Hipertensión** arterial de inicio súbito mal controlada + **cefalea** sin datos de alarma.
 2. Refractaria a optimización de tratamiento con **calcioantagonistas e IECAs**.
 3. Pruebas complementarias repetidamente sin hallazgos patológicos.

3. Ingreso final en Nefrología:

- Septiembre de 2020.
 1. Fracaso renal agudo + Sobredosificación de benzodiazepinas → Bajo nivel de consciencia.
 2. Persistencia de hipertensión arterial de difícil control.



EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración neurológica:

- Bradipsiquia sin signos de focalidad neurológica.

Auscultación cardíaca:

- Rítmica sin soplos ni extratonos.

Auscultación pulmonar:

- Hipofonesis basal derecha sin signos de broncoespasmo u ocupación alveolar.

Abdomen:

- Sin signos de irritación peritoneal ni otros hallazgos patológicos.

Miembros inferiores:

- Edemas bimalleolares con mínima fóvea sin signos de trombosis venosa profunda.



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En Urgencias:

◦ **Pruebas de Imagen:**

- **Radiografía de Tórax:** No consolidaciones parenquimatosas ni derrame pleural.
- **TAC Craneal:** Sin hallazgos patológicos.
- **Electrocardiograma:** Ritmo sinusal a 87 lpm. QRS estrecho. PR en rango. Sin alteraciones agudas de la repolarización. Eje normal.

◦ **Bioquímica:**

- *Deterioro de función renal* -----> Ascenso de creatinina hasta **1,5 mg/ dL** (0,8-1,2 mg/dL).

◦ **Hemograma:**

- *Anemia microcítica hipocrómica* (**Hb 8,6 g/dL**; VCM 82; % hipocromos 17,2; RDW 15,1%).
- *Trombocitopenia de novo* (**102.000 μ / mm³**).

En Planta de Nefrología:

◦ **Autoinmunidad:**

- *Descenso del complemento C4.*
- *Positividad para p-ANCA. Positividad única para anticuerpos anticentrómero.*

◦ **Estudio Hormonal:** Sin alteraciones. Catecolaminas en orina negativas.

◦ **Estudio de Orina 24 horas:** Hematuria con cilindros hemáticos. Proteinuria en rango no nefrótico (800 mg/24h).

◦ **Pruebas de Imagen:** Ecografía de aparato urinario (Doppler renal) sin hallazgos patológicos.

PROGRESIÓN DE CUADRO CLÍNICO

Desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda en 6 horas.

- *Necesidades elevadas de oxigenoterapia.*
- *Desarrollo de infiltrados alveolares bilaterales.*
- *Fenómenos de hemoptisis masiva.*
- **HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA.**

Identificación de Síndrome Renopulmonar.

- ***Ciclofosfamida*** y **corticoterapia intravenosa** con metilprednisolona.
- Sesiones de **plasmaféresis.**
- **Evolución clínica tórpida durante las 72 horas siguientes con necesidad de Ingreso en UCI:**
 - **1. Intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva.**
 - **2. Soporte vasoactivo.**
 - **3. Terapia renal sustitutiva con hemodiálisis.**



CAUSAS DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Con capilaritis pulmonar:

- Síndrome de Goodpasture
- Lupus Eritematoso Sistémico
- Poliangeítis con granulomatosis.
- Poliangeitis microscópica
- Nefropatía asociada a IgA
- Enfermedad de Behcet
- Púrpura de Schonlein-Henoch
- Tratamiento con Difenilhidantoína

Sin presencia de capilaritis pulmonar: *-Trasplante de médula ósea -Amiloidosis cardíaca -Daño alveolar difuso - Coagulación intravascular diseminada -Crioglobulinemia mixta esencial -Linfangiomiomatosis - Hemangiomas pulmonar -Angiosarcoma pulmonar -Enfermedad veno-oclusiva pulmonar -Esclerosis tuberosa*

SÍNDROMES RENOPULMONARES

- © Hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- © **Incidencia** relativamente **baja** (*2/100.000 habitantes*).
- © Más frecuentes en **hombres entre 40-55 años**.
- © **Origen autoinmunitario** con elevada mortalidad.
- © Tratamiento inmunosupresor: Corticoterapia Ciclofosfamida y Agentes Biológicos (Rituximab)
- © Pertenecen a entidades autoinmunes sistémicas, diferenciables por perfil de autoinmunidad:
 - 1. **Síndrome de Goodpasture**: Anticuerpos anti-membrana basal contra el colágeno IV.
 - 2. **Lupus eritematoso**: Descenso de C4 y anticuerpos anti ADN bicatenario.
 - 3. **Poliangeítis microscópica**: ANCA con patrón perinucleolar (anti-mieloperoxidasa).
 - 4. **Poliangeítis con granulomatosis**: ANCA con patrón citoplasmático (anti-proteinasa 3).

HIPÓTESIS DIAGNÓSTICA

¿Y SI ESTUVIÉRAMOS ANTE UN CUADRO AUTOINMUNE OVERLAP CON CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA ATÍPICA?

© CUADRO OVERLAP: POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA + CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA.

© A FAVOR:

- *Falta de respuesta a inmunosupresión.*
- *Debut con hipertensión arterial como dato prínceps.*
- *Antecedentes familiares de fenómeno de Raynaud*
- *Positividad intermitente para anticuerpos anticentrómero.*
- *Anatomía Patológica.*

© EN CONTRA:

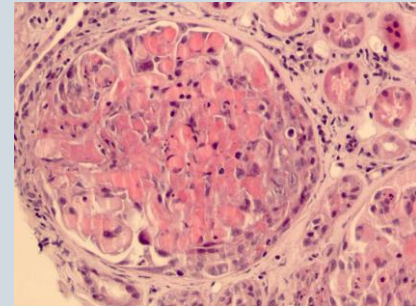
- *Presencia de hemorragias alveolares.*
- *Negatividad para el anticuerpo antiARN polimerasa III.*
- *Evolución larvada del cuadro clínico.*
- *Ausencia de respuesta a IECAs.*



¿ES UNA POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA...?

POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA

- © Entre **9 y 94 casos por millón** de habitantes.
- © Sujetos **caucásicos**.
- © Presencia de **p-ANCA** en el 80-90% de los pacientes.
- © Desarrollo de **enfermedades pulmonares intersticiales e hipertensión pulmonar**.
 - **Hemorragia alveolar difusa en un 5-45%. 22% en una serie de 144 casos.**
- © Diversos grados de **glomerulonefritis con hematuria y proteinuria**.
- © **Uveítis** y afectación del **sistema nervioso periférico**.
- © **Manifestaciones cutáneas** en 30-50% de los pacientes:
 - **Púrpura en miembros inferiores.**
 - **Pioderma gangrenoso o eritema nodosa.**



¿ES UNA CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA...?

CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA

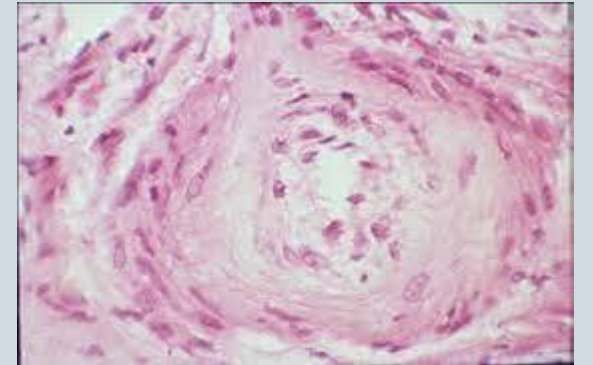
© **20%** de los sujetos con esclerosis sistémica; infrecuente si esclerosis cutánea limitada.

© Presentación **infrecuente** en las formas **CREST**.

© En los primeros 3 años del diagnóstico de esclerosis sistémica difusa.

© Asociada a:

- ***Extensión cutánea rápidamente progresiva.***
- ***Tratamiento previo con ciclosporina y corticoterapia.***
- ***Presencia de anticuerpos anti ARN polimerasa III.***



CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA

© Cuadro clínico típico

- Hipertensión Arterial maligna con Retinopatía Hipertensiva.
- Anemia Hemolítica Microangiopática.
- Trombocitopenia.
- Sedimento urinario con proteinuria en rango no nefrótico (500-1.000 mg/24h)

© Desarrollo de insuficiencia renal terminal en meses.

© Tratamiento con IECAs. Terapia experimental con plasmaféresis, análogos de prostaglandinas y antagonistas del receptor de la endotelina.

© Infrecuentes

- Edema pulmonar
- Insuficiencia cardíaca refractaria
- Encefalopatía hipertensiva



Diffused Alveolar Hemorrhage in the Setting of Scleroderma Renal Crisis

Jose Henao ¹, Raynieri Fernandez ¹, Karla Tejada Arias ¹, Chu Chae ²

Affiliations + expand

PMID: 31431838 PMID: PMC6695237 DOI: 10.7759/cureus.4932

[Free PMC article](#)

Abstract

Systemic sclerosis (SS) is a chronic, connective tissue disorder that can affect the skin, subcutaneous tissues, and internal organs. There are two different categories of SS, limited cutaneous systemic sclerosis (LCSS) and diffuse cutaneous systemic sclerosis (DCSS). One of the most fearful situations faced in DCSS is scleroderma renal crisis (SRC). This is a rare but potentially life-threatening complication characterized by an acute, usually symptomatic, increase in blood pressure, rise in serum creatinine levels, oliguria, and thrombotic microangiopathic changes. Pulmonary involvement in the setting of SRC is an even more rare combination and usually can progress into acute hypoxic respiratory failure and lead to worse outcomes. We present herein a case of scleroderma renal crisis complicated with diffuse pulmonary hemorrhage.

Keywords: angiotensin-converting enzyme inhibitor; diffuse alveolar hemorrhage; glucocorticoids; scleroderma renal crisis; systemic sclerosis.

Conflict of interest statement

The authors have declared that no competing interests exist.

Alveolar hemorrhage and pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a continuum of scleroderma renal crisis?

T M Herndon ¹, T T Kim, B E Goeckeritz, L K Moores, R J Oglesby, G J Dennis

Affiliations + expand

PMID: 17039108 DOI: 10.1097/00124743-200104000-00013

Abstract

Alveolar hemorrhage occurs as a complication of systemic sclerosis (SSc). In patients with diffuse alveolar hemorrhage, patients with pulmonary hypertension, and renal insufficiency, the pathogenesis explains the variety of problems during the course of SSc. The characteristics of SSc may alter our understanding of the disease. We describe a patient with SSc, who presented with diffuse alveolar hemorrhage complicated by features suggesting pulmonary hypertension. The management of this patient, with emphasis on our judicious use of glucocorticoids and enzyme inhibition. In view of the potential for complications, we suggest caution in the use of these agents in the pathogenesis.

eCollection 2018.

Atypical rapid onset Scleroderma Renal Crisis (SRC) complicated with diffuse alveolar hemorrhage and pleuro-pericardial effusions in a patient with recently diagnosed breast cancer and a positive anti-RNA polymerase III Ab.: A case report

Hazim Bukamur ¹, Obadah Aqtash ², Ibrahim Shahoub ¹, Emhemmid Karem ², Iheanyichukwu Ogu ³, Fuad Zeid ¹

Affiliations + expand

PMID: 30140606 PMID: PMC6104580 DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.08.010

[Free PMC article](#)

Abstract

Scleroderma associated Pulmonary-Renal Syndrome is a rare but severe complication with a poor prognosis and high mortality. A high index of suspicion is needed for early recognition of this potential complication in patients with systemic sclerosis and institution of appropriate treatment. With more data showing an increased association between scleroderma and malignancy, a heightened vigilance should also be exercised in patients with malignancy and scleroderma-like presentation. We report of a case rapid onset systemic sclerosis complicated by acute renal failure and diffuse alveolar hemorrhage in a woman with stage IIB right breast cancer and elevated RNA Polymerase III IgG Ab. To our knowledge, this the first case of a patient with breast cancer associated with systemic sclerosis and pulmonary-renal syndrome.

Keywords: Breast cancer; Diffuse alveolar hemorrhage; Pericardial effusion; Pleural effusion; Positive anti-RNA polymerase III Ab; Pulmonary-renal syndrome; Scleroderma renal crisis; Systemic sclerosis.

CARACTERÍSTICAS COMUNES

- **LABORATORIO:**

- Elevación de LDH
- Descenso de componentes del complemento C3 y C4.
- Positividad para ARN-polimerasa III.

- **EPIDEMIOLOGÍA:**

- Empleo de corticoterapia previa.
- Edad entre 55-65 años.

- **OUTCOMES:**

- Destaca empleo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
- También ciclofosfamida, plasmaféresis y en casos seleccionados, corticoterapia intravenosa.



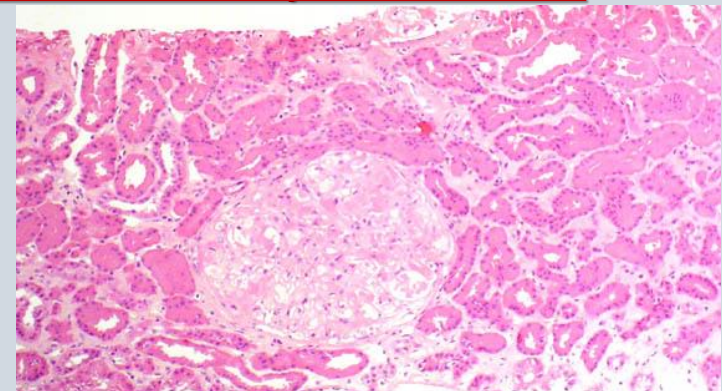
ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS SIGUIENTES

© Determinación de anticuerpos anti ARN polimerasa III

- *Negativos.*

© Biopsia Renal

- *Inflamación glomérulo-tubular y engrosamiento de la íntima vascular.*
- *Depósito lineal de IgG en membrana basal: Enfermedad de Goodpasture.*
- *Depósito granular de inmunocomplejos: Lupus Eritematoso.*
- **Engrosamiento y proliferación de la Capa Íntima con desarrollo de necrosis en capas de cebolla:**
 - ***Crisis Renal Esclerodérmica.***
- **Ausencia de inmunocomplejos. Glomerulonefritis pauciimmune:**
 - ***Poliangeítis Microscópica***
 - ***Poliangeítis con Granulomatosis.***



ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS SIGUIENTES

- © Reducción de inmunosupresión.
- © Inicio de tratamiento con **IECAs**. Optimización de tratamiento con **ARA-II**.
- © Inicio de inmunosupresión biológica con **Rituximab**.
- © Empleo de análogos de las prostaglandinas e inhibidores del receptor de la endotelina.



CURSO CLÍNICO

© Evolución clínica **tórpida** durante los 2 meses siguientes:

- **Deterioro** progresivo de la función renal con ascenso de creatinina a 4-5 mg/dL.
 - Desarrollo de **anuria**.
 - Necesidad de incremento de **terapia renal sustitutiva**.
 - Incremento de necesidades de **plasmáferesis**.
- Incremento de **anemia y necesidades transfusionales**.
- **Reducción de compliance** pulmonar.
 - Dificultades para mantener la *ventilación mecánica invasiva*.
- Desarrollo de **neumonías asociadas a ventilación mecánica invasiva**.
 - Múltiples ciclos de *vancomicina-piperacilina-tazobactam + linezolid-meropenem*.
- Desarrollo de enfisema torácico por baropresión.

© Limitación de esfuerzo terapéutico con **éxitus**.

PUNTOS CLAVE

- **Ausencia de respuesta para todas las medidas terapéuticas iniciadas.**
- **Negatividad para anticuerpos anti ARN III polimerasa.**
- **Desarrollo rápido en días de cuadro clínico.**
- **Serología variante**
 - **Descenso del complemento.**
 - **Positividad para ANCA con patrón perinucleolar.**
 - **Positividad intermitente para anticuerpos anti-centrómero.**

CONCLUSIONES

© *Ciertos síndromes renopulmonares refractarios a inmunosupresión podrían ser resultado de coexistencia de diversas entidades autoinmunes incluyendo crisis renal esclerodérmica.*

© *La alta sospecha diagnóstica inicial, la rápida realización de pruebas diagnósticas invasivas (biopsias) y la rápida instauración de principales medidas terapéuticas (IECAs/ plasmaféresis/ biológicos) serían fundamentales para evitar desenlaces fatales.*

BIBLIOGRAFÍA

-Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, et al. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:170.

-Cao Y, Schmitz JL, Yang J, et al. DRB1*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1161.

-Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and ChurgStrauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capturerecapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004; 51:92.

-Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1512.

-Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117:39.

-Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990; 113:656



GRACIAS POR SU ATENCIÓN
