



Un insolito caso d'ipertensione

Alessandro Di Toro, Roberto Mereu, Mabel Zicchetti, Luisa Mondellini, Gabriella Messa,
Tiziano Perrone, Amedeo Mugellini

Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Un insolito caso d'ipertensione

La crisi renale sclerodermica si presenta tipicamente con ipertensione ed insufficienza renale rapidamente ingravescente. Interessa circa il 10% dei pazienti colpiti dalla forma a diffuso interessamento cutaneo della sclerosi sistemica ed è relativamente rara nella forma a scleroderma localizzato. Ancor meno usuale è la sua presentazione prima che vi sia significativo interessamento cutaneo da parte della malattia. In circa un quarto dei pazienti con crisi renale sclerodermica viene posta diagnosi di sclerosi sistemica al momento dell'esordio renale. Si propone un caso di esordio renale di sclerosi sistemica.

An unusual hypertension case

Sclerodermic renal crisis is characterized by hypertension and rapidly progressive renal failure. It occurs in about 10% of patients with diffuse cutaneous scleroderma and is relatively rare in patients with the limited cutaneous variant. In up to a quarter of patients with sclerodermic renal crisis, the diagnosis of systemic sclerosis is made at the time of the renal presentation. The case that follows shows a renal sclerodermic crisis as beginning of systemic sclerosis.

Introduzione

La sclerosi sistemica è una malattia cronica multisistemica ad eziologia sconosciuta caratterizzata clinicamente da ispessimento della cute per accumulo di tessuto connettivo e da alterazioni delle arteriole e dei capillari con variabile interessamento viscerale renale, cardiaco, intestinale e polmonare [1-2]. L'incidenza aumenta con l'età con un picco dalla terza alla quinta decade di vita e le donne sono colpite circa tre volte più frequentemente degli uomini [3]. Il grado e la frequenza d'interessamento di cute ed organi interni è variabile da paziente a paziente ma è possibile riconoscerne una variante Scleroderma localizzato ed una variante Scleroderma generalizzato. I pazienti che presentano la variante a scleroderma generalizzato hanno rischio più elevato di sviluppare precocemente malattia renale e viscerale. La crisi renale sclerodermica rappresenta un'evenienza clinica grave nell'ambito della sclerosi sistemica ed è stata storicamente la più comune causa di morte scleroderma-associata prima dell'avvento di terapie efficaci [4]. Essa è caratterizzata dall'ipertensione maligna che può progredire

rapidamente verso l'insufficienza renale. La crisi ipertensiva vede la sua causa fisiopatologica nell'attivazione del sistema renina-angiotensina e per questo motivo l'unica ipotesi terapeutica relativamente efficace per la crisi renale sclerodermica è rappresentata dall'utilizzo di sartani ed ACE-inibitori [5]. I pazienti colpiti possono presentare encefalopatia ipertensiva, retinopatia, ictus e insufficienza ventricolare sinistra. Circa due terzi dei casi di crisi renale sclerodermica richiedono il ricorso alla dialisi; di questi poco meno della metà andrà incontro ad un recupero della funzione renale tale da permetterne la sospensione [6]. Fondamentale ai fini della prognosi di questi pazienti è il riconoscimento precoce di questa condizione, l'ospedalizzazione e la precoce instaurazione della terapia con ACE-I.

Caso clinico

C.L., donna di 52 anni, si presentava presso il PSA della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per comparsa da diversi giorni di cardiopalmo notturno e cefalea accompagnati da riscontro di elevati valori pressori. All'esame obiettivo la paziente era vigile e collaborante, al torace murmure vescicolare aspro su tutto l'ambito, toni cardiaci ritmici validi con pause libere, non edemi declivi, addome trattabile con modesta epatomegalia. Si rilevavano elevati valori pressori (190/115 mmHg, FC 95 bpm). Si eseguivano esami ematochimici che evidenziavano un'insufficienza renale, di nuova insorgenza, con valori di creatininemia pari a 3.53 mg/dl e urea pari a 90 mg/dl, un'anemia normocitica (Hb 9.6 mg/dl; MCV 90 fl), una piastrinopenia ($112 \times 10^3 \text{ mm}^3$), un rialzo dell'LDH (864 mU/ml) e potassiemia nella norma. La funzionalità epatica era nella norma. Si eseguiva una radiografia del torace che mostrava reperti di normalità, un ECG (nella norma) ed un emogas-analisi che metteva in evidenza un'ipossiemia (pO_2 60.4 mmHg) ed un'ipocapnia (pCO_2 29.6 mmHg). La paziente veniva visitata dal consulente nefrologo che consigliava ulteriori accertamenti ed il ricovero della donna.

La paziente era fumatrice di 20 sigarette/die dalla giovane età. Menarca a 17 anni, menopausa a 52. Dal 1999 menorragia e metrorragia. Ricovero nel 2004 per anemia sideropenica ed episodio sincopale durante il quale si riscontrava fibroma uterino e BBD completo. Da allora cicli endovena di terapia marziale per intolleranza all'assunzione di ferro per os. Nel Maggio 2008 per il ripetersi di episodi di cardiopalmo talvolta accompagnati da cefalea si sottoponeva a visita cardiologica ed ECG risultati negativi per alterazioni; durante tale visita i valori pressori erano nella norma. Circa 10 giorni prima del ricovero per il riscontro ripetuto di elevati valori pressori la paziente cominciava, su prescrizione del medico di famiglia, l'assunzione di ACE-inibitore.

All'ingresso in reparto la paziente si presentava con una pressione arteriosa di 165/95 mmHg e una frequenza cardiaca di 82, apiretica. Le caratteristiche di presentazione dell'ipertensione arteriosa sistodiastolica associate all'insufficienza renale deponevano per una forma d'ipertensione secondaria. Si eseguiva quindi ecografia reno-vescicale mirata alla esclusione di una malattia ostruttiva post-renale o una malattia policistica. Tale ecografia escludeva la presenza di ostruzioni delle vie urinarie, con reni di dimensioni leggermente ridotte ma con rapporto cortico-midollare conservato. Per indagare se l'ipertensione fosse imputabile ad una stenosi delle arterie renali si eseguiva un doppler delle arterie renali che evidenziava l'assenza di stenosi significative con resistenze intra-renali nei limiti di norma. L'elettrocardiogramma metteva in evidenza un ritmo sinusale regolare in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra. Anche un esame ecocardiografico escludeva la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, rendendo maggiormente probabile l'ipotesi di un'ipertensione di recente insorgenza. Considerando la possibile natura endocrina dell'ipertensione si dosava il cortisolo urinario 24h pari a 69 mcg (nella norma), le catecolamine urinarie, risultate nella norma: noradrenalina delle 24h 20mcg (v.n. <97); adrenalina 5mcg/24h (v.n. <27); dopamina 41mcg/24h (v.n. <500). Si evidenziavano tuttavia livelli plasmatici di renina ed aldosterone molto elevati (renina 388 pg/ml - v.n. 3-33 pg/ml; aldostero-

ne 566 pg/ml - v.n.70-300 pg/ml) con rapporto ALDO/PRA conservato. La diuresi si presentava attiva e valida e la creatininemia oscillava da valori di 4.08 mg/dl fino ad un massimo di 9.04 mg/dl, la proteinuria delle 24 h era pari a 0.95 g ed era presente microematuria. In particolare non vi era la presenza di cilindri all'esame urine. Veniva richiesta una consulenza nefrologica che ravvedeva la necessità di eseguire una biopsia renale, procedura che tuttavia non poteva essere eseguita per l'elevato tempo di sanguinamento al test di Ivy (>22' - v.n. 3-7'). L'anemia normocitica normocromica è stata studiata valutando i reticolociti che risultavano aumentati ed adeguati per il grado di anemia, lo stato del ferro che si trovava nei limiti di normalità e gli indici di emolisi che mostravano una diminuzione dell'aptoglobina (7.9 mg/dl) e valori di LDH costantemente elevati. Tali elementi unitamente al rilievo di schistociti allo striscio di sangue periferico e alla piastrinopenia deponevano per una anemia di tipo emolitica-microangiopatica. Una rivalutazione anamnestica in itinere ha messo in evidenza la presenza di fenomeno di Raynaud. La paziente infatti, attribuendo ad esso scarso significato, non aveva riferito della sua presenza da circa tre anni. Questo nuovo elemento ci ha indotto a valutare l'autoimmunità. Al profilo anticorpale si riscontravano positività degli anticorpi anti-ENA (SSA SSB RNP Sm Scl70 Jol CenpB +), degli anticorpi anti-NUCLEO IFI (HEp-2 POSITIVO MACULATO 1:320 (<1:80 negativo) e concentrazione *borderline* degli anticorpi anti RNP/Sm. La proteina C reattiva risultava essere leggermente elevata (0.19 mg/dl) ed il fattore reumatoide negativo (<20 UI/ml). Il consulente reumatologo richiedeva pertanto una capillaroscopia la quale mostrava Scleroderma pattern tipo active; si poneva quindi diagnosi di sclerosi sistemica. L'insufficienza renale acuta associata ad ipertensione arteriosa, gli alti livelli di renina plasmatica, l'anemia microangiopatica e la presenza di sclerosi sistemica permettevano di porre diagnosi di crisi renale sclerodermica e la paziente veniva trasferita in reumatologia. Qui venivano condotte indagini mirate alla conferma della diagnosi ed alla valutazione dell'eventuale danno d'organo. All'elettrocardiogramma dinamico secondo Holter si repertava ritmo sinusale a frequenza 98 con BBD frequenza dipendente. Alla spirometria reperti di normalità eccetto una discreta riduzione della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio, mentre la valutazione dell'interstizio polmonare mediante TC torace ad alta risoluzione non evidenziava alterazioni diffuse della densità da interessamento fibrotico dell'interstizio, né aree a vetro smerigliato indicative di alveolite. Mediante RMN encefalo venivano indagate eventuali alterazioni della sostanza bianca e si rilevava un quadro di vasculopatia cerebrale cronica. Allo studio AngioRMN intracranico marcata tortuosità dei principali vasi arteriosi e dilatazione sacciforme di circa 2 mm riferibile a piccola dilatazione aneurismatica. Da un punto di vista terapeutico si è proceduto a potenziare la terapia con inibitore del sistema renina angiotensina (Quinapril 20 mg/die) e all'associazione con calcio-antagonista (Amlodipina 10 mg/die) con discreto controllo dei valori pressori. La paziente da circa due anni esegue regolari sedute dialitiche e la creatininemia si è assestata su valori compresi fra 5 e 6 mg/dl. Ad ora la paziente versa in buone condizioni.

Discussione

La prognosi a lungo termine della crisi renale sclerodermica rimane a tutt'oggi severa, soprattutto se si rende necessaria la dialisi [6]; questo può essere dovuto in parte alla importanti co-morbidità che la sclerosi sistemica comporta ma certamente sottolinea la gravità di questa complicanza. Importante è quindi il riconoscimento di questa condizione. Tipicamente essa si presenta in maniera acuta o subacuta con sovraccarico liquido e/o sintomi da danno d'organo secondario all'ipertensione. Quest'ultima è di nuova e brusca insorgenza accompagnata da modesto incremento della creatininemia o franco quadro di insufficienza renale con frequente riscontro di microematuria e proteinuria superiore a 0.5 g/24h all'esame urine [7]. Fra i fattori di rischio per lo sviluppo dell'interessamento renale vi sono la recente

insorgenza di una forma diffusa di sclerodermia con malattia cutanea attiva e progressiva, l'anemia emolitica microangiopatica e la presenza di anticorpi anti-RNA polimerasi III [7-8]. Nel caso in oggetto il più evidente dei segni della sclerosi sistemica, vale a dire l'interessamento cutaneo, si è reso manifesto solo dopo l'esordio renale e gli unici elementi che potessero indicare la direzione diagnostica sono rimasti il riscontro anamnestico di fenomeno di Raynaud ed il rilievo di anemia emolitica microangiopatica. La sclerosi sistemica è caratterizzata da esordio insidioso e la sua prima manifestazione è comunemente il fenomeno di Raynaud che può precedere di molti mesi o anche anni le modificazioni cutanee secondarie alla malattia [3]. La gran parte dei pazienti che presentano il solo fenomeno di Raynaud non sviluppa malattie del connettivo ma la diagnosi di sclerosi sistemica senza coinvolgimento cutaneo andrebbe comunque sospettata ed indagata tramite profilo anticorpale e capillaroscopia qualora a questo fenomeno vasomotorio o al suo rilievo anamnestico si associasse coinvolgimento viscerale apparentemente inspiegabile.

Bibliografia

1. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007 ;117(3):557-567.
2. Batal I, Domsic RT, Medsger T. Scleroderma Renal Crisis: A Pathology Perspective. *Int Journal of Rheumatol* 2009;100:485-494.
3. Harrison's principles of internal medicine, 1^{6th} Edition. *McGraw-Hill*, New York 2005.
4. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-944.
5. Wollheim FA. ACE inhibitors could prevent long-term damage in systemic sclerosis patients experiencing scleroderma renal crisis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:613-614.
6. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *Q J Med* 2007;100:485-494.
7. Denton CP. Renal manifestations of systemic sclerosis - clinical features and outcome assessment. *Rheumatology* 2008;47:v54-56.
8. Santiago M, Baron M, Hudson M et al. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol* 2007;34(7):1528-1534.