Daño renal agudo e hipertensión arterial maligna

Guillermo Pereda Bengoa¹, Fernando Gil Catalinas¹, María Victoria Muruzábal Sitges², Hermann Hernández Vargas², Esther Nájera Galarreta¹, Aránzazu Pardo Ruiz¹, Karla Jackeline López Espinosa¹, Emma Huarte Loza¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Pedro. Logroño

²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario San Pedro. Logroño

NefroPlus 2024;16(1):81-84

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN

La microangiopatía trombótica (MAT) constituye una lesión histológica desencadenada por disfunción y/o lesión endotelial observada en un amplio espectro de enfermedades. Habitualmente se presenta en forma de anemia hemolítica microangiopática (AHMA) con esquistocitos en extensión de sangre periférica, trombopenia y afectación de órganos diana, entre los cuales el riñón frecuentemente es el más afectado. En la práctica clínica también podemos encontrar formas de MAT limitadas exclusivamente al riñón, sin expresión a nivel sistémico (AHMA y trombopenia), lo que puede plantear un desafío diagnóstico y a menudo retrasar el inicio de un tratamiento específico¹. Aunque todas comparten manifestaciones clínicas y un mismo sustrato anatomopatológico, obedecen a entidades con distintas etiologías y fisiopatología^{2,3}. La expresión a nivel histológico es común y se caracteriza por la presencia de daño del endotelio vascular y afectación de arteriolas y capilares con engrosamiento e inflamación subendotelial, desprendimiento de las células endoteliales y obstrucción de los pequeños vasos afectados por trombos plaquetarios³. Tradicionalmente se han clasificado en MAT primarias (púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico) y secundarias a multitud de procesos (embarazo, fármacos, trasplante, rechazo humoral, enfermedades sistémicas, glomerulonefritis, etc.). Actualmente se han propuesto nuevas clasificaciones que reflejan una mayor comprensión de los mecanismos de la enfermedad, incluido el impacto de los antecedentes genéticos y los desencadenantes etiológicos¹. En periodos iniciales puede resultar difícil establecer un diagnóstico etiológico y, dado que el manejo difiere sustancialmente dependiendo de la causa que lo origine, es importante disponer de algunas claves que nos permitan establecer un diagnóstico diferencial de forma precoz.

Correspondencia: Guillermo Pereda Bengoa

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario San Pedro.
C. Piqueras, 98. 26006 Logroño.
gpereda@riojasalud.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

La alteración de la vía del complemento es una causa importante de MAT descrita fundamentalmente en relación con el síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) primario⁴. Sin embargo, la evidencia reciente apoya el papel de la activación del complemento en grupos etiológicos específicos, conocidos como SHUa secundario y, particularmente, en el caso de pacientes que presentan emergencia hipertensiva coexistente, embarazo y trasplante renal, lo que ha cambiado el paradigma de la enfermedad⁴⁻⁶.

Presentamos el caso de un paciente varón de 53 años que se presentó con un cuadro de MAT y afectación renal importante en el seno de una crisis renal esclerodérmica. Por las características clínicas y los hallazgos de laboratorio supuso un reto tanto diagnóstico como terapéutico. Se realiza una revisión de todos los aspectos mencionados, incluyendo la evidencia científica disponible acerca del papel de la activación del complemento en la fisiopatología de las MAT secundarias y la eficacia de las terapias que bloquean la actividad del sistema del complemento.

CASO CLÍNICO

Varón de 53 años, natural de Eslovaquia (barrera idiomática importante) y camionero de viajes internacionales como profesión. Fumador de larga evolución, sin antecedentes conocidos. No toma medicación habitual. En nuestro sistema informático figura una asistencia a urgencias en 2020 por edemas, entonces con función renal y cifras de presión arterial normales. Como antecedente familiar destaca una tía paterna con hipertensión arterial y enfermedad renal crónica en hemodiálisis, aunque desconocemos la causa, con un primer trasplante fallido y actualmente con un segundo trasplante funcionante.

Acude a Urgencias por cuadro de 10 días de evolución de ortopnea y disnea de moderados esfuerzos. A su llegada afebril, con una presión arterial de 214/122 mmHg, con auscultación cardiopulmonar normal y edemas distales en extremidades inferiores. Inicialmente fue tratado con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y diurético intravenoso, y se consiguió una mejora de las cifras tensionales. Se realizó un electrocardiograma que mostraba datos compatibles con hipertrofia del ventrículo izquierdo y una radiografía de tórax con un

índice cardiotorácico ligeramente aumentado. En la analítica de urgencias presentaba deterioro de la función renal (creatinina [Cr]: 4,47 mg/dl) respecto a 2020 (1,04 mg/dl). Se solicitó una ecografía abdominal aunque no se describieron alteraciones. En el hemograma destacaba anemia (hemoglobina: 8,8 g/dl), lactato deshidrogenasa (LDH) elevada (633 U/l) y trombopenia (90.000/ μ l), con bilirrubina normal. No refería consumo de tóxicos ni ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Tampoco presentaba hematuria, lesiones dérmicas, ni otra manifestación clínica de interés. Finalmente ingresó en Nefrología.

En planta se iniciaron hipotensores orales y se consiguió una rápida normalización de las cifras tensionales. También se realizó un fondo de ojo con diagnóstico de retinopatía hipertensiva de grado IV bilateral. En el momento del ingreso se confirmó el deterioro de la función renal (Cr: 4,9 mg/dl), anemia con datos de hemólisis intravascular (hemoglobina [Hb]: 9 g/dl; LDH: 498 U/l, y haptoglobina indetectable), trombopenia (95.000/ μ l) y esquistocitos en sangre periférica (15/1.000), con prueba de Coombs directa e indirecta negativas en ambos casos. El sedimento de orina fue normal y en orina de 24 h se encontró proteinuria de 420 mg.

Con los hallazgos descritos, compatibles con microangiopatía trombótica, solicitamos diferentes pruebas para identificar la etiología (tabla 1).

También solicitamos estudios para descartar causas de hipertensión arterial (HTA) secundaria: renina, aldosterona, cortisol, así como metanefrinas en orina, todos en rangos normales. Además, se realizó un eco-Doppler renal que no mostró alteraciones.

Pese al rápido control tensional, persistió el empeoramiento de la función renal hasta alcanzar cifras de creatinina de 8,88 mg/dl, así que se decidió realizar una biopsia renal. La muestra presentaba 10 glomérulos, algunos incompletos y 3 completamente esclerosados. Los glomérulos presentaban cambios isquémicos inespecíficos, sin fenómenos de mesangiolisis, trombos intracapilares ni necrosis fibrinoide de ninguna estructura glomerular o arteriolar. Se evidenció fibrosis intersticial difusa, con ligera atrofia tubular y una arteriola de mediano calibre con engrosamiento intimal, que ocluía parcialmente la luz por proliferación de células fusiformes con disposición en capas de cebolla. La inmunofluorescencia (inmunoglobulina G, A y M, albúmina, fibrinógeno, kappa, lambda, C1q y C3) fue negativa.

También se solicitó un estudio genético en busca de mutaciones causantes de SHUa. Unas semanas después se recibió el informe, aunque no se identificaron variantes descritas como patogénicas en los genes estudiados.

Debido a la evolución tan agresiva del proceso, los datos analíticos de microangiopatía, así como la presencia de anticuerpos frente a factor H, junto con los antecedentes familiares referidos, se decidió iniciar tratamiento con eculizumab. En principio se planteó dosis de 900 mg/semanal durante 4 semanas para continuar posteriormente con 1.200 mg/2 semanas según evolución clínica. Se asoció profilaxis antibiótica para microorganismos encapsulados.

Tabla 1. Pruebas solicitadas para identificar la etiología

Actividad de la ADAMTS13: 78%
Coprocultivo/PCR de enterobacterias toxigénicas: negativo
C3: 83 mg/dl (88-200), C4: normal
Factores del complemento: FI, FH, B, C5, CH50, C2, C1q normales
Índice de anticuerpos anti-FH: 2,29 (0-1)
Proteinograma normal
Cribado de ENA (incluye Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, Jo1 y centrómetro): negativo
Cribado de ANA (IFI): 1/160, anti-ADN negativos
ANCA y anti-MBG negativos. Inmunocomplejos circulantes: 4,4 (0-4)
Inmunoglobulinas normales
Factor reumatoide normal
Antifosfolípido negativo
Vitamina B ₁₂ normal
Drogas de abuso negativas
Serologías: VHB, VHC, VIH y sífilis negativas
Ecocardiograma transtorácico con HVI moderada. FE conservada

ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos; ENA: antígeno nuclear extraíble; FE: fracción de eyección; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tras varias semanas de ingreso y encontrándose asintomático, el paciente refirió manifestaciones clínicas de rigidez matutina en manos y discreto dolor articular, aunque sin datos evidentes de artritis. Por el cuadro de microangiopatía y afectación renal, y a pesar de la autoinmunidad inicialmente poco expresiva (ENA negativo, ANA positivo débil), se solicitó inmunotransferencia específica de esclerodermia y se detectó la presencia de anticuerpos anti-ARN polimerasa III. Se solicitó valoración por Reumatología, quienes confirmaron el cuadro de esclerodermia sistémica mediante la realización de una capilaroscopia.

El paciente nos indicó su deseo de viajar inmediatamente a su país, por lo que tras completar 4 dosis iniciales de eculizumab y a pesar de no haber recuperado la función renal, se le dio el alta, pero con la clara indicación de ponerse en contacto con un servicio de Nefrología, así como de Reumatología, en su ciudad de destino para optimizar sus cuidados. Posteriormente hemos tenido la oportunidad de ponernos en contacto con su nefrólogo de

referencia en su país. Continuaron la terapia con eculizumab, a dosis de 1.200 mg cada 2 semanas y el paciente ha mostrado una lenta, pero favorable evolución clínico-analítica hasta alcanzar valores de creatinina en torno a 5 mg/dl a los pocos meses del alta de nuestro hospital. Lamentablemente hemos perdido el seguimiento dado que el paciente ya no reside en su ciudad natal.

DISCUSIÓN

La crisis renal esclerodérmica (CRE) constituye una complicación infrecuente de la esclerodermia sistémica caracterizada por la tríada de hipertensión arterial, fracaso renal y microangiopatía trombótica. Se ha descrito una forma de CRE normotensiva que paradójicamente implica un peor pronóstico renal, así como un aumento de la mortalidad. Dicha entidad, debido a su complejidad diagnóstica, debe diferenciarse de otras causas de microangiopatía trombótica⁷. La patogenia de la enfermedad aún no es bien conocida, aunque parece que está en relación con una lesión inicial en el endotelio de los vasos interlobulares, las arterias arciformes y los capilares glomerulares, lo que en última instancia produce un engrosamiento y proliferación de la capa íntima con una disposición característica en «capas de cebolla». Además, se produce una disminución de sustancias vasodilatadoras y mediadores antiagregantes, lo que implica un aumento en la agregación plaquetaria y la formación de microtrombos. Simultáneamente se produce un aumento de mediadores de vasoconstricción y proteínas del factor VIII, lo que genera una disminución en la perfusión renal⁸. Todo ello conduce al desarrollo de fenómenos isquémicos y a la liberación de renina y angiotensina II por parte del aparato yuxtglomerular; de ahí que el manejo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina suponga un papel clave en el manejo de la CRE.

Existen autoanticuerpos específicos de la esclerodermia que al parecer están involucrados en la lesión endotelial inicial. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en el 90% de los pacientes, en particular los anticuerpos anti-SCL7, anti-ARN polimerasa y anti-RNP⁹. Se ha demostrado una relación directa entre la presencia de anticuerpos anti-ARN polimerasa III y un mayor riesgo de desarrollar una CRE¹⁰. Además, se consideran factores predictivos de padecer CRE los siguientes: forma difusa, rápida progresión de afectación cutánea, evolución inferior a 4 años, anemia de reciente aparición, derrame pericárdico o insuficiencia cardíaca congestiva y la toma de altas dosis de corticoides¹¹.

A pesar de que la introducción de los IECA ha mejorado el manejo de esta enfermedad, un alto porcentaje de los casos (hasta el 50%) continúa presentando un mal pronóstico renal, progresando a enfermedad renal terminal con necesidad de terapia de reemplazo renal de forma temporal o definitiva¹². Varios estudios han demostrado que los valores de creatinina al inicio de la terapia con IECA se relacionan directamente con el pronóstico a nivel renal, estableciéndose que mayores niveles de creatinina implican peores resultados, a pesar del control de la presión arterial mediante el bloqueo del eje renina-angiotensina^{13,14}. Se ha descrito en algunos casos mejora de la función renal al cabo de varios meses, por lo que el trasplante renal no se considera una opción hasta pasado al menos 1 año tras la crisis. Exceptuando la introducción de los

IECA, en los últimos años ningún tratamiento ha demostrado eficacia suficiente en el tratamiento de la CRE^{7,8}. En algunos casos comunicados se han utilizado terapias que bloquean la actividad del sistema del complemento (eculizumab) con resultados prometedores, fundamentalmente a expensas de la resolución del fenómeno microangiopático, aunque con resultados dispares en cuanto a la evolución de la función renal, lo que sugiere un papel del sistema del complemento en la fisiopatología en probable relación con el daño endotelial producido en la enfermedad^{15,16}.

CONCLUSIONES

Presentamos un caso complejo y de evolución agresiva, con datos analíticos compatibles con MAT en el contexto de una CRE. La elevación de la creatinina persistió durante varios días a pesar del rápido control de la presión arterial. La ausencia de un diagnóstico previo de esclerodermia y de manifestaciones típicas de la enfermedad, junto con la autoinmunidad inicialmente poco expresiva (cribado de ENA negativo, cribado de ANA positivo débil) dificultó aún más el diagnóstico. Por las características clínicas de microangiopatía se descartó rápidamente la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) mediante la medición de la actividad de ADAMTS13, que fue del 78%. Se descartó la presencia de un SHU típico y se exploró la posibilidad de una alteración de la vía del complemento a través de la cuantificación de proteínas y factores reguladores, así como un estudio de los genes implicados en el desarrollo de esta patología. En el estudio de factores del complemento se detectó la presencia de anticuerpos anti-factor H medidos por ELISA (índice: 2,29), con factor H en suero de 54 mg/dl, factor I de 3,8 mg/dl, factor B de 30,4 mg/dl y C5 de 18,7 mg/dl, todos en rangos normales. El estudio genético se realizó mediante NGS (secuenciación masiva), analizando los exones y zonas intrónicas flanqueantes de los genes: ADAMTS13, C3, CD46, CFB, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, CFP, DGKE, THBD, haplotipo rs2796268, rs2796267, rs1962149, rs859705, rs7144, rs3753394, aunque no se encontraron variantes descritas como patogénicas en los genes estudiados. La biopsia renal mostró datos inespecíficos compatibles con hipertensión acelerada, con imágenes de isquemia glomerular y proliferación intimal en capas de cebolla, pero sin evidencia de microtrombos ni depósito de complemento en la inmunofluorescencia. Ante la evolución agresiva del proceso, revisando la bibliografía disponible decidimos administrar eculizumab, lo que consiguió la normalización de la cifra de plaquetas, aunque no se produjo una mejora significativa en la función renal. Varios meses tras el alta, se evidenció una lenta, pero progresiva mejoría a nivel renal, que persistía aún en situación de enfermedad renal avanzada.

Dado que la histología habitualmente no permite identificar la etiología, es importante que el patólogo proporcione un diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes con hipertensión grave en los que atribuir cambios a la hipertensión por sí sólo puede llevar a no identificar otras causas específicas, como la disfunción del complemento¹⁷. En el presente caso, el diagnóstico de MAT se realizó tras los hallazgos analíticos, por lo que de manera urgente se inició un amplio proceso de diagnóstico diferencial para identificar la etiología. La biopsia renal se realizó días después tras no evidenciar mejoría en la función renal a pesar de

la optimización del tratamiento y la situación clínica del paciente. La histología no fue específica de MAT, dado que no se evidenció la presencia de trombos, mesangiólisis, ni necrosis fibrinoide de ninguna estructura. En cambio, se encontraron lesiones arteriolas consistentes en engrosamiento intimal con disposición en capas de cebolla. Los trombos glomerulares o arteriolas son patognomónicos, pero pueden pasarse por alto en un muestreo limitado. Teniendo en cuenta que no existen cambios histológicos patognomónicos respecto a las múltiples causas, no es necesaria una confirmación histológica para su diagnóstico, aunque es útil en casos de presentación clínica atípica y para establecer el pronóstico. Los trombos glomerulares se han descrito más frecuentemente en la MAT asociada a alteraciones en el complemento y los cambios arteriolas suelen ser más prominentes en la CRE y la MAT relacionada con la HTA¹.

La MAT en el seno de una CRE característicamente se resuelve al controlar la presión arterial, dado que la gran mayoría de publicaciones señalan que, al limitarla a valores normales, el fenómeno microangiopático debe desaparecer¹⁶. Sin embargo, cuando ésta persiste, debemos iniciar procesos diagnósticos encaminados a diferenciar la MAT debida a la CRE de otras causas de MAT, como

lo es el SHUa. La vía del complemento ha sido implicada en la patogenia de ambas entidades. En algunos casos, como en los pacientes que presenten cierta susceptibilidad, ya sea genética (portadores de variantes de riesgo en determinados genes de la vía del complemento) o adquirida (presencia de anticuerpos frente a proteínas reguladoras del complemento), la lesión endotelial producida en la CRE puede desencadenar una activación anormal de la vía del complemento y producir un cuadro clínico compatible con MAT; hablaríamos en este supuesto de un SHUa secundario o asociado a CRE^{5,6}. Varios estudios han demostrado que los niveles de algunos componentes del complemento se encuentran alterados en pacientes con CRE, por lo que los inhibidores del complemento se presentan como terapias prometedoras en el tratamiento de la enfermedad en determinados contextos clínico-analíticos al reducir la inflamación y el daño tisular asociado^{15,16}. A pesar de todo, aún se necesita más experiencia clínica y ensayos dirigidos para responder a esta cuestión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés relacionado con el contenido de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2023;81:591-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.014. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36509342.
- Gómez-Laguna J, de Arriba G, González-Casas ML, Guerrero JE. Diagnóstico y tratamiento de la microangiopatía trombótica: revisión de la literatura. *Med Clin (Barc).* 2015;144:167-74. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.013.
- Barbour T, Johnson S, Cohn S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2673-85. doi: 10.1093/ndt/gfs279. PMID: 22802583; PMCID: PMC3398067.
- Timmermans S, van Paassen P. The syndromes of thrombotic microangiopathy: A critical appraisal on complement dysregulation. *J Clin Med.* 2021;10:3034. doi: 10.3390/jcm10143034.
- Roman E, Mendizabal S, Jarque I, de la Rubia J, Sempere A, Morales E, et al. Secondary thrombotic microangiopathy and eculizumab: A reasonable therapeutic option. *Nefrologia.* 2017;37:137-43. doi: 10.1016/j.nefro.2017.01.006.
- Cavero T, Praga Terente M. Síndrome Hemolítico Urémico. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindrome-hemolitico-uremico-628>.
- Verde Moreno E, Torres Aguilera E, Macías Carmona N. Enfermedades Sistémicas y Riñón. Vasculitis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/186>.
- Roda-Safont A, Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plà V, Segarra-Medrano A, Vilardell-Tarrés M. Clinical features and prognosis of patients with scleroderma renal crisis. *Med Clin (Barc).* 2011;137:431-4.
- Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:35-42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005.
- Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM Int J Med.* 2007;100:485-94.
- Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:687-94.
- Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(Suppl 3):iii32-5. doi: 10.1093/rheumatology/ken483.
- Whitman HH 3rd, Case DB, Laragh JH, Christian CL, Botstein G, Maricq H, et al. Variable response to oral angiotensin-converting-enzyme blockade in hypertensive scleroderma patients. *Arthritis Rheum.* 1982;25:241-8. doi: 10.1002/art.1780250301. PMID: 6279117.
- Waeber B, Schaller MD, Wauters JP, Brunner HR. Deterioration of renal function in hypertensive patients with scleroderma despite blood pressure normalization with captopril. *Klin Wochenschr.* 1984;62:728-30. doi: 10.1007/BF01725706. PMID: 6387262.
- Devresse A, Aydin S, Le Quintrec M, Demoulin N, Stordeur P, Lambert C, et al. Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4459. doi: 10.1097/MD.0000000000004459. PMID: 27472742; PMCID: PMC5265879.
- Miranda Bucheli A, Mora Alfonso S, Saldarriaga Rivera LM. Eculizumab como opción terapéutica en paciente con crisis renal esclerodérmica asociada a síndrome hemolítico urémico. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2020;27:205-9. <https://doi.org/10.1016/j.rcru.2019.08.002>.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al.; & Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91:539-51. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>.