

## Esclerose sistêmica progressiva

### Forma de apresentação rara

#### *Progressive systemic sclerosis*

#### *An unusual presentation*

Ana Ribeiro da Cunha\*, José Lourenço\*,  
Teresinha Santos\*\*, A. Barros Veloso\*\*\*

#### Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 28 anos, internada por hipertensão arterial maligna com retinopatia hipertensiva de grau IV e encefalopatia hipertensiva associadas a poliartralgias, fenómeno de Raynaud, microstomia e esclerodactilia, na qual se instalou um quadro de insuficiência renal rapidamente progressiva.

Após realização de exames complementares de diagnóstico e excluídas outras formas secundárias de hipertensão arterial, concluiu-se ser uma esclerose sistêmica progressiva (ESP) com envolvimento multiorgânico (rim, pele, pulmão, esôfago e retina) que se apresentou de uma forma rara — crise renal de esclerodermia (10% dos casos) — que impôs início de terapêutica agressiva com IECA (captopril 150 mg/dia) e nifedipina (60 mg/dia), e início de programa de hemodiálise urgente. Salienta-se este caso por se tratar de uma doença rara (2,7 novos casos/milhão/ano) que se apresentou de uma forma pouco frequente, tendo-se observado uma recuperação completa da função renal após três meses de hemodiálise, encontrando-se a doente actualmente com níveis tensionais normais, sem qualquer terapêutica.

Palavras chave: crise renal de esclerodermia, esclerose sistêmica progressiva, hipertensão arterial secundária.

#### Abstract

The authors report a case of a 28 year old woman, admitted to the Hospital by malignant hypertension, retinopathy grade IV and intracranial hypertension, associated with polyarthralgia, Raynaud's phenomenon, microstomy, sclerodactyly and acute renal failure.

\* Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\* Director de Serviço de Medicina Interna

Serviço 1 de Medicina do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação em 30.06.1995

After complete evaluation, we have excluded other causes of secondary hypertension and diagnosed progressive systemic sclerosis with multisystem involvement (kidney, skin, lung, esophagus and retine), that had a rare form of presentation scleroderma renal crisis (10% of cases) and started emergent antihypertensive treatment with ACE inhibitors (captopril 150 mg daily), nifedipine (60 mg daily) and dialysis. We emphasize this clinical case because it's a rare disease (2.7 new patients/million/year) that had a rare form of presentation, and had a complete recovery of renal function after three months of hemodialysis. She is at the present date with normal blood pressure without any treatment.

Key words: scleroderma renal crisis, progressive systemic sclerosis, secondary hypertension.

#### Introdução

A esclerose sistêmica progressiva (ESP) é uma doença generalizada do tecido conjuntivo, caracterizada por alterações inflamatórias, vasculares e fibróticas da pele e de múltiplos sistemas orgânicos, nomeadamente, pulmão, coração, rim e tubo digestivo<sup>1</sup>. A patogénese é ainda pouco clara, sendo, no entanto, as manifestações clínicas decorrentes da lesão endotelial das células com proliferação da íntima, fibrose e obliteração vascular. Isto deve-se a três factores principais: alterações da síntese do colágeno, alterações dos capilares e aspectos imunológicos<sup>2</sup>.

É uma doença rara (2,7 casos/milhão/ano)<sup>2,3</sup> para a qual as opções terapêuticas são limitadas (sintomáticas), o que torna o seu prognóstico reservado. A doença renal é uma complicação potencialmente mortal da esclerodermia. As manifestações de envolvimento renal ocorrem habitualmente quatro anos após o início dos sintomas extra-renais<sup>3,4,5</sup>. Estudos realizados em autópsias sugerem que cerca de 80% dos doentes têm alterações histológicas primárias das artérias interlobulares e dos glomérulos. No entanto, só 50% têm manifestações clínicas ou laboratoriais de disfunção renal, tais como discreta proteinúria, discreto aumento da creatinina plasmática ou hipertensão. A maioria destes doentes tem um bom prognóstico renal. No entanto, cerca de 10% desenvolvem uma doença renal grave (crise renal de esclerodermia)<sup>3,5</sup> que se caracteriza por: instalação de insuficiência renal aguda, habitualmente na ausência de doença renal prévia; moderada a marcada hipertensão arterial, devida a activação do sistema renina-angiotensina por isquemia do rim; sedimento urinário normal ou com discreta proteinúria e algumas células ou cilindros.

O caso clínico que apresentamos foi precedido de queixas extra-renais nove meses antes do internamento, que não foram clinicamente valorizadas, apresentando-se

como uma forma de hipertensão arterial grave numa mulher jovem, cujo diagnóstico depois de estudo exaustivo foi de esclerose sistêmica progressiva com envolvimento multissistêmico e que, apesar da instalação da crise renal de esclerodermia, teve um bom prognóstico após três meses de hemodiálise (HD) com completa recuperação da função renal.

### Caso clínico

Mulher de 28 anos, raça branca, empregada doméstica, com baixo nível sócio-cultural, que cerca de 9 meses antes do internamento refere o aparecimento de poliartralgias das mãos, joelhos e articulações tibiotársicas, acompanhadas de marcada impotência funcional e fenómeno de Raynaud. Três meses depois, refere cefaleias frontais intensas, que não cederam aos analgésicos (ácido acetil-salicílico), às quais se associaram, uma semana antes do internamento, diminuição progressiva da acuidade visual, náuseas e emagrecimento marcado (20 Kg num mês).

À observação apresentava um quadro depressivo, emagrecida, com atrofia das massas musculares, pele espessa e seca com limitação da abertura da cavidade oral (microstomia) (**Fig. 1**), esclerodactilia, incapacidade de realizar extensão dos dedos das mãos (**Fig. 2**) e hipertensão arterial (190/140 mm Hg). O exame oftalmológico evidenciou diminuição da acuidade visual (VOD, dedos a 1,5 m e VOE, dedos a 2,0 m), fundos oculares com edema papilar bilateral exuberante, hemorragias peripapilares em chama de vela, manchas algodonosas dispersas junto às arcadas vasculares, edema marcado do polo posterior com estrela macular bilateral, alterações estas compatíveis com retinopatia hipertensiva de grau IV, associada a graves lesões isquémicas e exsudativas da retina, atribuíveis a fenómeno de vasculite.

Os parâmetros analíticos (**Quadro 1**) evidenciaram insuficiência renal rapidamente progressiva, hemólise intravascular e hiper-reninismo.

O doseamento do cortisol, ca-



Figura 1 - Facies típico de esclerodermia, microstomia

Quadro 1 - Valores laboratoriais

	16/02/94	02/03/94	18/03/94	24/03/94	31/03/94	14/04/94
<b>G.V. (cél.<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	4.450.000	3.240.000	2.800.000	2.820.000	2.440.000	3.110.000
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	13,5	10,3	8,5	8,7	8,1	10
<b>Morfologia</b>	N	N	aniso	aniso	aniso	aniso
<b>G.B. (cél.<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	14.000	10.600	14.500	9.800	8.500	9.000
<b>Neutrófilos (%)</b>	85	79	75	81	76	84
<b>Linfócitos (%)</b>	13	17	19	14	21	13
<b>Plaquetas (cél.<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	65.000	218.000	110.000	191.000	176.000	182.000
<b>Ureia (mg/dl)</b>	68	130	198	57	168	193
<b>Ac. úrico (mg/dl)</b>	4,7	7,7	7,3		8,2	7,5
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,7	4,1	6,8	4,7	6,1	6,3
<b>Clear. creat. (mg/min)</b>	45	19,3	11,3	16,4	12,6	12,2
<b>Cálcio (mg/dl)</b>	8,7	9,4	9,6	7,5	8,9	9,2
<b>Fósforo (mg/dl)</b>	4,3		6,6	3,4	5,1	6,9
<b>Sódio (mEq/l)</b>	138	142	133	130	135	140
<b>Potássio (mEq/l)</b>	3,4	3,9	3,3	2,9	3,8	4,9
<b>Cloro (mEq/l)</b>	93	93	89	84	101	114
<b>B.T. (mg/dl)</b>	1,69	0,42		0,67	0,53	
<b>B.C. (mg/dl)</b>	0,52			0,35	0,36	
<b>LDH (mg/dl)</b>	1395	475		656	501	
<b>TP (%)</b>	90		120			120
<b>PTT (seg)</b>	24		34			35
<b>Fibrinogénio (mg/dl)</b>	386		609			522
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	204		212			266
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	283		308			477
<b>Renina plasmática (ng/dl)</b>			32			40



**Figura 2 - Esclerodactilia**

tecolaminas, aldosterona, T3, T4 e TSH séricos foi normal, assim como o doseamento das metanefrinas e do ácido vanilmandélico na urina das 24 horas.

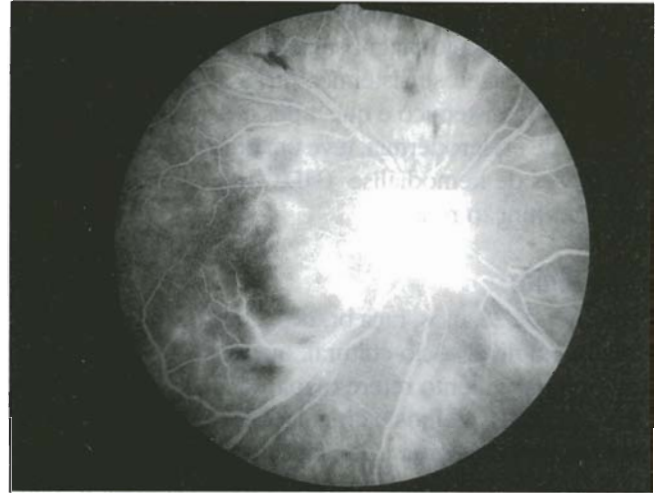
O estudo imunológico revelou ANA positivo (1/80) com padrão mosqueado sem antígenos nucleares extraíveis, nomeadamente: anti-DNA; anti-SSA; anti-SSB; anti-SM; anti-histona; anti-SCL70; anti-centrómero; ANCA. Anticorpo-antifosfolípido (ACA) IgM e IgG negativos. O doseamento das frações do complemento C3, C4 e CH50 foi considerado dentro dos limites da normalidade.

ECG: HVE por critérios de voltagem; ecocardiograma modo M e bidimensional: normal; radiografia do tórax PA: reforço do retículo broncovascular nas bases e proclividade do arco VE; provas da função respiratória: ligeira alteração ventilatória restritiva, acentuada diminuição da transferência de CO, compatível com atingimento pulmonar de conectivite; angiografia fluoresceínica da retina (**Fig. 3**): difusão papilar, áreas de isquemia retiniana rodeadas por edema correspondendo a microenfartes da retina, defeitos da máscara que correspondem a hemorragias retinianas — em conclusão, alterações traduzindo de retinopatia hipertensiva grau IV, associadas a extensas áreas de atraso de preenchimento coroideu, por provável hialinização dos vasos da coróideia (lesão frequente na esclerodermia).

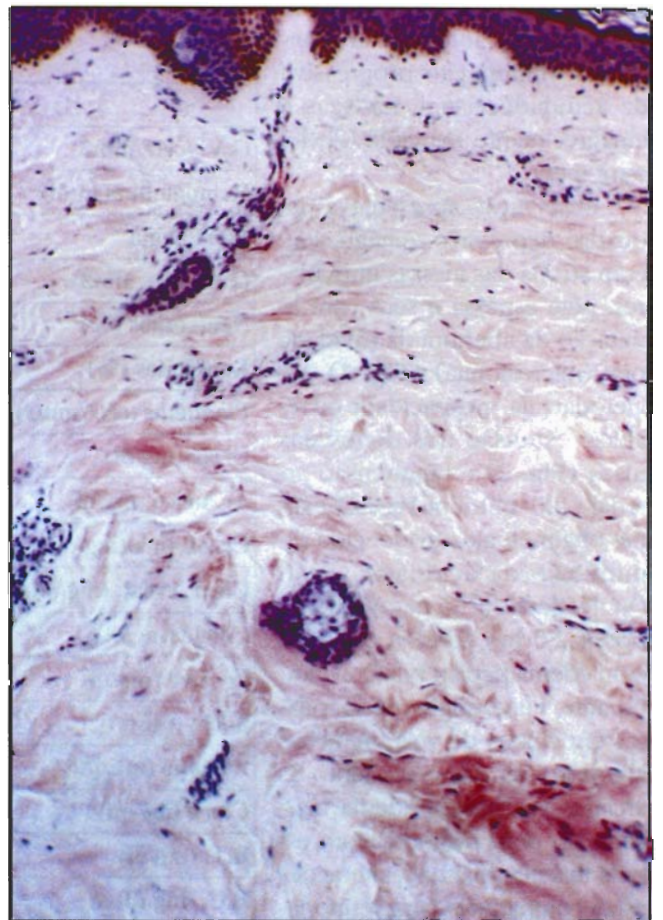
Biópsia da pele (**Fig. 4**): atrofia da epiderme, espessamento e hialinização dos feixes de colagénio, diminuição do padrão vascular e estreitamento dos lumes, tecido celular subcutâneo com fibrose dos septos e encarceramento das estruturas anexiais — em conclusão, esclerose cutânea consistente com diagnóstico de esclerodermia.

Ecografia abdominal e renal: rins com dimensões normais (diâmetro 10cm/diâmetro 11,5cm), com diminuição da diferenciação parênquima-complexo central à direita com certa heterogenicidade do mesmo, discreta dilatação da árvore excretora direita (cerca de 8 mm de diâmetro AP do bacinete).

TAC abdominal: pâncreas, baço, rim e supra-renais sem



**Figura 3 - Angiografia fluoresceínica**

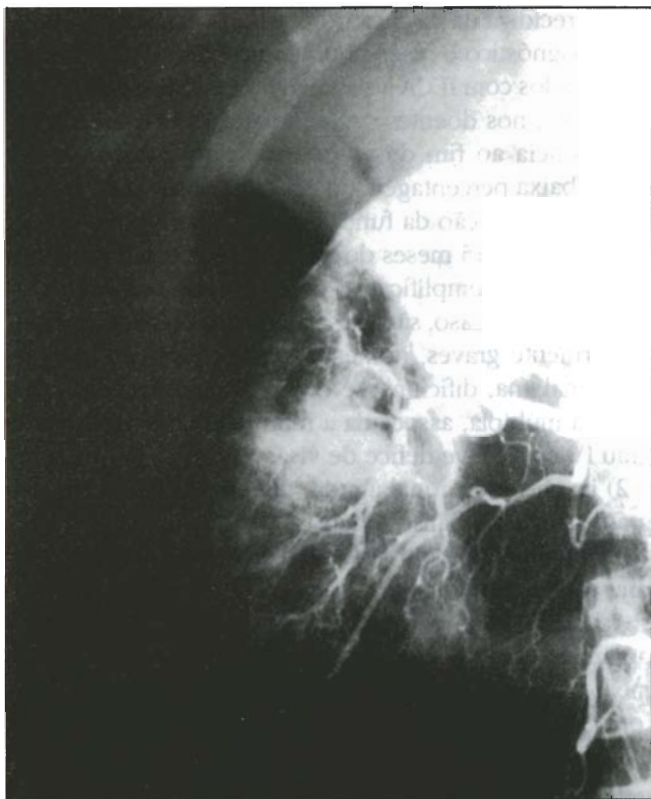


**Figura 4 - Biópsia de pele: atrofia da epiderme, espessamento e hialização dos feixes de colagénio com diminuição do padrão vascular**

alterações morfológicas dignas de registo.

Arteriografia renal selectiva: ausência de estenose das artérias renais; múltiplos fenómenos vasospásticos intrarenais traduzindo isquemia renal (**Fig. 5**).

Biópsia renal: glomérulo isquémico com plissamento global e difuso das paredes glomerulares, determinando uma condensação do novelo capilar; plissamento das



**Figura 5 - Múltiplos fenômenos vasoespásticos traduzindo isquemia renal**

membranas basais tubulares; interstício com média fibrose e escasso infiltrado; vasos com ligeiro a médio espessamento das íntimas arteriais, com proeminência das células endoteliais nos lumens vasculares, sem replicação das elásticas internas ou trombozes. Em conclusão: rim isquêmico grave secundário a esclerodermia, síndrome hemolítico-urémico ou HTA maligna (Figs. 6 e 7).

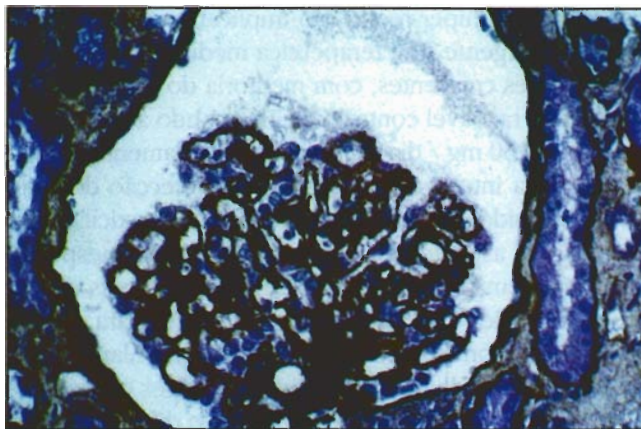
Endoscopia alta: mucosa antral com aspecto marmorado, esôfago, bulbo e duodeno sem alterações.

Biópsia gástrica: gastrite crônica superficial de grau ligeiro.

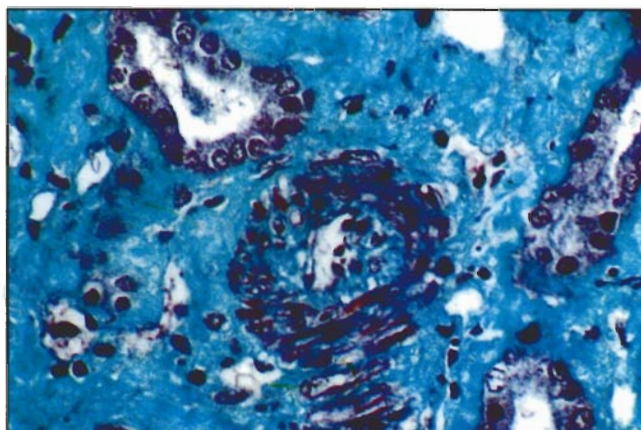
Manometria esofágica: esfíncter esofágico inferior com pressão em repouso de 23,25/3,1 (mmHg/KPa) (N: 37,55 ±17,66/5,0 ± 1,1) com relaxamento completo; corpo do esôfago com aperistálise total, ausência de contrações e contrações simultâneas — em conclusão, aperistálise total do corpo do esôfago.

Foi instituída terapêutica médica com nifedipina (30 - 60 mg / dia), captopril (25 - 150 mg / dia) para controle da hipertensão e, posteriormente, hidróxido de alumínio e terapêutica anti-refluxo com metoclopramida, por queixas dispépticas associadas; fez ainda terapêutica com d-penicilamina (150 mg / dia) numa tentativa de impedir a progressão das lesões pulmonares e cutâneas, assim como um curto período de corticoterapia (metilprednisona) por pericardite intercorrente.

Foi ainda prescrita fluoxetina (20 mg / dia) em consulta de psiquiatria. Ao 15º dia de internamento, por instala-



**Figura 6 - Biópsia renal: glomérulo isquêmico com plissamento global e difuso das paredes glomerulares, determinando uma condensação do novelo capilar**



**Figura 7 - Interstício com média fibrose e escasso infiltrado; vasos com ligeiro a médio espessamento das íntimas arteriais**

ção de quadro clínico e laboratorial de insuficiência renal aguda, iniciou programa de HD.

Actualmente, a doente encontra-se clinicamente estabilizada, sem sinais de insuficiência renal e com a TA normal, apesar de ter suspenso toda a terapêutica.

## Discussão e conclusões

A doente apresentava um quadro clínico típico de esclerodermia, até à data não diagnosticada, com queixas extra-renais (articulares) desde há cerca de nove meses, tendo sido internada com hipertensão arterial maligna, associada a um grave défice de visão, com instalação de insuficiência renal aguda. Foi feito um estudo analítico completo para excluir outras formas secundárias de hipertensão arterial, nomeadamente feocromocitoma, hipertireoidismo, hiperaldosteronismo primário, estenose da artéria renal, etc.

Concluimos tratar-se de uma mulher com ESP, com envolvimento multissistémico, estando descritos 2,7 casos/milhão/ano<sup>2</sup>, que se apresentou numa forma rara — crise renal de esclerodermia (10% casos ESP)<sup>3,4,5,6</sup> — com insuficiência renal aguda oligoanúrica, hipertensão arte-

rial maligna e hiper-reninismo implicando início de hemodiálise urgente. Fez terapêutica médica com nifedipina em doses crescentes, com melhoria do fenómeno de Raynaud e razoável controlo da TA quando associada ao captopril (150 mg / dia). Durante o internamento, observou-se uma intercorrência febril (ITU/infecção do catéter), tendo sido instituída terapêutica com amoxicilina por 15 dias. Os aspectos da histologia renal são inespecíficos, traduzem-se por trombos de fibrina e áreas de necrose fibrinóide na fase aguda, que evolui para um espessamento concêntrico das artérias interlobulares ("onion - skin") semelhantes às lesões vasculares observadas noutros órgãos<sup>4,5,6,7</sup>, fazendo diagnóstico diferencial com síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombocitopénica trombótica, nefrosclerose maligna idiopática (devida a hipertensão acelerada), rejeição de transplante crónico e anticoagulante lúpico. Estes diagnósticos foram também excluídos pelos valores laboratoriais e pelos sinais clínicos da doença, nomeadamente microstomia, esclerodactilia e espessamento da pele.

As opções terapêuticas da EPS associada a insuficiência renal são: IECA, HD crónica e transplante renal, cujos resultados são francamente desencorajadores por se ob-

servar recidiva da doença no rim transplantado<sup>8,9,10,11</sup>.

O prognóstico é reservado, verificando-se que nos casos tratados com IECA a sobrevivência ao fim de 6 meses é de 56%; nos doentes submetidos a HD crónica, a sobrevivência ao fim desse período não ultrapassa 8%. Numa baixa percentagem de doentes, observa-se, no entanto, recuperação da função renal sob terapêutica com IECA após 3 - 15 meses do início da HD, sendo este um caso clínico exemplificativo deste tipo de evolução.

No presente caso, são de salientar alguns aspectos particularmente graves, nomeadamente: 1) hipertensão arterial maligna, dificilmente controlável com terapêutica médica múltipla, associada a retinopatia hipertensiva de grau IV com grave dífice de visão.

2) insuficiência renal aguda, que impôs início de programa de hemodiálise urgente.

3) atingimento multissistémico da doença (retina, pele, rim, esófago, pulmão).

Apesar disso, a evolução clínica foi favorável após programa de hemodiálise (3 meses), sendo a doente actualmente seguida em consulta externa, clinicamente assintomática, com boa função renal e sem qualquer terapêutica.

## Bibliografia

1. Bourgeois P, Aeschlimann A, Bourgeois C. Sclerodermies. Les Maladies Sistemiques 1991;10:425 - 454.
2. Hughes GRV. Scleroderma. Connective Tissue Diseases 1994;6:161 - 181.
3. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. Medicine 1983;62:335 - 343.
4. Donohoe JF. Scleroderma and the Kidney. Kidney Int 1992;41:462 - 467.
5. Steen VD, Medsger TA, Osial TA et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. Am J Med 1984; 76:779 - 783.
6. Gouge SF, Wilder K, Welch P et al. Scleroderma renal crisis prior to scleroderma. Am J Kidney Dis 1989;14:236 - 240.
7. Zwettler U, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E. Scleroderma renal crisis as a presenting feature in the absence of skin involvement. Am J Kidney Dis 1993;22:53 - 59.
8. Stern VD, Constantino JP, Shapiro AP, Medsger TAJR. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis. Relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann Intern Med 1990; 113: 352-356.
9. Lopez JA, Sall SD, D'Angelo WA et al. Reversal of vascular and renal crisis of scleroderma by oral angiotensin converting enzyme blockade. N Engl J Med 1979; 300:1417-1422.
10. Paul M, Bear RA, Sugar L. Renal transplantation in scleroderma. J Rheumatol 1984;11:406 - 410.
11. Woodhall PB, McCoy RC, Gunnels C, Seigler HF. Apparent recurrence of progressive systemic sclerosis in a renal allograft. JAMA 1976;236:1032 - 1036.