



REPORTE DE CASO

ESCLEROSIS SISTÉMICA CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA E HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA EN EL EMBARAZO A PROPÓSITO DE UN CASO

SYSTEMIC SCLEROSIS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AND SEVERE PULMONARY HYPERTENSION IN PREGNANCY

A CASE REPORT

*Jorge Mario Gómez Jiménez, M.D. **, *Édgar Augusto Arenas Marín, M.D. ***, *Laura Patricia Rojas Gutiérrez, M.D. ****

Recibido: septiembre 4/2003 – Revisado: diciembre 12/2003 – Aceptado: marzo 14/2004

RESUMEN

Se presenta el caso de una multípara de 35 años afectada de esclerosis sistémica de corta evolución pero con compromiso grave, quien toleró su quinta gestación acompañada de complicaciones graves, con sobrevida materno-fetal.

Se realizó una revisión textual del tema mediante la base de datos Medline entre los años 1993 y 2002, utilizando las palabras clave esclerosis sistémica (3.156 artículos) y embarazo (61 artículos, 50 en inglés); diez artículos sobre compromiso renal, casi todos corresponden a descripciones de casos. No se encontraron referencias directas al compromiso cardiopulmonar.

Palabras clave: esclerosis sistémica, embarazo, falla renal.

SUMMARY

The case of a 35 years old multiparous woman with short evolution systemic sclerosis but severe

renal and heart damage is presented. She tolerated her 5th pregnancy with severe morbid complications but with maternal and fetal survival.

We present the summary of a literature review using Medline (1993-2002) about systemic sclerosis (3.156 abstracts) and pregnancy (61 abstracts, 50 in English). Ten papers were about renal damage. No references about heart and pulmonary compromise were found.

Key words: systemic sclerosis, pregnancy, renal failure.

INTRODUCCIÓN

La escleroderma, también llamada esclerosis sistémica, es un raro desorden multiorgánico caracterizado por fibrosis del tejido conectivo y esclerosis vascular difusa. Afecta especialmente a las mujeres a partir de la cuarta década de la vida, lo que explica la baja frecuencia en embarazadas. En la forma difusa compromete los sistemas renal, gastrointestinal, cardiopulmonar, y por supuesto la piel y el sistema musculoesquelético.¹

No se conoce la etiología de la enfermedad pero en la patogénesis se involucra el compromiso autoinmune, con disregulación de la producción del colágeno por los fibroblastos y disfunción

* Ginecoobstetra, Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

** Residente I, Departamento de Ginecoobstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

*** Residente III, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

endotelial. Los factores de crecimiento derivados de las plaquetas y de la transformación b se han propuesto como mediadores del excesivo depósito de tejido conectivo a nivel sistémico. Se ha involucrado el papel de los antígenos fetales en el desarrollo de la enfermedad debido a la coincidencia con una rara forma de rechazo crónico de los injertos y a la demostración de microquimerismo fetal (persistencia por años de células y secuencias de ADN y del cromosoma Y fetal en la circulación y los tejidos de madres con escleroderma, 16/48 (33%) en sanas versus 12/20 (60%) en mujeres con escleroderma, $p = 0,046$).²

No hay un tratamiento específico para la enfermedad. Se han utilizado esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, análogos de prostaciclina, penicilamina, ciclofosfamida, relaxina recombinante, metotrexato e imurán sin haber logrado impactar en la progresión de la enfermedad ni en la mortalidad atribuible a sus complicaciones.³

El caso reviste importancia por cuanto a pesar del grave compromiso renal y cardiopulmonar, eventos que en la literatura se han relacionado con muerte materna y fetal atribuible a la enfermedad, cursó con la sobrevivencia de ambos, sin deterioro funcional y con la posibilidad de intervenir en el pronóstico para la madre.

PRESENTACIÓN DEL CASO

El 22 de julio de 2002 ingresó al Servicio de Consulta Externa Adultos del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), Medellín, Colombia, una múltipara (G5P4V4) de 35 años por antecedente de dos años de evolución de edema de miembros superiores e inferiores, fenómeno de Raynaud, artralgias en codos y rodillas y esclerodactilia con cambios esclerodermiformes hiperpigmentarios en cara y cuello.

Previamente había tenido dos ingresos a la Unidad Local de Salud de Itagüí, Colombia, por falla cardíaca. Allí se documentó hipertensión pulmonar (presión pulmonar 45 mm a la ecocar-

diografía) e insuficiencia renal crónica (creatinina sérica 3,24). Mejoró con digoxina, captopril y prazosín. Los anticuerpos antinucleares (ANAS) fueron negativos.

En el HUSVP se confirmaron los diagnósticos descritos y además se demostraron los ANAS positivos (patrón homogéneo 1:320). Anticardiolipinas, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-SM resultaron negativos.

Los gases arteriales, TAC de tórax y espirometría indicaron compromiso pulmonar intersticial leve. Una ecografía renal mostró aumento del patrón ecogénico renal, a favor de nefropatía intersticial crónica y el estudio renal completo, proteinuria de 604 mg y depuración de creatinina de 25 en un volumen urinario de 900 cc en 24 horas.

La biopsia de piel mostró colagenización del corion y ausencia de anexos cutáneos con infiltrados linfocitarios periféricos (compatible con esclerodermia).

Al tratamiento se agregó nifedipina, ácido acetilsalicílico (ASA) (a dosis bajas), enoxaparina (a dosis profilácticas) y omeprazol.

Nueve meses después consulta por amenorrea de siete meses, presión arterial 180/120, pulso 120 por minuto, soplo pansistólica grado III/VI en foco pulmonar, altura uterina 25 cm y fetocardia 150 latidos por minuto. Se ingresó para manejo hospitalario con sulfato de magnesio, alfa-metildopa, nifedipina, ASA y enoxaparina profiláctica. Se complica con edema agudo del pulmón pero mejora rápido con furosemida, metoprolol y oxígeno. La evolución es satisfactoria y de los paraclínicos se resalta: creatinina sérica 2 mg%, BUN 13, proteinuria 1.296 mg/24 horas, diuresis 2.160 cc/24 horas, depuración de creatinina 26,4. Las pruebas de función hepática y de coagulación fueron normales. Al control ecocardiográfico se observó insuficiencia mitral severa y aórtica, tricuspídea y pulmonar leves con hipertensión pulmonar (67 mm), además de una fracción de eyección de 55%. Una ecografía de detalle con Doppler permitió definir bienestar fetal y edad gestacional de 29 semanas.

Por intolerancia al metoprolol se cambió a carvedilol, pero continuó con alfametildopa, ASA, nifedipina y enoxaparina hasta las 37 semanas de gestación cuando se precipitó el parto; dio a luz un varón sano.

Al alta se recomendó la esterilización definitiva con tubectomías vía laparoscópica y se dio cita por hemodinamia cardiovascular para cateterismo.

DISCUSIÓN

La esclerodermia sistémica (esclerosis sistémica) es una enfermedad del tejido conectivo, poco frecuente, caracterizada por rigidez simétrica, engrosamiento e induración de la piel, fenómeno de Raynaud y daño de uno o más órganos internos. El espectro clínico de la esclerodermia sistémica varía desde una forma relativamente leve, con afectación limitada de la piel de la zona acral, hasta una forma difusa rápidamente progresiva.

La esclerodermia sistémica difusa supone el 20-40% de los casos de la esclerosis sistémica. Habitualmente existe afectación cutánea del tronco y extremidades, de inicio brusco, asociada a fenómeno de Raynaud y síntomas constitucionales. La coexistencia de sinovitis es frecuente. Otras características incluyen hipomotilidad esofágica y estenosis, prolapso rectal, vólvulos sigmoides, hiperplasia regenerativa nodular hepática, cirrosis biliar primaria, fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar, enfermedad de Sjögren, trombosis de grandes vasos y falla renal.

La esclerodermia sistémica limitada está incluida dentro de la afección definida como síndrome CREST, el cual deriva de las manifestaciones clínicas: calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias. No todas estas características existen siempre, por lo cual el término más correcto es esclerodermia sistémica limitada.

Esta forma afecta típicamente a mujeres mayores. El fenómeno de Raynaud a menudo precede el inicio del engrosamiento cutáneo, que habitualmente se limita a los dedos. Existe pérdida de pelo

y anhidrosis en las áreas afectadas. A menudo se desarrollan telangiectasias faciales y calcificaciones cutáneas, y hay un aumento de la incidencia de hipertensión pulmonar de inicio tardío.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se pueden presentar cambios de pigmentación tanto en la forma difusa como en la limitada, los cuales pueden tener la forma de áreas parecidas al vitiligo con dilatación perifolicular o con hiperpigmentación difusa marcada en zonas expuestas al Sol con afectación esclerótica. Es poco común encontrar lívedos reticulares o vasculitis ulceradas. Otra característica de la esclerodermia sistémica incluye la escasa asociación con algunos antígenos HLA, particularmente el DR5 y DR1, y algunos casos familiares raros (**gráfica 1**).

HISTOPATOLOGÍA

En las lesiones establecidas la epidermis puede ser normal o con aplanamiento de la red de crestas. A menudo hay incremento de la pigmentación en las células basales y melanófagos en la dermis superficial. El cambio característico es el



Gráfica 1. Piel facial de aspecto tirante, adelgazada y brillante, con áreas de hiperpigmentación y disminución de la apertura bucal.

engrosamiento dérmico producido por haces colágenos gruesos y elongados, que frecuentemente están orientados en forma paralela a la epidermis y los bordes de las fibras colágenas son indistinguibles, dando una apariencia homogénea.

Característicamente esta fibrosis compromete el subcutis y algunos adipocitos son incorporados en la dermis. Existe atrofia de los anexos, principalmente de las glándulas sudoríparas ecrinas. Con la cronicidad hay una reducción progresiva en el número de vasos sanguíneos de la dermis superficial y fibrosis perineural.

Los cambios histopatológicos de la escleroderma sistémica son similares a los descritos en las formas localizadas (morfea), aunque existen algunas diferencias: las alteraciones inflamatorias son (**gráfica 3**) menos marcadas en las lesiones sistémicas y el depósito de colágeno puede ser muy sutil en los estadios iniciales, particularmente en los dedos. Los cambios vasculares pueden ser más acentuados en las formas sistémicas, sobre todo la fibrosis en la íntima de las pequeñas arterias y arteriolas, las cuales pueden mostrar evidencia de trombosis reciente o antigua y fibrosis de la adventicia.

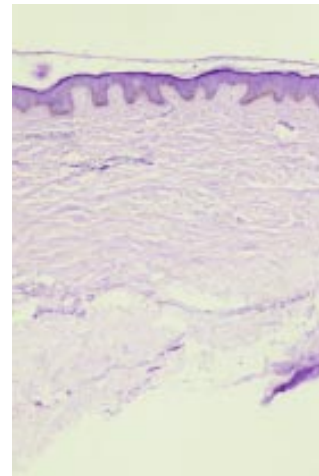
Otros cambios incluyen calcificaciones, incremento de los mastocitos dérmicos en las lesiones iniciales y en la piel sin afectación clínica, y modificaciones de pigmentación que se corresponden con los cambios clínicos (**gráficas 2 y 4**).



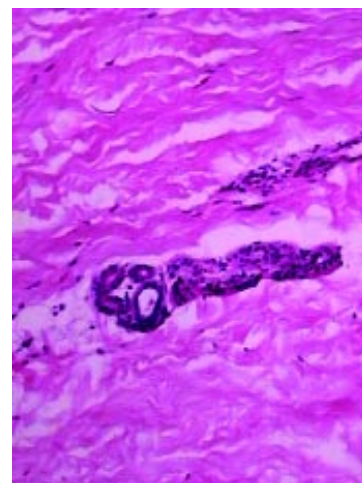
Gráfica 2. Piel de antebrazos con placas atróficas, leve descamación y discreto empastamiento. Hay discreta esclerodactilia.

Al parecer la primer referencia a la enfermedad la hizo Curzio en 1772.⁴ Desde entonces se han publicado muchas descripciones de casos aislados o series de pacientes con la enfermedad durante el embarazo, lo cual no permite sacar conclusiones epidemiológicamente válidas en cuanto al pronóstico y tratamiento.

Reviste importancia la serie del Hospital General de Los Ángeles porque describe 45 pacientes que tuvieron 145 embarazos en trece años; se presentaron 44 (30,4%) abortos (provocados y espontáneos) y cinco (10%) muertes maternas por compromiso renal.⁵



Gráfica 3. Microfotografía: hiperpigmentación de la basal y haces colágenos gruesos en la dermis sin signos inflamatorios. (H.E.4X).



Gráfica 4. Microfotografía: atrofia de conductos ecrinos rodeados de fibrosis. (H.E. 10X).

Dos estudios controlados permiten alguna aproximación al pronóstico de esta asociación: el grupo de Steen⁶ de la Universidad de Georgetown, Washington, DC, presentó en 1989 los resultados de su estudio controlado con una cohorte histórica. Cuarenta y ocho mujeres con escleroderma tuvieron 133 embarazos; 15% aborto espontáneo, 11% parto prematuro, 4% muerte neonatal, 2% muerte materna asociada a falla renal. En resumen, concluye que el 32% de sus casos presentaron un resultado adverso de la gestación frente a 21% en los controles. No incluye análisis estadístico.

En 1999 este mismo grupo⁷ describió en 59 mujeres con esclerosis sistémica 91 embarazos en un periodo de diez años, frente a 48 controles sanas con 158 embarazos. Se presentó asociación con parto prematuro (29% de incidencia en los casos versus 5%), riesgo relativo (RR) 2,69 (intervalo de confianza (IC) 95% 1,9-3,5), y con aborto provocado RR 2 (IC 95% 1,4 -3,9). No se encontró asociación con aborto espontáneo, RR 1,14 (IC 95% 0,7-1,8) con excepción, según ellos, de las pacientes con enfermedad de larga evolución y compromiso difuso, RR 0,91 (IC 95% 0,48-1,71), lo cual es cuestionable en su interpretación.

Dos estudios sugieren que el embarazo exitoso puede tener un efecto protector en la mujer con escleroderma: la incidencia de aborto espontáneo e infertilidad se encontraron incrementadas en mujeres que luego desarrollaron la enfermedad, RR 2,1 (IC 95% 1-4,3) y 3 (IC 95% 0,8-11,1) respectivamente.⁸ Además, Artlett⁹ encontró asociación entre la condición de nuliparidad y el riesgo de muerte materna en 33 mujeres con escleroderma (siete muertes frente a tres de 78 multíparas, $p = 0,0058$), razón de la disparidad 7,6 (no incluyen el intervalo de confianza).

La serie de Johnson,¹⁰ con 36 casos en 23 años sin compromiso renal, cursó con enfermedad estable en catorce (39%) pacientes. Ocho (22%) se agravaron levemente, y catorce (38%) moderadamente, desde el punto de vista musculocutáneo.

Karlen¹¹ describe un caso asociado a insuficiencia renal crónica y que desarrolló preeclampsia. Se presentó muerte materna por falla renal aguda después de una cesárea en la que sobrevivió el bebé.

Fear,¹² en un caso similar al anterior, describe las muertes materna y fetal en relación con hemorragia intracraneana en la gestante después de eclampsia.

Soods¹³ presenta un caso con muertes materna y fetal a las 27 semanas de gestación por preeclampsia severa, falla renal y edema agudo del pulmón.

Dángelo¹⁴ describe la anestesia para la terminación de la gestación en una paciente con preeclampsia severa y trombocitopenia (50.000 plaquetas); recomienda la anestesia regional pero insiste en que debe tenerse lista la opción de intubación orotraqueal bajo visión directa con fibroscopio y a un cirujano para la eventualidad de una traqueostomía, debido al mayor riesgo que tienen las pacientes con escleroderma de presentar una vía aérea difícil y de broncoaspiración por reflujo gastroesofágico.

El presente caso ilustra cómo el manejo transdisciplinario garantizó el curso favorable de la asociación entre la gestación y la esclerosis sistémica, a pesar del severo compromiso renal y cardiopulmonar. Acorde con la revisión de la literatura, se puede deducir que es la preeclampsia la que constituye una amenaza grave a la salud materno-fetal. La mortalidad materna se ha presentado en relación con esta asociación, ya que empeora el estado renal y cardiopulmonar de las pacientes y hace difícil, a veces infructuoso, el manejo que se les ofrece.

Nuestra paciente mejoró de una emergencia hipertensiva complicada a las 30 semanas de gestación, que podría haber precipitado la terminación de la gestación si se hubiese interpretado radicalmente como una preeclampsia severa, dadas las cifras tensionales tan altas y la proteinuria; pero la ausencia de signos y síntomas premonitorios de convulsión, la evidencia de función hepática

normal con ausencia de signos de anemia microangiopática con hemólisis y la mejoría y estabilización rápidas (la función renal mejoró sensiblemente), permitieron un manejo expectante hasta el término, con excelente resultado obstétrico.

Es importante resaltar que, contrario a lo recomendado por el grupo de Steen, en relación con la ineludible utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para el manejo antihipertensivo de las pacientes gestantes con escleroderma y compromiso renal, nosotros no los utilizamos por sus efectos adversos en el feto y toda vez que contamos con fármacos con menos efectos deletéreos para este.^{6,7}

REFERENCIAS

1. Seibold J, Korn J, Simms R, Clements P, Moreland R, Mayes M, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized double-blind placebo controlled trial. *Ann Int Med* 2000;132:871-9.
2. Evans PC, Lambert N, Maloney S, Furst DE, Moore JM, Nelson JC, et al. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 1999;93:2033-7.
3. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120(3):199-206.
4. Curzio C. Dissertations anatomique et pratique sur une maladie de la 'peu d'úne espece fort rare et fort singuliere. 1752;23.
5. Slate WG, Graham AR. Scleroderma and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;101:335-41.
6. Steen VD, Conte C, Day N, Ramsey-Goldman R, Medsger TA Jr. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:151-7.
7. Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 1999;94:15-20.
8. Silman AJ, Black C. Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:441-4.
9. Artlett CM, Rasheed M, Russo-Stieglitz KE, Sawaya HH, Jiménez SA. Influence of prior pregnancy on disease course and cause of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:346-50.
10. Johnson TR, Banner EA, Winkelmann RK. Scleroderma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964;23:467-9.
11. Karlen JR, Cook WA. Renal scleroderma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;44:349-54.
12. Fear RE. Eclampsia superimposed on renal sclerosis: a rare cause of maternal and fetal mortality. *Obstet Gynecol* 1968;31:69-74.
13. Sood SV, Kholer HG. Maternal death from systemic sclerosis: report of a case of renal scleroderma masquerading as pre-eclamptic toxemia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970;77:1109-12.
14. D'angelo R, Miller R. Pregnancy complicated by severe preeclampsia and thrombocytopenia in a patient with scleroderma. *Anesth Analg* 1997;85:839-41.