

# Esclerosis sistémica con compromiso renal como presentación paraneoplásica

Dres Jorge Alejandro Brigante,<sup>1</sup> Estefanía Prinic,<sup>2</sup> Alejandra Ermida,<sup>3</sup> Pablo Marchetti,<sup>4</sup> Manuel Klein<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Jefe de residentes del servicio de Clínica Médica, Sanatorio Güemes.

<sup>2</sup> Residente de 4° año del servicio de Clínica Médica, Sanatorio Güemes.

<sup>3</sup> Médica de planta del servicio de Clínica Médica, Sanatorio Güemes.

<sup>4</sup> Coordinador de área del servicio de Clínica Médica, Sanatorio Güemes.

<sup>5</sup> Jefe de Servicio del servicio de Clínica Médica, Sanatorio Güemes.

SANATORIO GÜEMES - SERVICIO DE CLÍNICA MÉDICA

Área temática 1: Reumatología, Área temática 2: Oncología

## Resumen

**Introducción.** La esclerosis sistémica (ES) se manifiesta en forma localizada o sistémica. Se caracteriza por daño vascular, infiltrados mononucleares y fibrosis de tejido conectivo. Su presentación habitual es de forma progresiva, en la quinta década, con manifestaciones sistémicas tardías, como la crisis renal esclerodérmica (CRE). **Caso clínico.** Mujer de 47 años. Se presenta con diagnóstico de ES. Inició tratamiento con Metrotexate, Hidroxicloroquina y Prednisona en dosis creciente por escasa respuesta. Se internó por disnea e hipertensión. El examen físico presentaba hipertensión, edemas, microstomía, fricción tendinosa palmar en mano izquierda, esclerosis cutánea, esclerodactilia, tumor en mama derecha. Evolucionó con hipertensión persistente, insuficiencia renal y bicitopenia. Se realizó biopsia de nódulo mamario que evidenció carcinoma ductal infiltrante, y biopsia renal que informó microangiopatía trombótica. Se decide suspender corticoterapia e inicia enalapril. Evolucionó con tensión arterial controlada, mejoría de la anemia, recuento plaquetario normal. **Discusión.** Se presenta un caso de ES rápidamente progresiva con desarrollo de CRE al mes del diagnóstico y agravamiento de los síntomas ante el tratamiento clásico. Esta presentación orienta a replantear el diagnóstico y su posible asociación con otras patologías como el caso de una entidad ya descrita en la literatura como "síndrome Esclerodermia-like" asociado a neoplasia maligna, que se acompaña de CRE en porcentaje variable. Ante la forma de presentación, factores acompañantes y tiempo de evolución del cuadro, se sospechó la asociación de ES con neoplasia mamaria. La detección temprana con un tratamiento oncológico

oportuno previene la crisis renal, lo que disminuye notablemente la morbilidad y mortalidad.

**Palabras claves.** Esclerosis sistémica, esclerodermia, crisis renal esclerodérmica, insuficiencia renal aguda, síndrome paraneoplásico.

## Systemic sclerosis with renal involvement, as paraneoplastic presentation

### Summary

**Introduction.** systemic sclerosis (SSc) is manifested in localized or systemic way. It's characterized by vascular damage, mononuclear infiltrates and connective tissue fibrosis. Its usual presentation is progressive, in the fifth decade, with late systemic manifestations such as scleroderma renal crisis (SRC). **Case presentation.** A 47 year old woman. She comes with a diagnosis of SSc. She began methotrexate, hydroxychloroquine and prednisone treatment in increasing doses because of poor response. The patient was hospitalized for dyspnea and hypertension. Physical examination, she had hypertension, edema, microstomia, palmar tendon friction in left hand, cutaneous sclerosis, sclerodactyly, tumor in right breast. She evolved with persistent hypertension, renal failure and bicytopenia. It was performed a breast nodule biopsy that evidenced infiltrating ductal carcinoma, and renal biopsy reporting thrombotic microangiopathy. It was decided to discontinue steroids and start enalapril. She responded to the treatment with controlled blood pressure, anemia improvement, and normal platelet count. **Discussion.** A case of SSc rapidly progressive with SRC development and worsening of symptoms in light of classical treatment is presented. This presentation seeks to reframe the diagnosis and its possible association with other pathologies such as the case of an entity as described in the literature as scleroderma syndrome associated with malignancy, which is accompanied by SRC in variable percentages.

**Correspondencia.** Dr Jorge Alejandro Brigante  
E-mail: alebrigante672@gmail.com

*According to its presentation, accompanying factors and the condition's evolution time, the association of SSc with mammary neoplasia was suspected. Early detection with prompt oncological treatment prevents renal crisis which significantly reduces morbidity and mortality.*

**Key words.** Scleroderma, systemic, scleroderma renal crisis, acute renal failure, paraneoplastic syndrome.

## Hematoma intramural

Un hematoma intramural (HI)

## Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad de etiología desconocida que se manifiesta en forma localizada o sistémica. Se caracteriza por daño vascular, infiltrados mononucleares y fibrosis de tejido conectivo.<sup>1</sup> Es más frecuente en mujeres entre 30 y 50 años, con pico de incidencia en la quinta década.<sup>2</sup> Su presentación habitual es la forma progresiva con manifestaciones sistémicas tardías, como la crisis renal esclerodérmica (CRE), entre otras. La CRE es más frecuente ante el incremento brusco de la dosis de corticoides, anemia o depleción de volumen. Duncan y col. fue el primero que sugirió una asociación entre ES y cáncer en 1979.<sup>3</sup> Cuando se asocia a una neoplasia, la ES se manifiesta en edades más avanzadas que la idiopática y de forma asimétrica, su evolución es más rápida con manifestaciones sistémicas a menos de un año de su diagnóstico.<sup>4-8</sup> Se pueden hallar más frecuentemente complicaciones graves de difícil tratamiento y mal pronóstico como la Crisis renal Hipertensiva y la fibrosis pulmonar.<sup>5,8</sup> Con el propósito de enfatizar la necesidad de sospechar ES como manifestación paraneoplásica, se presenta un caso de ES rápidamente progresiva en una paciente que desarrolla CRE al mes del diagnóstico, lo que llevó a profundizar estudios y al diagnóstico de cáncer de mama.

## Caso clínico

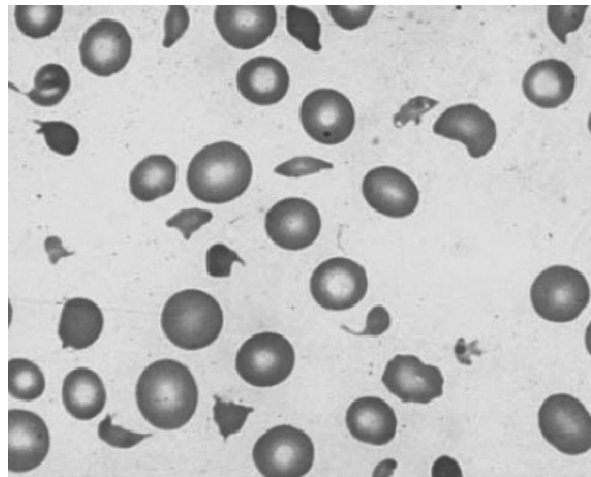
Mujer de 47 años sin antecedentes de importancia, quien un mes previo a la internación, comenzó con artralgias en manos y pies. Consultó en forma ambulatoria, se objetivó esclerodactilia y microstomía y se le diagnosticó ES. Inició tratamiento con Metotrexate, Hidroxicloroquina y Prednisona 8 mg/día por vía oral dos semanas antes de la internación. Evolucionó sin mejoría por lo que a los siete días se aumentó la dosis de Prednisona a 16 mg/día. Se internó por deterioro del estado general, astenia, vómitos, disnea clase funcional IV e hipertensión. Al Examen físico, presentaba presión arterial 160/100 mm Hg, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto, temperatura axilar de 37,7° C, ruidos cardíacos normales, sin ingurgitación yugular, edemas 2/6

en miembros inferiores, microstomía, fricción tendinosa palmar en mano izquierda, esclerosis a predominio de extremidades, esclerodactilia a predominio izquierdo, tumor de 25 por 20 mm multilobulado en mama derecha indoloro, duro pétreo y conglomerado adenomegálico en axila derecha y en hueso supraclavicular derecho.

El laboratorio de ingreso incluyó hematocrito de 27%, hemoglobina de 9,3 g/dl, plaquetas 39.000 por mm<sup>3</sup>, creatininemia de 3,2 mg/dl, urea de 142 mg/dl, pH 7,43, bicarbonato 19,4 mEq/l, PO<sub>2</sub> de 77 mmHg, FAN positivo 1/160, patrón moteado. Látex AR, Anti-DNA, Anti-Sm, anticardiolipina, inhibidor lúpico, Anti-Ro, Anti-LA, Anti-RNP, Anti-scl70, Anti-centrómero y ANCA negativos. Esquistocitos en sangre periférica (Figura 1).

Se realizó una Ecografía renal que se informó dentro de parámetros normales. Una tomografía Computada de tórax mostró escaso líquido a nivel pericárdico, leve derrame pleural bilateral, adenopatías axilares derechas. Imagen hiperdensa lobulada en mama derecha (Figura 2).

**Figura 1.** Esquistocitos en frotis de sangre periférica.



**Figura 2.** Tomografía axial computada, ventana mediastinal. Imagen hiperdensa multilobulada en CSE de topografía mamaria derecha.

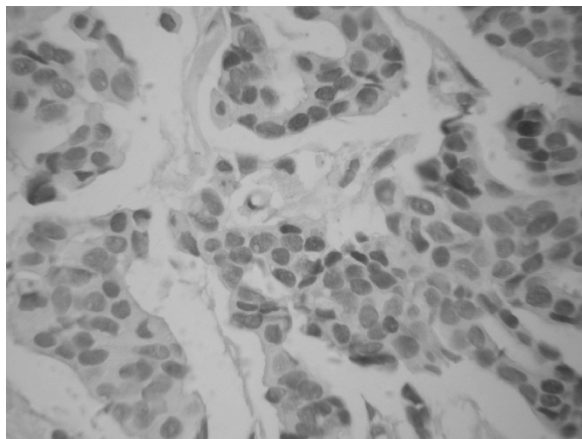


Evolucionó con hipertensión arterial persistente, proteinuria de 6,6 gr/24 hs, deterioro de la función renal que requiere tratamiento dialítico diario y bicitopenia con requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos. Se realizó punción con aguja gruesa de nódulo mamario con informe anatomo-patológico de carcinoma ductal infiltrante (Figuras 3 y 4), y biopsia renal que informó microangiopatía trombótica (Figuras 6 y 7). A las dos semanas de internación se suspende corticoterapia e inicia enalapril. A tres semanas de internación evolucionó con tensión arterial controlada, mejoría de la anemia, recuento plaquetario normal, sin mejoría de la función renal.

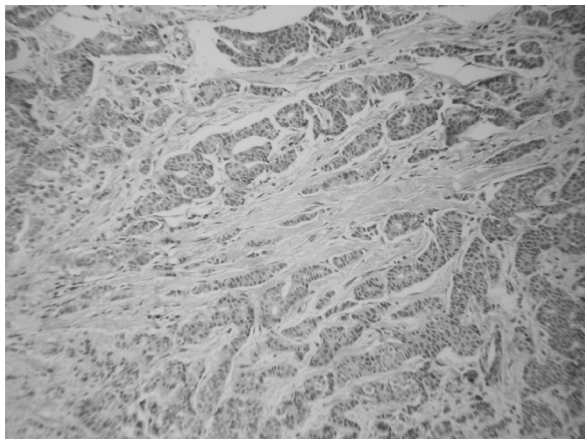
### Discusión

Se presenta un caso de ES rápidamente progresiva en una paciente que desarrolla CRE al mes del diag-

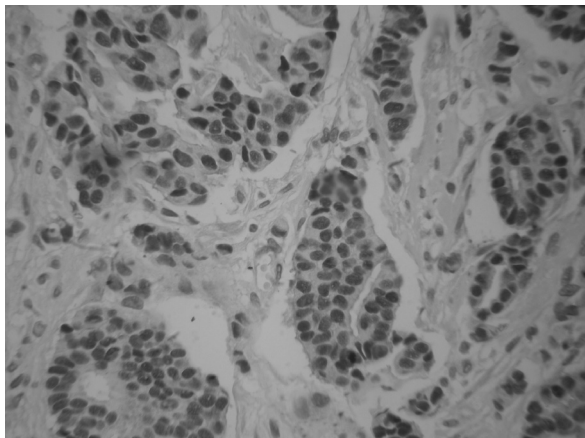
**Figura 5.** Punción biopsia de nódulo mamario. Inmuno-histoquímica. Carcinoma ductal infiltrante.



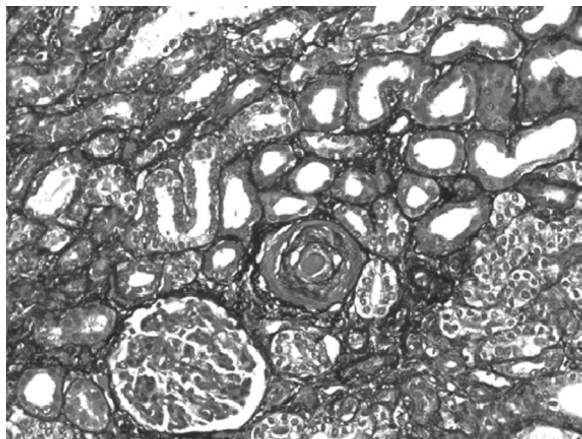
**Figura 3.** Punción biopsia de nódulo mamario. H-E. Carcinoma ductal infiltrante.



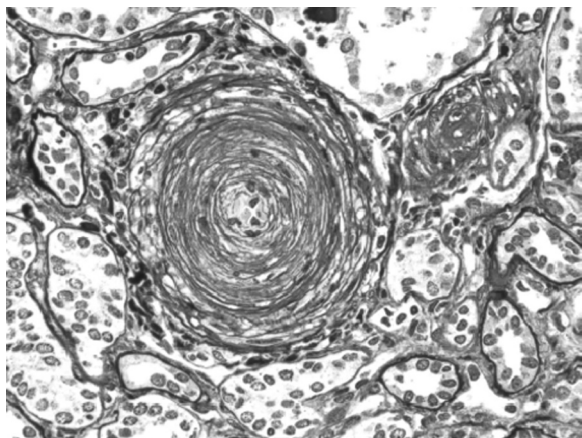
**Figura 4.** Punción biopsia de nódulo mamario. Inmuno-histoquímica. Carcinoma ductal infiltrante.



**Figura 6.** Punción biopsia renal. H-E. Microangiopatía trombótica.



**Figura 7.** Punción biopsia renal. Tricrómico de Masson. Microangiopatía Trombótica.





nóstico donde se evidencia un agravamiento de los síntomas una vez instituido el tratamiento con glucocorticoides, contrario a lo esperable en la evolución habitual de ES.

La presentación habitual de la ES es con síntomas o manifestaciones generales como fatiga, pérdida de fuerza, trastornos del sueño, artralgias, y otros menos comunes como depresión y pérdida de peso. Las manifestaciones cutáneas son frecuentes y la afección simétrica facial y distal en miembros superiores son las localizaciones más habituales.<sup>7,8</sup> La asimetría de la afectación cutánea y el compromiso sistémico precoz del caso, una manera inusual de presentación, orientaron a replantear el diagnóstico y evaluar su posible asociación con otras patologías. Además, la falta de respuesta clínica y empeoramiento del compromiso sistémico con el tratamiento glucocorticoideo era compatible con la entidad ya descrita en la literatura como "síndrome Esclerodermia-like" asociado a neoplasia maligna.

En presencia de Anemia Hemolítica Microangiopática, se plantean diagnósticos diferenciales como el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), la Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) y Microangiopática asociada al cáncer; sin embargo, debido a la presencia de signos de esclerodermia e hipertensión severa se interpretó en contexto de la CRE. La anemia hemolítica microangiopática se presenta en el 50% de las CRE. La fisiopatología implica la injuria endotelial y agregación plaquetaria que produce estenosis de la luz y destrucción de glóbulos rojos, no dependiente del déficit o inhibición de la ADAMT 13 (clivaje del factor de *Von Willebrand*).

La ES como manifestación paraneoplásica se presenta habitualmente de forma sincrónica al tumor primario. Estudios recientes lo asocian también al Linfoma no Hodgkin y al Hepatocarcinoma, pero el carcinoma de pulmón y de mama son los más frecuentemente asociados.<sup>14</sup>

La esclerodermia como síndrome paraneoplásico se acompaña de crisis renal esclerodérmica en un 10% de los casos, porcentaje que se puede incrementar ante la presencia de factores predictores como el diagnóstico de esclerosis sistémica difusa dentro de los últimos 4 años, progresión rápida a nivel de la piel, anticuerpos anti-ARN polimerasa III positivos y el incremento en la dosis de glucocorticoides.<sup>15</sup>

En síntesis, se discute un caso en el cual, ante la forma de presentación, factores acompañantes y tiem-

po de evolución del cuadro, se sospechó la asociación de ES con tumor sólido maligno de mama. Se sugiere evaluar oportunamente estos elementos ya que la detección temprana como para permitir un tratamiento oncológico oportuno puede prevenir la crisis renal, lo que disminuye notablemente la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

## Bibliografía

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202.
2. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37:223.
3. Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and Scleroderma. *Arch Dermatol* 1979; 115: 950-5.
4. L. Vallés, I. Arrue, M. González, R. Valverde, I. Polo, A. Guerra, F. Vanaclocha. Esclerodermia y cáncer de mama. *Med Cutan Iber Lat Am* 2009;37(6):258-261.
5. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1993;36: 460-4.
6. Launay D, Le Berre R, Hatron PY, Peyrat JP, Hachulla E, Devuelder B, et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. *Clinic Rheumatol* 2004; 23: 516-22.
7. Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: an exploratory study. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1615-9.
8. Mattingly PC, Mowat AG. Rapidly progressive scleroderma associated with carcinoma of the oesophagus. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 177-8.
9. Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Robert-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum. Dis* 2003; 62:728-31.
10. Higuchi M, Horiuchi T, Ishibashi N, Yoshizawa S, Niho Y, Nagasawa K. Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 123-6.
11. Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, et al. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:165.
12. *Rheumatology* 2010; 49: 955-959.
13. *Southern Medical Journal*, 2008;1(1):59-62.
14. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76: 910-4.
15. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:110.