

# Síndrome nefrótico y trombosis de las venas renales. A propósito de 2 casos

A. TEJEDOR \*, V. VALVERDE \*, J. M. PEREDA \*\*, A. BARAT \*\*\* y S. CASADO \*

\* Servicio de Nefrología. \*\* Servicio de Medicina Interna. \*\*\* Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

## RESUMEN

Se describen 2 casos clínicos en los que coexistía trombosis de venas renales y síndrome nefrótico.

El primero era el de un paciente varón de 30 años, quien 2 meses después de un traumatismo abdominal comenzó a presentar episodios repetidos de tromboembolismo pulmonar, edemas en miembros inferiores y ascitis. En nuestro hospital se le diagnosticó de síndrome nefrótico y trombosis de venas renales, que se puso inicialmente en relación con el traumatismo abdominal. Una biopsia renal demostró la existencia de una glomerulonefritis membranosa.

El segundo caso era el de una mujer de 41 años, con antecedente de ingesta de anticonceptivos orales ininterrumpidamente durante los últimos 5 años y tromboflebitis de repetición en extremidades inferiores. Fue vista en otro centro, objetivándose trombosis de venas cava y renal, así como síndrome nefrótico. El cuadro se consideró como secundario a la progresión de su tromboflebitis, por lo que fue intervenida para repermeabilizar las venas renales. Dieciocho meses después acudió a nuestro hospital donde fue diagnosticada de nefropatía lúpica con síndrome nefrótico.

Con estas observaciones queremos hacer notar la necesidad de buscar una nefropatía subyacente ante todo síndrome nefrótico coincidente con trombosis venosa renal, y no aceptar dicha trombosis como causa directa del síndrome nefrótico.

Palabras clave: Síndrome nefrótico. Trombosis de venas renales.

## TWO CASES OF NEPHROTIC SYNDROME AND RENAL VEIN THROMBOSIS

### SUMMARY

Two cases of nephrotic syndrome and renal vein thrombosis are described.

The first one was a 30 years old white male who presented several episodes of pulmonary thromboembolism, edema and ascitis, two months after abdominal trauma. A diagnosis of nephrotic syndrome and renal vein thrombosis secondary to abdominal trauma was suspected. Renal biopsy disclosed membranous glomerulonephritis as the true etiology of the syndrome.

The second one was a 41 years old white female, on oral anticonceptives for 5 years, with repetitive thrombophlebitis of the lower extremities. She was studied because progressive edema. Diagnosis of cava and renal veins thrombosis with nephrotic syndrome was performed. She did not feel better and came into our Center, being diagnosed of lupus nephropathy with nephrotic syndrome.

We conclude that renal vein thrombosis as nephrotic syndrome etiology, should only be accepted if a coincident nephropathy is ruled out.

Key words: Nephrotic syndrome. Renal Vein. Thrombosis.

### INTRODUCCION

Desde las primeras descripciones del síndrome nefrótico (SN) por BRIGHT y de la trombosis de venas renales (TVR) por RAYER, hace poco más de un siglo, han sido muchos los autores que han descrito la asociación ocasional de ambos procesos.

Dicha asociación de SN y TVR ha determinado en los

Recibido: 5 de agosto de 1982.  
En forma definitiva: 22 de noviembre de 1982.  
Aceptado: 10 de diciembre de 1982.  
Correspondencia: Dr. A. Tejedor.  
Servicio de Nefrología.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2.  
Madrid-3.

últimos años el desarrollo de una importante polémica en orden a determinar cuál de los dos procesos es primario y cuál secundario, y aunque en el momento actual la mayoría de los autores consideran al SN como responsable último de la TVR, todavía se pueden recoger opiniones que defienden en casos concretos una secuencia patogénica inversa.

Aquellos que consideran la TVR como secundaria al SN basan su afirmación en una serie de argumentos. La TVR suele ser de aparición posterior a la instauración del SN, tanto en la observación humana<sup>1-3</sup> como en la experimentación animal<sup>4</sup>. La TVR puede verse en todo tipo de enfermedad renal complicada con SN, particularmente en la amiloidosis, lupus y glomerulonefritis membranosa. En el SN existe habitualmente un estado de hipercoagulabilidad caracterizado no sólo por la contracción de volumen primaria o secundaria al tratamiento diurético, sino también por la disminución de la actividad fibrinolítica<sup>5</sup>, la elevación del recuento plaquetario, de las tasas de fibrinógeno, factor V, VIII y IX<sup>5-7</sup> y por la disminución de la actividad antitrombina III, disminución dependiente del grado de proteinuria<sup>8</sup>. Por último se han comunicado TVRs unilaterales con SN en las que la proteinuria, así como la lesión histológica subyacente, eran bilaterales<sup>9-12</sup>.

Por otro lado, las evidencias a favor de que la TVR debe ser considerada como factor etiológico del SN se basan en: a) El hallazgo de proteinuria en pacientes afectados de enfermedades que cursan con elevación de la presión venosa renal: fallo cardíaco<sup>13</sup>, constricción de la vena cava inferior<sup>14</sup> o pericarditis constrictiva<sup>15</sup>. Estas observaciones han sido criticadas al ser sometidos dichos pacientes a tratamiento con diuréticos mercuriales, capaces por sí mismos de inducir SN. b) La inducción de SN en animales al ligar una vena renal. Sin embargo, la ligadura simple no basta para que aparezca dicho SN, siendo necesario extirpar simultáneamente el riñón contralateral<sup>16</sup> o realizar una sobrecarga hidrosalina<sup>17</sup>. c) Por último, algunos autores han hallado antígenos tubulares en los glomérulos de los dos riñones de perros con ligadura de una vena renal (HARRIS<sup>18</sup>), postulando la aparición de una glomerulonefritis como consecuencia de los inmunocomplejos que se forman por liberación de dichos antígenos. Aunque estos hallazgos han sido confirmados en otras ocasiones<sup>19</sup>, la lesión glomerular descrita por HARRIS no se acompañaba de proteinuria, y no se ha demostrado aún que la ligadura de la vena renal produzca liberación de antígeno tubular.

A continuación se presentan 2 casos de SN asociado a TVR, estudiados recientemente en nuestro servicio a fin de obtener algunas conclusiones prácticas de orden diagnóstico y terapéutico.

#### Primer caso

Paciente varón, de 30 años de edad, casado, que consultó por disnea, dolor torácico y edemas en miembros inferiores.

Diez meses antes de su ingreso presentó un cuadro súbito de

dolor costal, que aumentaba con la tos y la respiración profunda, en base de hemitórax derecho acompañado de tos y expectoración hemoptoica. A pesar de repetidas baciloscopias negativas en el esputo fue considerado como tuberculoso y tratado durante 7 meses como tal. Un análisis de orina semicuantitativo (Labstix) efectuado en esa época reveló proteinuria de dos cruces, pero este dato pasó aparentemente desapercibido.

Cinco meses antes del ingreso en nuestro centro comenzó a notar edema vespertino en los tobillos y aumento del perímetro abdominal.

Fue remitido a nuestro hospital por haber presentado un mes antes un episodio de disnea brusca, con dolor precordial, sin relación con el ejercicio, que cedió espontáneamente y se repitió al día siguiente con características semejantes. Desde entonces persistió un malestar general con astenia, anorexia, pérdida de peso y disnea de moderados esfuerzos.

En el servicio de urgencias, la tensión arterial era de 120/70 mmHg, objetivándose edemas maleolares y ascitis. En los primeros análisis destacaba una proteinuria de cuatro cruces (Labstix), por lo que se decidió su ingreso con el diagnóstico de SN.

Durante la hospitalización se confirmó la proteinuria que era de 5 g/24 horas con hipoproteinemia de 4 g/100 ml. y colesterol de 264 mg/100 ml. La electroforesis de proteínas plasmáticas mostraba una albúmina de 1,61 g/100 ml., alfa dos globulina de 0,98 g/100 ml. y gamma globulina de 0,47 g/100 ml. La investigación de anticuerpos no organoespecíficos, fenómeno LE y Mantoux fueron negativos. Las fracciones C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> del complemento eran normales. La cifra de fibrinógeno plasmático era de 490 mg/100 ml. con recuento de plaquetas de 320.000. El filtrado glomerular medido por el aclaramiento de creatinina era de 97 ml/mn., con creatinina plasmática de 0,9 mg/100 ml. En el recuento de Addis: leucocituria de ocho millones/24 horas, hematuria de 23 millones/24 horas y cilindruria de dos millones/24 horas.

En base a los antecedentes de hemoptisis de repetición, junto a los episodios de disnea y dolor torácico en forma de crisis, se hizo el diagnóstico de presunción de embolismos pulmonares, compatibles con una imagen de desplegamiento de los hilios en una Rx. de tórax, con un defecto de captación importante en la base del pulmón derecho, detectada en la gammagrafía y con un ecocardiograma sugestivo de hipertensión pulmonar. Todo ello unido a la persistencia de un síndrome nefrótico clínico y bioquímico justificó la realización de una cavografía que demostró la existencia de una trombosis venosa que interesaba ambas venas renales.

Investigando entre sus antecedentes, se registró un traumatismo abdominal 2 meses antes del comienzo de su sintomatología, que podría explicar la trombosis venosa. No obstante, se le practicó biopsia renal percutánea que fue diagnóstica de glomerulonefritis extramembranosa grado II-III (Fig. 1). Los marcadores de hepatitis B fueron negativos.

El tratamiento inicial comprendió una heparinización intermitente con heparina sódica 5.000 U/4 horas, durante 5 días, pasando posteriormente a anticoagulantes orales con los que fue dado de alta.

Seis meses después persistían las manifestaciones clínicas y analíticas del SN, el filtrado glomerular no se había modificado sustancialmente y no había presentado aparentemente nuevos episodios tromboembólicos.

#### Segundo caso

Se trataba de una mujer de 41 años de edad que ingresó para estudio y tratamiento de un proceso de trombosis de venas renales recidivante, según diagnóstico emitido en otro centro.

Entre sus antecedentes destacaba la administración crónica e ininterrumpida de anticonceptivos orales durante los 5 años previos a la primera consulta, así como tromboflebitis de repetición

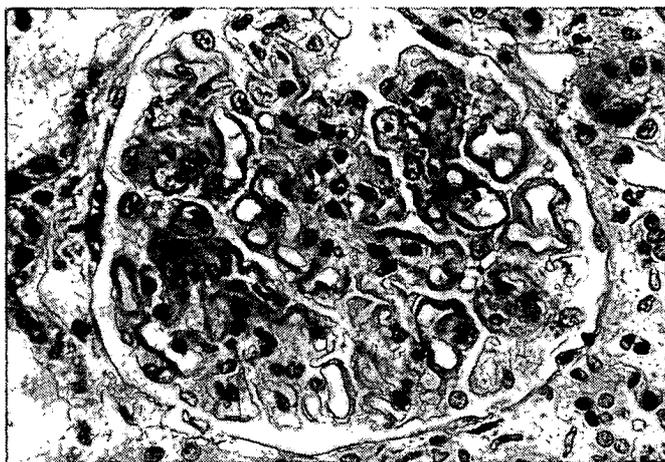


Fig. 1.—Glomerulonefritis membranosa grado II-III con depósitos subepiteliales y la imagen característica «en púas de peine» de las membranas basales. M.O.  $\times$  100. Masson. (Cortesía del Dr. Barat, A.)

en miembros inferiores con edemas, que últimamente habían ido en aumento llegando a la raíz de los miembros.

Un año antes de ser vista en nuestro hospital ingresó en otro centro, donde los estudios realizados demostraron proteinuria en rango nefrótico. Una cavografía puso de manifiesto una trombosis de la vena cava inferior y de una vena renal.

Tras ligadura de la cava distal a la salida de las venas renales y repermeabilización de las mismas, sufrió en el postoperatorio inmediato un episodio de tromboembolismo pulmonar por lo que fue reintervenida, objetivándose trombosis de venas renales que fueron repermeabilizadas, realizándose nueva ligadura proximal de la cava. Se instauró tratamiento con dicumarínicos. En esta época el filtrado glomerular era normal y no existía hipertensión, por lo que fue dada de alta poco después. Los edemas habían remitido y la proteinuria era mínima.

Algún tiempo después y unos meses antes de ingresar en nuestro servicio comenzó a notar malestar general y astenia. Reaparecieron los edemas en extremidades inferiores, y como fueron en aumento ingresó de nuevo en el mismo hospital. En los análisis allí realizados se detectó proteinuria de hasta 0,7 gr/24 horas. El filtrado glomerular se mantenía en límites normales para su superficie corporal y una nueva cavografía realizada por vía axilar (Fig. 2) volvió a demostrar trombosis en ambas venas renales. Dado que los edemas fueron progresando y su situación general empeoró se trasladó a nuestro centro, con el diagnóstico de trombosis recidivante de venas renales secundaria a varices y/o toma de anovulatorios, con proteinuria en rango no nefrótico.

En la exploración destacaba una situación de anasarca con ascitis y derrame pleural bilateral. La presión arterial era de 100/60 mmHg y era evidente una moderada alopecia. Los análisis demostraron proteinuria de rango nefrótico con 6,9 g/24 horas. En la electroforesis de proteínas plasmáticas, hipoalbuminemia de 1,3 g/100 ml., alfa dos globulina de 0,9 g/100 ml., gammaglobulina de 1,7 g/100 ml. Colesterol plasmático de 356 mg/100 ml. La creatinina en sangre era de 1,1 mg/100 ml., y el filtrado glomerular medido por el aclaramiento de creatinina, 85 ml/mn. En el recuento en cámara de Addis se demostró una leucocituria de 7 millones, hematuria de 24 millones y 1,2 millones de cilindros granulados en 12 horas. Del resto de exámenes destacamos una elevación de la IgG hasta 2.700 mg/100 ml. con marcado descenso del C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> sérico. El fenómeno LE, Waaler Rose, VDRL y las dosificaciones de anticuerpos antinucleares fueron positivos. Por otro lado la cifra de plaquetas era de 411.000 con un fibrinógeno plasmático de 545 mg/100 ml. y consumo de factores del complejo protrombínico, aunque esto sea poco valorable pues la paciente recibía dicumarínicos como tratamiento de sus manifestaciones tromboembólicas. En base



Fig. 2.—Cavografía vía cava superior. Stop del contraste en vena renal derecha. Obsérvese el intenso desarrollo de circulación colateral supletoria.

a los datos descritos emitimos el diagnóstico de lupus eritematoso disseminado con nefropatía verosíblemente en la forma membranosa, coincidente con trombosis de venas renales.

La evolución fue desfavorable pese al tratamiento con esteroides, ciclofosfamida y dicumarínicos. La actividad lúpica nunca llegó a desaparecer, se repitieron los fenómenos tromboembólicos en extremidades inferiores y a nivel pulmonar y la enferma falleció 4 meses después del ingreso en nuestro hospital.

## DISCUSION

Se presentan 2 casos en los que se hizo simultáneamente el diagnóstico de SN y TVR.

En ambos casos, y a pesar de los datos anatómicos, clínicos, analíticos y morfológicos de que disponemos, es difícil trazar en el tiempo una secuencia patogénica que establezca inequívocamente qué fue antes el SN o la TVR. Sin embargo, no es la patocronia el motivo fundamental de esta discusión, sino algunas consideraciones prácticas, diagnósticas y terapéuticas.

En primer lugar presentamos un paciente portador de un SN de corta evolución, en el que los antecedentes de tromboembolismos pulmonares de repetición y los datos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar nos orientaron hacia la existencia de una TVR que fue confirmada radiológicamente. Una más cuidadosa anamnesis descubrió un traumatismo abdominal (cogida por res brava) que precedió en meses a la aparición de los primeros síntomas. La secuencia patogénica que parecía más verosímil ponía en relación causal el traumatismo con la TVR y ésta con el SN. Sin embargo, la opinión cada vez más extendida de que la TVR es secundaria al SN y no al contrario<sup>5-12</sup>, nos llevó a realizar una biopsia renal con el resultado ya indicado. En este caso fue de utilidad diagnóstica el no considerar la TVR como causa única

primaria del SN, aunque algunos autores<sup>18,19</sup> hayan postulado que la TVR podría desencadenar la liberación de antígenos tubulares y posteriormente la aparición de una glomerulopatía por complejos circulantes.

El segundo caso, probablemente más dramático, fue orientado fuera de nuestro centro como una trombosis venosa extensa, secundaria a la toma de anovulatorios, que comenzando en extremidades inferiores afectaba a las venas cava y renales y se acompañaba de edemas y proteinuria en rango nefrótico. Fue sometida a varias intervenciones de repermeabilización, que si bien parecieron mejorar la proteinuria no evitaron la rápida recidiva de la trombosis cavorrenal y el aumento de la primera.

En nuestro servicio, y a pesar del diagnóstico previo de SN secundario a TVR, se decidió hacer un estudio más completo para agotar otros posibles diagnósticos diferenciales, permitiéndonos concluir que se trataba de una glomerulonefritis lúpica, si bien no pudo confirmarse el tipo histológico de la lesión porque la situación general de la paciente desaconsejó en todo momento la práctica de una biopsia.

En definitiva, con estos 2 casos no pretendemos añadir más leña al fuego de la discusión patogénica, sino hacer énfasis en que ante todo SN que se acompaña o es precedido de una TVR hay que buscar siempre una nefropatía subyacente como responsable de dicho SN, aunque en algún caso de glomerulonefritis membranosa se haya señalado que ésta pueda desarrollarse a partir de una TVR<sup>19</sup>.

Con respecto a la actitud terapéutica, en ambos casos hemos realizado una anticoagulación convencional, comenzando con heparina sódica intravenosa, 5.000 unidades/4 horas durante los primeros 4 ó 5 días, pasando posteriormente a dicumarínicos orales a las dosis necesarias para mantener un tiempo de protrombina inferior al 25 %

A la vista de nuestra experiencia y de otros estudios previos podría afirmarse que el tromboembolismo pulmonar es una de las causas de muerte más frecuente en los pacientes con SN; que no existen diferencias significativas entre los SN sin TVR y los SN con TVR<sup>20</sup>, observándose fenómenos de tromboembolismo pulmonar tanto en unos como en otros, y en una proporción superior a la del resto de la población<sup>1,21</sup>, y finalmente que el tratamiento quirúrgico se manifiesta la mayoría de las veces inefectivo de cara a la evolución del SN y de dudosa utilidad para evitar la recidiva de los fenómenos trombóticos, quedando sus indicaciones restringidas a aquellos casos en los que el embolismo pulmonar pone en juego el pronóstico vital del paciente.

Por tanto, creemos que si bien el tratamiento anticoagulante no debe emprenderse de modo sistemático ante todo SN, en cambio sí debe hacerse en aquellos SN que, teniendo o no TVR, presenten sintomatología tromboembólica a nivel pulmonar o sistémico. Sólo aquellos pacientes en los que el tratamiento anticoagulante anterior no acierte a frenar un proceso embólico pulmonar de gra-

ves consecuencias inmediatas serían candidatos a una cirugía destinada a resolver el problema agudo y a evitar en lo posible futuras embolizaciones. El estudio de coagulación, actualmente mandatorio en la evaluación de todo SN, aparece alterado en la mayoría de los pacientes tengan o no TVR. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios prospectivos para poder establecer si algún perfil hematológico aparece con mayor frecuencia asociado a TVR y así poder tomar unas medidas profilácticas precoces.

#### BIBLIOGRAFIA

1. LLACH, F.; ARIEFF, A. I., y MASSRY, S. G.: «Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome: A prospective study of 36 adult patients». *Ann. Intern. Med.*, 83: 8-14, 1975.
2. ROW, P. G.; CAMERON, J. S.; TURNER, D. R.; EVANS, D. J.; WHITE, R. H. R.; OGG, C. S.; CAUTIER, C., y BROWN, C. B.: «Membranous nephropathy Long term follow-up...». *Q. J. Med.*, 44: 207-239, 1975.
3. TREW, P. A.; BIAVA, C. G.; JACOBS, R. P. y HOPPER, J.: «Renal vein thrombosis in membranous glomerulonephropathy: incidence and association». *Medicine*, 57: 69-82, 1978.
4. KLASSEN, J.; SUGISAKI, T.; MILGROM, F., y McCLUSKEY, R. T.: «Studies of multiple renal lesions in Heymann nephritis». *Lab. Invest.*, 25: 577-584, 1971.
5. WARDLE, E. N.; MENON, I. S., y RASTOGI, S. P.: «Study of proteins and fibrinolysis in patients with glomerulonephritis». *Br. Med. J.*, 2: 26-263, 1970.
6. KENDALL, A. G.; LOHMANN, R. C., y DOSSETOR, J. B.: «Nephrotic syndrome. A hypercoagulable state». *Arch. Intern. Med.*, 127: 1021-1027, 1971.
7. THOMSON, C.; FORBES, C. D.; PRENTICE, C. R. M., y KENNEDY, A. C.: «Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the nephrotic syndrome». *Q. J. Med.*, 43: 399-407, 1974.
8. KAUFFMAN, R. H.; VELKTAMP, J. L.; VAN TILBURG, N. H., y VAN ES, L. A.: «Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome». *Am. J. Med.*, 65: 607-613, 1978.
9. MORRIS, J. F.; GINN, H. E., y THOMPSON, D. D.: «Unilateral renal vein thrombosis associated with the nephrotic syndrome». *Am. J. Med.*, 34: 867-874, 1963.
10. RABKIN, M. T.: «Case Records of the Massachusetts General Hospital». *N. Engl. J. Med.*, 274: 336-349, 1966.
11. RICHET, G.; GILLOT, C.; VAYSSE, J., y MEYEROVITCH, A.: «La thrombose isolée de la veine rénale». *Presse Méd.*, 73: 2035-2042, 1965.
12. STROM, T.; MUEHRCKE, R. C., y SMITH, R. D.: «Sickle cell anemia with the nephrotic syndrome and renal vein obstruction». *Arch. Intern. Med.*, 129: 104-108, 1972.
13. BURACK, W. R.; PRYDIE, J., y GOODWIN, J. F.: «A reversible nephrotic syndrome associated with congestive heart failure». *Circulation*, 18: 562-571, 1958.
14. GOLDBERG, H. S.: «Nephrotic syndrome with inferior vena cava stenosis». *Arch. Intern. Med.*, 120: 94-98, 1967.
15. PASTOR, B. H., y CAHN, M.: «Reversible nephrotic syndrome resulting from constrictive pericarditis». *New Engl. J. Med.*, 262: 872-874, 1960.
16. FISHER, E. R.; SHARKEY, D.; PARDO, V., y VUZEVSKI, V.: «Experimental renal vein constriction: its relation to renal lesions observed in human renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome». *Lab. Invest.*, 18: 689-694, 1968.
17. OMAE, T.; MASSON, G. M. C., y CORCORAN, A. C.: «Experimental production of nephrotic syndrome following renal vein constriction in rats». *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 97: 821-825, 1958.
18. HARRIS, J. D.; EHRENFELD, W. K.; LEE, J. C., y WYLIE, E. J.: «Experimental renal vein occlusion». *Surg. Gynec. Obstet.*, 126: 555-562, 1968.
19. OZAWA, T.; BOEDECKER, E. A.; SCHORR, W.; GUGGENHEIM, S., y McINTOSH, R. M.: «Immune Complex disease with unilateral renal vein thrombosis». *Arch. Path. Lab. Med.*, 100: 279-282, 1976.
20. GUTIERREZ MILLET, V.; SOLOZABAL, J.; USERA, G.; PRIETO, C.; ORTUÑO, M. T.; RUILOPE, L. M.; JARILLO, M. D., y RODICIO, J. L.: «Síndrome nefrótico y trombosis de vena renal. ¿Una asociación frecuente?». *Med. Clin.*, 71: 206-211, 1978.
21. GUTIERREZ MILLET, V.; HURTADO, A.; USERA, G.; ALCAZAR, J. M.; SOLOZABAL, J.; DE LA PEÑA, J.; PRIETO, C., y RODICIO, J. L.: «Aspectos clínicos, inmunopatológicos y radiológicos de la trombosis unilateral de vena renal asociada a síndrome nefrótico. Presentación de tres casos y revisión de la literatura». *Rev. Clin. Esp.*, 146: 333-340, 1977.