

Esclerose sistêmica difusa com envolvimento pulmonar e crise renal: a propósito de um caso clínico raro

Diffuse systemic sclerosis with pulmonary involvement and scleroderma renal crisis: report of a rare clinical association

João Matos-Costa^{*a}, Sofia C. Jorge^{**b}, José Barbas^{***b}, M. Martins Prata^{§b}, Nelson Rodrigues^{§§a}

Resumo

INTRODUÇÃO: A esclerose sistêmica (ES) é uma doença imunológica de etiologia desconhecida que se caracteriza por fibrose progressiva dos tecidos, localizada ou difusa. O subtipo difuso e o tempo de evolução prolongado associam-se a maior risco de envolvimento visceral, nomeadamente pulmonar e renal. A hipertensão pulmonar (HTP) e crise renal de esclerodermia (CRE), não sendo mutuamente exclusivas, são uma associação rara; ambas são importantes causas de morte nestes doentes. A mortalidade na ES é quatro vezes superior à da população geral, sendo maior nos primeiros 3 a 5 anos, e a sobrevida aos 15 anos é de cerca de 50%.

A propósito de um caso clínico raro, os autores fazem uma breve revisão do tema, sobretudo da fisiopatologia e da terapêutica.

CASO CLÍNICO: Apresentamos o caso de uma doente de 56 anos, caucasiana, com ES difusa diagnosticada há 3,5 anos, medicada com vasodilatadores, sob anticoagulação oral (por trombozes venosas profundas de repetição) e sob corticoterapia (por alveolite fibrosante, motivo pelo qual foi submetida a 13 pulsos de ciclofosfamida com resposta favorável).

Foi internada por febre, hipertensão arterial, edema periorbitário e deterioração da função renal. Foi diagnosticado derrame pleural bilateral, sem alveolite, e com características de transudado. Os ANA e anti-Scl-70 eram positivos, com ANCA e anticorpos antifosfolípido negativos. Foi realizado ecocardiograma, que revelou HTP e derrame pericárdico sem compromisso hemodinâmico. Os rins eram ecograficamente normais. Foi medicada com captopril, com melhoria do edema e controlo tensional, verificando-se, no entanto, insuficiência renal rapidamente progressiva oligúrica, que motivou a realização de biópsia renal e o início de hemodálise (por uremia e sobrecarga hídrica). A biópsia renal mostrou alterações compatíveis com crise renal de esclerodermia. Manteve insuficiência renal diálise-dependente. Ao 29º dia de internamento iniciou quadro compatível com tromboembolismo pulmonar, pelo que se instituiu heparina em perfusão; na sequência deste quadro verificou-se paragem cardio-respiratória em assistolia, sem resposta às manobras de reanimação.

DISCUSSÃO: A CRE é mais frequente no subtipo difuso e associada ao anti-Scl-70. Caracteriza-se pelo início abrupto de hipertensão grave e insuficiência renal oligúrica rapidamente progressiva, geralmente com hiper-reninemia.

Pode acompanhar-se de anemia hemolítica microangiopática semelhante à síndrome hemolítico-urémica.

A terapêutica com inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA) melhorou a sobrevida e o prognóstico, reduziu a necessidade de diálise, permitindo, em alguns casos, a suspensão da terapêutica dialítica.

A presença de polisserosite e de trombozes venosas profundas de repetição suscitou dúvidas sobre a coexistência de *overlap syndrome* / vasculite renal. A corticoterapia parece estar associada à precipitação de crise renal de esclerodermia.

A CRE tem sido descrita associada ao aparecimento de hipertensão pulmonar concomitante. Alguns autores colocam a hipótese de haver uma fisiopatologia comum, nomeadamente a coexistência de microangiopatia trombótica renal e pulmonar com disfunção miocárdica.

Palavras chave: crise renal de esclerodermia, hipertensão pulmonar, hiper-reninemia, microangiopatia

Abstract

INTRODUCTION: Systemic sclerosis (SSc), an immunologic disorder of unknown aetiology, is characterized by progressive tissue fibrosis, localized or diffuse.

The diffuse sub-type and prolonged course of the disease are associated with increased risk of visceral involvement, mainly of the lungs and kidneys. Pulmonary hypertension (PHT) and scleroderma renal crisis (SRC) are not mutually exclusive, but they are rarely associated; however, both are important causes of death in these patients. Mortality in SS is four times that of the general population; mainly in the first 3-5 years, the overall survival rate at 15 years is around 50%.

We report a case of this rare association and present a brief review of pathophysiology and therapeutics.

CASE REPORT: A 56 year-old female, caucasian, SSc diagnosed 3,5 years before, treated with vasodilators, oral anticoagulation (due to recurrent deep venous thrombosis) and corticosteroids (she had fibrosing alveolitis, and was previously treated with 13 pulses of cyclophosphamide with a favourable response).

She was admitted with fever, arterial hypertension, periorbital oedema and worsening renal function. A bilateral pleural effusion was diagnosed, without alveolitis, it was a transudate. ANA e anti-Scl-70 were positive, ANCA and antiphospholipid being negative. The echocardiogram disclosed PHT and a pericardial effusion without haemodynamic compromise. Ultrasound of the kidneys was normal. Oedema and blood pressure improved on captopril; however renal function rapidly worsened with oliguria, so a renal biopsy (RB) was made and she began hemodialysis due to uremia and fluid overload. RB histology was typical of SRC. Renal function had no improvement under dialysis. In the 29th day of hospitalization she had typical signs of pulmonary embolism, and treatment began with IV heparin; latter a cardiorespiratory arrest with asystole ensued, that didn't responded to cardiopulmonary resuscitation.

DISCUSSION: SRC is more frequently associated with diffuse SSc and anti-Scl-70. Its hallmark is an abrupt onset of severe arterial hypertension and rapidly progressive renal failure with hiperreninemia.

It may coexist a microangiopathic hemolytic anemia similar to hemolytic-uremic syndrome.

Therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors improved survival and prognosis, reducing the necessity of dialysis, and sometimes allowing suspension of renal replacement therapy.

Overlap syndrome / renal vasculitis was considered a possibility due to poliserositis and recurrent deep venous thrombosis. Corticosteroid therapy is likely associated with onset of SRC.

There have been reports linking SRC with the onset of PHT in SSc. Some authors consider there is a common pathophysiology, namely the coexistence of renal and pulmonary thrombotic microangiopathy with myocardial dysfunction.

Key words: scleroderma renal crisis, pulmonary hypertension, hiperreninemia, microangiopathy.

Introdução

A ES é uma doença auto-imune caracterizada por fibrose progressiva dos tecidos, sendo extremamente variável nas suas manifestações.^{1,2} O fenómeno de Raynaud é a manifestação principal da doença.³ O atingimento visceral deve-se à fibrose do tecido conjuntivo e a obliterações vasculares no tubo digestivo, pulmões, coração e rim.⁴

Não há um tratamento de fundo que induza a remissão e a utilização de imunossuppressores tem tido resultados variáveis. A terapêutica é feita de acordo com as manifestações clínicas e a sua gravidade. Para planear o tratamento é importante definir o subtipo clínico, o tempo de evolução, estabelecer o risco de atingimento visceral diferencial e tratar essas complicações. Uma boa compreensão das diferenças entre a história natural da ES limitada e da ES difusa permite ao clínico tratar problemas presentes e antecipar problemas futuros mais efectivamente.^{2,3}

Na ES difusa há aparecimento rápido de fenómeno de Raynaud e manifestações de afecção visceral precoce nos 3 primeiros anos, já com esclerose dos órgãos no primeiro ano. O envolvimento dos órgãos internos ocorre mais precocemente e com maior frequência que na forma limitada, após o que o risco de atingimento visceral diminui. Enquanto a esclerose cutânea tende a agravar nos primeiros anos mas estabiliza ou melhora depois, as lesões dos órgãos internos raramente regredem, podendo progredir numa pequena percentagem de doentes. Porém, se já existe afecção orgânica, pode haver progressão das lesões apesar da melhoria da esclerose cutânea. Os doentes com ES difusa têm um início muito mais agudo de doença sistémica, podendo ter envolvimento cutâneo subtil.^{1,2,3}

*Assistente Eventual de Medicina Interna

**Médica do Internato Complementar de Nefrologia

***Chefe de Serviço de Nefrologia, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa

§Chefe de Serviço de Nefrologia, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa, Director do Serviço de Nefrologia e Transplantação do Hospital de Santa Maria

§§Chefe de Serviço de Medicina Interna, Director do Serviço de Medicina III do Hospital de Santarém

(a) Serviço de Medicina III, Hospital Distrital de Santarém

(b) Serviço de Nefrologia e Transplantação, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 21.03.07

Asceite para publicação a 02.09.08

Caso clínico

Nascida a 17/1/1949 em Torres Novas, caucasiana, residente em Chamusca, empregada administrativa, divorciada. Seguida na consulta externa de Medicina Interna desde 27/12/2001, onde foi referenciada por esclerose cutânea e fenómeno de Raynaud com rápida progressão nos 3 meses prévios. Apresentava, na altura, edema da pele da face e dedos, isquemia periungueal e microstomia, sem lesões de morfeia no tegumento cutâneo. Inicialmente, a espirometria (PFR) era normal. Tinha auto-anticorpos positivos ANA, anti-RNP, anti-SSa, anti-SSb, anti-Sm; sendo negativo o anti-Scl-70. A capilaroscopia apresentava padrão rápido. A manometria mostrava corpo do esófago sem peristálise. Concluiu-se por esclerose sistémica difusa com envolvimento cutâneo e esofágico. Foi medicada, durante 12 meses, com D-penicilamina.

Durante 2002, refere cansaço mas com alterações ligeiras na PFR e a TC-torácica mostra fibrose incipiente. A broncofibroscopia (BFC) com lavado bronco-alveolar (LBA) confirmou alveolite granulocítica, sendo medicada com 12 pulsos, mensais, de ciclofosfamida (1000mg), que terminaram no fim de 2003 com melhoria clínica e laboratorial.

Teve trombose venosa profunda (TVP) em 2002, sendo o estudo de eventuais trombofilias negativo. A doente foi anticoagulada em permanência com varfarina. Sob esta terapêutica, mas com INR em valores subterapêuticos, teve mais duas TVP.

Durante 2004 manteve-se em vigilância não havendo sinais clínico-laboratoriais de agravamento pulmonar, vascular ou intersticial. Positivou o Anti-Scl-70.

Nesse ano há agravamento da perfusão digital com úlceras cutâneas, embora sem deterioração significativa na capilaroscopia, verificando-se melhoria sintomática com a pentoxifilina, não necessitando Iloprost. No final de 2004 houve agravamento das PFR após período de melhoria e posterior estabilidade clínica, pelo que se reintroduziu a ciclofosfamida; fez 1 pulso de 500mg de ciclofosfamida, planeando-se pulsos trimestrais a partir desta data. O componente periférico não sofreu agravamento, bem como os achados do ecocardiograma (Eco-CG) mostram apenas ligeira regurgitação tricúspide (pressão sistólica na artéria pulmonar [PSAP] = 31mmHg) sem outras alterações.

Em 18/2/2005 é medicada com amoxicilina/ácido clavulânico para infecção respiratória. Foi proposto

internamento, para iniciar antibioterapia endovenosa, dado que o quadro de atonia esofágica e o provável envolvimento intestinal da doença suscitavam dúvidas sobre a absorção do antibiótico, tendo a doente recusado o internamento.

Em 1/3/2005 é admitida na urgência, por manutenção da febre, vômitos persistentes e agravamento do estado clínico. Objectivou-se febre e eritrocitúria, não tendo alterações renais prévias nem hipertensão; estava medicada com nifedipina CR 30mg/d, varfarina, pantoprazol 40mg/d, deflazacort 30mg/d, cálcio + vitamina D3 e amoxicilina/ácido clavulânico 875/125mg bid. Tinha alguns roncocalcários auscultatórios sem outros ruídos adventícios, ligeiros edemas periorbitários; Tax=38,2°C, TA=156/97mmHg (valores superiores ao habitual), hipocratismo digital “*de novo*”.

A radiografia de tórax mostrava derrame pleural esquerdo e aumento do índice cardio-torácico (ICT), nenhum deles presente em 18/2/2005. Apesar de não haver alteração significativa da função renal a nível laboratorial (Ureia=43,5mg/dl, Creatinina=1,5mg/dl, Hemoglobina=12,2g/dl, Proteína C Reactiva (PCR)=5,08mg/dl), decidimos o internamento, para vigilância por suspeita de crise renal emergente *versus* recidiva do envolvimento pulmonar. Para além disso, suspeitávamos que o quadro infeccioso não estaria controlado, por deficiente absorção da antibioterapia. Foi efectuado Eco-CG na urgência, que mostrava boa função sistólica global (FSG) sem dilatação de cavidades e PSAP=45mmHg. A ecografia renal e vesical não mostrava alterações renais nem vegetações vesicais. A radiografia simples do abdómen em pé mostrava presença de gás intraluminal sem níveis hidro-aéreos.

Foi medicada de imediato com captopril 6,25mg q6h titulado até 50mg q8h e com adição posterior de losartan 50mg, mantendo a nifedipina. Foram pedidos exames microbiológicos (expectoração, sangue, urina) e iniciada antibioterapia com piperacilina/tazobactam 4,5g q6h + ciprofloxacina 400mg q8h (200mg q8h após 72h) mantendo 25mg/d de prednisolona. Verificou-se melhoria significativa da febre, que volta a piorar entre o 4º e o 8º dias. Tolerou o incremento do captopril do ponto de vista hemodinâmico e com melhoria dos edemas periorbitários. Os exames microbiológicos foram negativos.

Realizou TC torácica de alta resolução que mostrou a existência de derrame pericárdico e atelectasia

passiva do lobo inferior do pulmão esquerdo por derrame pleural bilateral, sem alveolite, pelo que se entendeu não haver benefício em realizar BFC. Foram realizadas toracentese e biopsia pleural. O líquido amarelo citrino é um transudado, pH = 8.1, proteínas = 2.0 mg/dl, glucose = 96.8 mg/dl, LDH = 11UI/L, 660 células com predomínio de linfócitos, ADA = 7.9UI/L.

Foi realizado novo Eco-CG, que é sobreponível ao de admissão, com aumento do derrame face aos estudos seriados anteriores, mas sem sinais de compromisso hemodinâmico.

A partir do 8º dia verifica-se agravamento da função renal (Ureia=55,7mg/dl, Creatinina=2,3mg/dl) sem proteinúria, elevação da PCR (7,36mg/dl) e aparecimento de anemia (Hemoglobina=9,1g/dl) sem perdas hemáticas aparentes.

O caso é discutido com a Nefrologia, que concorda com a hipótese de CRE e com a terapêutica médica prescrita; devendo ser reavaliada caso necessitasse de biopsia renal (BR) ou de hemodiálise (HD) na eventualidade de não haver resposta à terapêutica médica, com subida da creatinina e/ou diminuição do débito urinário. Foi decidido em conjunto manter a corticoterapia, dada a existência de polisserosite com elevação da PCR não excluir a co-existência de síndrome de overlap ou vasculite.

No 15º dia (15/3/2005) verificou-se oligoanúria (50cc/h), sedimento com proteinúria 1+ e agravamento progressivo da função renal (Ureia=93,2mg/dl, Creatinina=3,24mg/dl); iniciou prednisolona 50mg ev q8h e aumento do furosemido de 40mg po/d para 20mg ev q8h, com desaparecimento da febre, recuperação da diurese (3300cc/24h) e aparente melhoria clínica.

É transferida para o Hospital Santa Maria (HSM) em 17/3/2005, para realização de BR e eventual HD; com a seguinte terapêutica: balanço hídrico, dieta com restrição proteica (10,6mg/kg/d), metoclopramida SOS 10mg ev q8h, prednisolona 20mg ev q8h, losartan 50mg id, captopril 50mg q8h, hidroxizina 25mg id, domperidona 10mg q8h, pentoxifilina 400mg q8h, omeprazol 20mg q12h, nadroparina 0,3cc q12h. Aguardava relatório de histologia pleural, proteinúria e novo estudo imunológico, pedido para documentar eventual alteração do padrão imunológico prévio (*Quadro I*).

Após suspensão da anticoagulação, realizou-se BR percutânea, ao 2º dia de internamento no serviço de

QUADRO I

Resultados de exames pendentes à data da transferência

Biopsia pleural: infiltrado inflamatório inespecífico, sem células neoplásicas.
Proteinúria de 0.48g/d + microalbuminúria de 155.1mg/d (clearance=12ml/min)
Bacteriologias negativas, apenas se isolou <i>C.albicans</i> em expectoração.
Estudo imunológico sem outros achados além dos já conhecidos: ANA + (1/160, padrão mosqueado, anti-DNA negativo, anti-SSa negativo, anti-SSB negativo, anti-Sm negativo, anti-Scl-70 positivo 126 U/ml (N< 40), ANCA-PR3, ANCA-MPO e anti-GBM negativos, bem como anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-fosfolípido.

Nefrologia do HSM, que decorreu sem complicações. Foram repetidos a ecografia renal e o ecocardiograma, sendo sobreponíveis aos realizados no HDS.

Reinstituiu-se anticoagulação em 24/3/2005, com enoxaparina em dose profiláctica (40 mg sc/dia). Manteve-se a terapêutica com captopril e losartan, com controlo da pressão arterial, mas verificou-se deterioração progressiva da função renal (elevação da ureia e creatinina para 225 mg/dl e 4,8 mg/dl, com caliemia de 5,3 mEq/L), com oligúria, (apesar de terapêutica diurética: furosemido 60 mg oral/d). Suspendeu-se a anticoagulação e colocou-se cateter venoso central na veia femoral direita, por onde foi submetida a diálise urgente por sobrecarga hídrica e uremia no dia 25/03/2005. Manteve insuficiência renal diálise-dependente. Por motivo de se programar para 30/03/2005 a construção de fistula artério-venosa úmero-cefálica à direita, manteve-se suspensa a anticoagulação.

Obtivemos a 24/3/2005 o resultado da biópsia renal: “fragmento de rim com 8 mm de comprimento (córtex) interessando um total de 18 glomérulos com alterações de tipo isquémico. Ligeira fibrose intersticial. Acentuado espessamento mucinóide da íntima da parede das artérias interlobulares e arteríolas, com redução acentuada do lúmen. Numa das artérias há foco de necrose fibrinóide e na parede a presença de eritrócitos fragmentados. Ausência de depósitos na imunofluorescência. Os aspectos descritos são compatíveis com crise renal aguda de esclerodermia”.

No dia 30/3/2005, a doente referiu episódio de

dor retro-esternal tipo opressivo, de instalação súbita em repouso (cerca das 4h00m), acompanhada de dispneia e taquicardia. Analiticamente, verificou-se elevação de LDH (723 UI/L), sem alteração dos restantes enzimas cardíacos, hipoxemia e hipocapnia na gasimetria arterial (pH: 7,356, pCO₂: 38,6mmHg, pO₂: 71,9mmHg, lactatos: 36,3 mg/dl). O ECG: ritmo sinusal com 65 ppm, bloqueio de ramo direito e hemibloqueio esquerdo anterior, com desvio esquerdo do eixo eléctrico. Admitiu-se a hipótese de tromboembolismo pulmonar, pelo que se iniciou heparina em perfusão (1000 U/h).

Cerca de uma hora após o início desta terapêutica verificou-se agravamento da dificuldade respiratória, com episódio de taquicardia supraventricular e hipotensão; verificou-se reversão para ritmo sinusal sob terapêutica com amiodarona IV e correcção da hipotensão sob suporte com dopamina. Foi efectuado Eco-CG transtorácico à beira do leito que revelou pequeno derrame pericárdico anterior e posterior sem compromisso hemodinâmico, ventrículo esquerdo com boa função sistólica global e segmentar. Verificou-se, cerca de 2 h após o início de terapêutica com heparina, paragem cárdio-respiratória em assistolia, tendo sido submetida a manobras de reanimação, sem sucesso, e falecido.

Discussão

O caso clínico apresentado é ilustrativo da complexidade e das dificuldades que os doentes com ESP representam. A CRE é um dos extremos do espectro do envolvimento renal na esclerodermia e está frequentemente associada ao anti-Scl-70, auto-anticorpo que se tornou positivo nesta doente, cerca de 3 anos após o início dos primeiros sintomas da doença. A positividade para anti-Scl-70 deve alertar-nos para o risco de CRE, dado que identifica um grupo de doentes predisposto ao envolvimento renal e com pior prognóstico:^{1,3} 75% dos casos de CRE ocorrem precocemente nos primeiros 3 ou 4 anos após a primeira manifestação de ESP, em 10% de todas as ESP e em 25% da ES difusas;^{1,4,5} tal é demonstrado pelo nosso caso.

O envolvimento renal na ESP foi descrito pela primeira vez em 1863, por Aupitz.^{4,5} Manifesta-se clinicamente em 8,3 a 47% das esclerodermias, mas a frequência em estudos necróticos é de 60 a 80%.^{4,6} A doença renal lentamente progressiva é rara⁵ e o mais característico é a CRE, de que o caso apresentado

é um exemplo dramático, com insuficiência renal rapidamente progressiva (IRRP), hipertensão arterial (HTA) e anemia. A HTA pode ser maligna, com encefalopatia/retinopatia, e a anemia ser hemolítica microangiopática; pode também haver proteinúria com sedimento patológico,³ embora neste caso tal não se tenha verificado.

A corticoterapia pode ter sido um dos principais factores desencadeantes,^{3,4,5} por ter um efeito de vasoconstrição renal ligado à diminuição da prostaciclina⁷ com inibição da via fisiológica dos inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA).^{5,8} No presente caso, a CRE pode também ter sido desencadeada por uma infecção respiratória, exposição ao frio, pela utilização de bloqueadores dos canais de cálcio, desidratação por vômitos^{4,5} e perdas hemáticas ocultas relacionadas com as malformações vasculares gastrintestinais com consequente sobrecarga azotada.⁹ Também está descrita a associação entre a CRE, a utilização de anti-inflamatórios não-esteróides, ciclosporina A, gravidez, pós-parto^{4,5} e a nefropatia por cristais de oxalato de cálcio devida à hiperossalúria associada à má-absorção intestinal.¹⁰

De acordo com a literatura revista, devem ser considerados sinais de alerta para CRE a existência de anemia de instalação recente, derrame pericárdico e/ou insuficiência cardíaca congestiva e antecedentes de alveolite fibrosante.^{5,8,11} A anemia é um sinal de microangiopatia e CRE, dado que não faz parte do quadro geral da ESP, ao contrário do verificado noutras doenças auto-imunes;⁵ pode ainda precipitar disfunção do miocárdio fibrosado pelo fenómeno de Raynaud local.^{1,4} Os doentes com CRE têm frequentemente alteração da microvascularização pulmonar, podendo desenvolver hipertensão arterial pulmonar posterior ou simultânea, admitindo-se que o mecanismo comum possa ser a microangiopatia trombótica generalizada.^{4,12} O derrame pericárdico é um sinal incipiente de sobrecarga de volume (podendo esta não ser facilmente perceptível) que se pode acompanhar de stress miocárdico, agravado pela HTA, com consequente insuficiência, arritmias e paragem.⁵ A existência prévia de alveolite fibrosante, embora esteja associada ao anti-Scl-70 e a uma doença mais agressiva, pode não ser um factor preditivo independente de CRE, dado estar relacionada com a utilização de corticóides para o seu tratamento.^{8,4,13}

A histopatologia característica da CRE é a proliferação da íntima, indistinta da HTA maligna,³ e foi

caracterizada por Moore e Sheenan em 1952.⁵ Todavia, a HTA parece ser um factor agravante e consequência, mas não causa, da CRE. O rim esclerodérmico tem uma cronologia lesional: há um fenómeno vascular com Raynaud local e diminuição da vasodilatação renal e infiltração da íntima por mucóide acelular com redução do lúmen vascular, a lesão glomerular é inespecífica e pode estar presente na ausência de clínica,^{4,5} sendo diferentes das da HTA maligna, que têm trombose e necrose fibrinóide. Contudo, no estágio terminal correspondente à CRE, o quadro histopatológico é idêntico ao das restantes microangiopatias trombóticas e a biopsia renal per si não estabelece o diagnóstico definitivo.^{4,5,8}

Neste caso o início rápido de IRRP, associado a eritrocitúria, foi suficiente para o diagnóstico de CRE.³ O quadro pode inicialmente compreender vômitos recorrentes que são por vezes negligenciados, dado estes doentes terem regurgitação pelo envolvimento do tubo digestivo pela doença,⁷ com consequente desidratação que contribui para o agravamento do ciclo vicioso de isquemia e vasoconstrição a nível renal, com activação permanente do sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁶ Dez por cento das CRE são normotensivas, sobretudo quando houve corticoterapia prévia,^{1,8,14} como se verifica no caso relatado; porém, a trombocitopenia e a hemólise estão normalmente presentes, pelo que o diagnóstico de CRE deve ser considerado,^{4,5,7} mesmo que o sedimento urinário seja normal,³ em doentes sem HTA mas com valores tensionais superiores aos habituais, e levar ao início imediato do tratamento com IECA.^{1,8}

Neste caso, considerámos também a probabilidade de vasculite renal ANCA-positivo^{3,7} ou de síndrome de overlap, por se verificar que a doente tinha inicialmente (em 2002) anti-Sm¹⁵ e anti-RNP positivo;^{4,8,13} embora tal não se tenha confirmado posteriormente (*Quadro I*). Apesar da sua raridade, e de ter sido descrita inicialmente apenas em doentes asiáticos,¹⁶ foi já relatada a sua ocorrência em doentes europeus,^{17,18,19} devendo ser excluída perante um quadro de febre e polisserosite, dadas as implicações terapêuticas; esta hipótese levou-nos a manter a corticoterapia, o que pode ter contribuído decisivamente para a CRE. Dados os antecedentes de alveolite fibrosante e tratamento prévio com D-penicilamina foi excluída a hipótese de síndrome pulmonar-renal esclerodérmica (associação de insuficiência renal aguda e hemorragia alveolar).¹¹

Até 1979, data da introdução dos IECA no seu tratamento, a CRE era normalmente um evento fatal para 90% dos doentes.^{5,12} Presentemente, os doentes têm uma sobrevida de cerca de 65% ao fim de 5 anos. O IECA deve ser iniciado precocemente antes da creatinina atingir os 3 mg/dl e mesmo sem HTA. O início tardio leva a pior prognóstico, o mesmo acontecendo quando não se consegue controlar a HTA dentro de 3 dias. 55% dos doentes podem continuar a progredir a IRRP, mesmo sob IECA, e necessitar de hemodiálise (HD). Não se deve atribuir a degradação da função renal ao IECA, dado que a paragem do IECA nunca melhora a função renal, devendo continuar o IECA mesmo após o início de HD, dado que permite a suspensão posterior de HD.^{5,20}

A evolução destes doentes sob HD é semelhante à dos outros grupos, com taxas idênticas de complicações.^{5,20} O grupo que morre precocemente tem mais doença miocárdica, digestiva, pulmonar, infecções e problemas relacionados com a HD do que os que sobrevivem. 70% dos doentes têm acesso vascular por cateter venoso central, com taxa de trombose do acesso semelhante à de outros doentes em HD.²⁰ A nossa doente pertencia a este grupo de maior mortalidade, dado ter doença pulmonar e digestiva confirmadas; bem como episódios de trombozes venosas recorrentes. Todavia, a suspensão da anticoagulação, por duas vezes, era indispensável para a realização da biópsia renal e para a colocação do cateter venoso central para hemodiálise.

Há por vezes recuperação da diurese nos sobreviventes, quando o fenómeno predominante é a vasoconstrição renal e não a trombose dos glomérulos.⁴ A recuperação da função renal pode verificar-se em 50% dos doentes²⁰ e ocorre principalmente nos primeiros 18 meses.⁵ Os doentes que recuperam a função renal após HD têm uma sobrevivência sobreponível à dos doentes com ESP que não desenvolvem CRE. Após a suspensão da HD, só 4% destes doentes têm recorrência da CRE.²⁰

Os antagonistas dos receptores da angiotensina-II (ARA-II) não têm ainda uma indicação definitiva na CRE e na ESP. Embora haja dados que apontem para um papel específico do losartan como antifibrótico na modulação da doença de base,^{21,22} tais dados são ainda pouco consistentes. De igual modo, não devem ser usados como substitutos dos IECA na prevenção da nefropatia nem no tratamento da CRE, onde não parecem ser eficazes na ausência de associação com os

IECA.^{5,23} Estão associados a maior mortalidade, quando usados isoladamente na CRE, e a maior número de recorrência da CRE em transplantados.⁶

Embora o transplante renal seja terapêutico, tem piores resultados nos primeiros 18 meses após a CRE,^{6,24,25} razão pela qual não seria imediatamente equacionado nesta doente, mesmo que sobrevivesse.

Conclusão

A ES tem a maior mortalidade específica de todas as doenças auto-imunes sistémicas.²⁶ Mesmo os doentes de menor risco devem merecer o mesmo grau de vigilância de nefropatia / CRE e as mesmas medidas profiláticas.²⁰

Deve sempre ser feita uma avaliação urológica e imunológica completa e excluir e tratar as infecções. Apesar da CRE ser a causa mais prevalente de IRRP na ES, deve sempre ser feita uma avaliação extensiva das causas que possam condicionar outras opções terapêuticas, já que 20% das ES têm características de overlap²⁶ não obstante a que o início do tratamento com IECA deva ser imediato.

Impõe-se uma cuidadosa profilaxia de acidentes trombóticos.

A evolução destes doentes em diálise é melhor do que o inicialmente esperado.²⁰ A sobrevida do doente parece depender mais de aspectos relacionados com o manejo da doença renal terminal e das complicações habituais nos doentes em diálise do que da actividade da doença de base. ■

Bibliografia

- Villas AP et al. Esclerose sistémica – perspectivas actuais. *Medicina Interna* 2002; 9(2): 111-120.
- Steen VD. Treatment of systemic sclerosis. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2(5): 315-325.
- Pla VF et al. Esclerose sistémica in Ramos-Casals M., *Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas*, 1ª ed Masson Barcelona 2005: 117-124.
- Bonnet F et al. La crise rénale sclérodermique, sept observations et revue de la littérature. *Ann Med Interne* 1998; 149(5): 243-250.
- Steen VD et al. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 315-333.
- Cheung WY et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(5): 930-934.
- Jego C et al. Apparition d'une crise rénale sclérodermique à l'arrêt d'un traitement par losartan. *Rev Med Interne* 2003; 24: 272-273.
- Kohno K et al. A case of normotensive scleroderma renal crisis after high-dose methylprednisolone treatment. *Clinical Nephrology* 2000; 53(6): 479-482.
- Szigeti N et al. Fatal scleroderma renal crisis caused by gastrointestinal bleeding in a patient with scleroderma, Sjögren's syndrome and primary biliary

- cirrhosis overlap. *J EADV* 2002; 16: 276-279.
10. Mpofo S et al. An unusual cause of acute renal failure in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1133-1134.
 11. Bar J et al. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2001; 30(6): 403-410.
 12. Gündüz OH et al. Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension, a report of eleven cases. *Arthritis Rheum* 2001; 44(7): 1663-1666.
 13. Greenberg SA et al. Inflammatory myopathy associated with mixed connective tissue disease and scleroderma renal crisis. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1562-1566.
 14. Villaverde M et al. Normotensive scleroderma renal crisis. *Medicina (B. Aires)* 2003; 63(1): 49-50.
 15. Nanke Y et al. Progressive appearance of overlap syndrome together with autoantibodies in a patient with fatal thrombotic microangiopathy. *Am J Med Sci* 2000; 320(5): 348-351.
 16. Omote A et al. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-related scleroderma renal crisis treated with double filtration plasmapheresis. *Internal Medicine* 1997; 36:508-513.
 17. Martinez Ara J et al. Progressive systemic sclerosis associated with anti-myeloperoxidase ANCA vasculitis with renal and cutaneous involvement. *Nefrologia* 2000; 20(4): 383-386.
 18. Katrib A et al. Systemic sclerosis and antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated renal failure. *Rheumatol Int.* 1999; 19(1-2): 61-63.
 19. Anders HJ et al. MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kidney Dis.* 1999; 33(4):e3.
 20. Steen VD et al. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133(8): 600-603.
 21. Dziadzio M et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2646-2655.
 22. Kawaguchi Y et al. Angiotensin II in the lesional skin of systemic sclerosis contributes to tissue fibrosis via angiotensin II type 1 receptors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 216-226.
 23. Caskey FJ et al. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet* 1997; 349: 60.
 24. Gibney EM et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *Am J Transplant* 2004; 4: 2027-2031.
 25. Pham PTT et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant* 2005; 5: 2565-2569.
 26. Denton CP et al. Systemic sclerosis, scleroderma in Rose NR, *The Autoimmune Diseases*, 4^a ed Elsevier Baltimore 2006: 369-379.