

Trombosis de grandes vasos arteriales en el síndrome nefrótico

A. Rodríguez Jornet, G. Mate y J. M. Badal *

Sección de Nefrología y * Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Sant Andreu. Manresa.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un enfermo adulto de cincuenta y seis años de edad afecto de síndrome nefrótico secundario a una nefropatía de cambios mínimos que presentó como complicación nada frecuente la trombosis arterial de un vaso mayor como fue el de las arterias ilíacas.

La trombosis arterial ha sido descrita como complicación del síndrome nefrótico con escasa frecuencia, sobre todo en adultos. Describimos los posibles factores que hayan podido influir en la aparición de esta complicación en nuestro enfermo, desde las alteraciones en la coagulación, el tratamiento diurético y esteroideo, la misma arteriosclerosis e incluso la glomerulopatía subyacente y condicionante de las alteraciones bioquímicas que concurren en todo síndrome nefrótico.

Palabras clave: **Síndrome nefrótico. Trombosis arterial. Factores etiológicos.**

LARGE BLOOD VESSEL THROMBOSIS IN THE NEPHROTIC SYNDROME

SUMMARY

We report the case of a 56 years-old man with nephrotic syndrome due to minimal change glomerulonephritis, who developed a rare complication, a large vessel arterial thrombosis in the iliac arteries.

The arterial thrombosis has been described as a rare complication of nephrotic syndrome especially in adults. We describe the possible factors which could have influenced the appearance of this complication in our patient.

The factors we have checked are coagulation disorders, diuretic and steroid therapy, the arteriosclerosis of the patient, and the underlying glomerulopathy itself which causes the biochemical disorders present in any nephrotic syndrome.

Key words: **Nephrotic syndrome. Arterial thrombosis. Etiologic factors.**

Introducción

La trombosis arterial de grandes vasos es una complicación excepcional del síndrome nefrótico del adulto^{1, 2} que apenas si se menciona en grandes series de enfermos³⁻⁵. En niños ha sido descrita aisladamente, pero tal vez con mayor frecuencia^{1, 2, 6-11}, siendo tras la infección la segunda causa de morbilidad y aun de mortalidad en este grupo de enfermos¹¹, hallándose hasta en un 40 % de las necropsias de niños afectados de síndrome nefrótico¹². Influyen varios factores en el estado de hipercoagula-

Correspondencia: Dr. A. Rodríguez Jornet.
Arquímedes, 115, 1.º, 1.ª
Tarrasa (Barcelona).

Recibido: 18-XII-85.
Versión definitiva: 14-V-86.
Aceptado: 28-V-86.

bilidad que supone el síndrome nefrótico^{2, 13}, pero ninguno de ellos parece determinante por sí solo.

Por todo ello creemos interesante comunicar este caso clínico que cursó con trombosis de ambas arterias ilíacas y aun de la misma aorta, llegando a femorales y que se comportó como un verdadero síndrome de Leriche.

Caso clínico

Varón de cincuenta y seis años de edad con antecedentes de bronconeumopatía crónica obstructiva, de dolor en las piernas tras la deambulación prolongada, superior a 1 km., y de haber sido intervenido de varices en la pierna izquierda dos años antes. Su enfermedad actual se inició tres meses antes con la aparición de edemas generalizados, aumentando en total 15 kg. de peso, e hipertensión arterial.

La exploración física reveló una discreta obesidad, peso 89 kg., tórax con espiración alargada; corazón: tonos puros y apagados, pulsos periféricos presentes y simétricos, edemas generalizados, PA 160/100; resto sin datos a destacar.

La Rx de tórax mostró unos casquetes apicales, pinzamiento de ambos senos costofrénicos y discretos signos de enfisema; el ECG, una generalizada disminución del voltaje, siendo el resto normal. Las pruebas funcionales respiratorias mostraron un patrón obstructivo de moderado a intenso y la UIV unas siluetas renales de tamaño, situación y morfología normales, sin calcificaciones arteriales en la radiografía simple de abdomen.

Los datos analíticos fueron: urea, 137 mg/dl.; creatinina, 1,4 mg/dl.; ácido úrico, 9,5 mg/dl.; Ca, 9,6 mg/dl.; P, 2 mg/dl.; colesterol, 476 mg/dl.; peotinas totales, 4 g/dl.; albúmina, 2 g/dl.; proteinograma con aumento de las alfa-2 globulinas; pruebas de coagulación normales, a excepción de fibrinógeno, 858 mg/dl. Glucosa, hemograma, ionograma, enzimas hepáticos y bilirrubina normales. Factor reumatoide, serología luética, anticuerpos antinucleares, crioglobulinas y AgHBs negativos. IgG, 1.125 mg/dl.; IgA, 225 mg/dl.; IgM, 475 mg/dl. En orina: proteinuria, 18,4 g/24 horas; sedimento con escasos cilindros hialinos y granulosos sin microhematuria ni leucocituria; uroproteinograma: albúmina, 72 %; alfa-1 globulinas, 2,7 %; alfa-2, 4,9 %; beta, 11,8 %, y gamma, 9 %. Bence Jones negativa; urocultivo negativo.

Tratado con furosemida y espironolactona se consiguió hacer perder 15 kg. paulatinamente en diecisiete días. La biopsia rectal fue negativa para amiloide y la renal mostró una nefropatía de cambios mínimos (fig. 1) bajo microscopia óptica y electrónica, siendo la inmunofluorescencia negativa. Se trató entonces con prednisona 1 mg/kg/día, negativizándose la proteinuria a los treinta días y mejorando

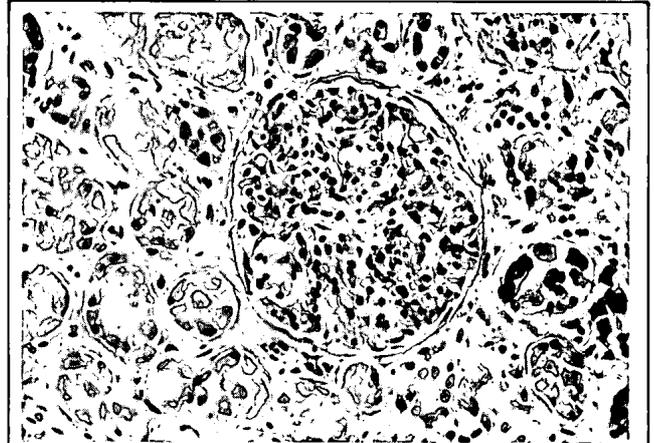


Fig. 1. Aspecto de un glomerulo representativo de la biopsia del paciente y que es compatible a microscopia óptica con la normalidad, y por tanto, junto a la inmunofluotrónica, diagnóstico de glomerulonefritis por mínimos cambios. (H.E. x 400)



Fig. 2. Trombosis mural oclusiva por placa de ateroma ulcerada en arteria ilíaca externa derecha. (H.E. x 4.)

los parámetros bioquímicos de síndrome nefrótico.

A los dos meses, iniciando la reducción de la dosis de prednisona, vuelve a presentar proteinuria de rango nefrótico y edemas generalizados, reinstaurándose

entonces la pauta inicial de tratamiento esteroideo y añadiendo diuréticos (100 mg. de espironolactona y 80 mg. de furosemida); a pesar de ello persistieron edemas importantes, sobre todo a nivel de extremidades inferiores, donde paulatinamente fueron apareciendo signos de isquemia arterial. La analítica mostraba: urea, 167 mg/dl.; creatinina, 2,1 mg/dl.; ácido úrico, 9,5 mg/dl.; Ca, 6,1 mg/dl.; P, 5,4 mg/dl.; proteínas totales, 4,2 g/dl.; albúmina, 1,9 g/dl.; colesterol, 625 mg/dl.; triglicéridos, 510 mg/dl.; GOT, 128 mU/ml.; GPT, 62 mU/ml.; LDH, 1.022 mU/ml.; fosfatasa alcalinas, 124 mU/ml.; gamma GT, 23 U/l.; CPK, indosificables por muy elevadas; fibrinógeno, 420 mg/dl.; actividad antitrombina III, 82 %, siendo el resto de analítica básica en sangre normal; y en orina: proteinuria, 16 g/24 horas; sedimento con cilindruña y microhematuria sin leucocituria.

Un ECO y TAC abdominales descartaron la trombosis de venas renales y cava inferior, no evidenciándose tampoco adenopatías intraabdominales ni calcificaciones vasculares. Ante los signos clínicos y analíticos de isquemia arterial y muscular se practicó una arteriotomía de ambas ilíacas, poniéndose de manifiesto una trombosis arterial que partía de la bifurcación aortoilíaca en el contexto de una aorta en apariencia no arteriosclerosa. Posteriormente mejoraron los signos de isquemia en ambas extremidades, pero presentó un fracaso renal agudo por rabdomiólisis tras la revascularización, precisando de tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis. El ecocardiograma fue normal. Finalmente, aunque el paciente normalizó la función renal manteniendo proteinurias de rango nefrótico, falleció a los cien días de la intervención quirúrgica en el contexto de una sepsis por enterobacter cloacae. El estudio necrópsico puso de manifiesto: a) una nefropatía de cambios mínimos con algunos glomérulos con lesiones de esclerosis segmentaria y focal; b) una sepsis con distintos focos pulmonares bronconeumónicos, esplenitis séptica y leucocitosis sinusoidal hepática marcada; existía infección pulmonar por citomegalovirus; c) ateromatosis aórtica moderada con trombosis con obstrucción total de la luz de la arteria ilíaca externa derecha y trombosis parietal en cara anterior de aorta por debajo de las arterias renales (fig. 2); d) bronquitis crónica.

Discusión

Son de sobra conocidos los fenómenos trombóticos como complicación de todo síndrome nefrótico, y de manera preferente en territorios venosos^{2, 4, 13}. Entre las arterias, las pulmonares son las más frecuentemente afectadas como manifestación trombótica «in situ»^{6-8, 12, 14}. Han sido considerados distintos factores como causa de dichos fenómenos trombóticos;

entre ellos las alteraciones en el sistema de la coagulación¹³, la utilización de diuréticos con la consiguiente hipovolemia^{15, 16} y tal vez la glomerulopatía subyacente¹⁷.

Las alteraciones descritas en el sistema de coagulación han sido atribuidas a diferentes anomalías, entre las cuales un hecho prácticamente constante es la hiperfibrinogenemia^{2, 13, 18}, tal y como ocurrió en nuestro enfermo; también se han barajado otras etiologías, como el déficit de antitrombina III^{19, 20}, cuya actividad era normal en nuestro paciente. No sólo esto, ya que se han descrito todo tipo de alteraciones en los factores de coagulación en el síndrome nefrótico^{1, 13, 18, 21}, y cuyo resultado final es el de una tendencia a la hipercoagulabilidad¹⁸; recientemente, Cameron²² ha abogado por la importancia del aumento de agregabilidad plaquetaria inducido por la hipoalbuminemia que aumentaría la síntesis de ácido araquidónico con los consiguientes pasos a tromboxano A₂ y tromboxano B₂, potente agregante plaquetario²³; asimismo también se aumentaría la agregabilidad por la actividad aumentada del factor Von Willebrand secretado por las plaquetas y las células endoteliales²³.

Por fin, se han considerado una serie de parámetros analíticos, hematócrito, fibrinógeno, creatinina, antitrombina III, plasminógeno y alfa-2 inhibidor de plasmina, cuya suma de alteraciones podría predecir fielmente el riesgo de trombosis²⁴. En este contexto se ha apuntado como posibilidad el tratamiento con aspirina para prevenir la trombosis arterial²⁵ o, como se había aconsejado, evitar en lo posible pequeños traumatismos sobre los vasos^{9, 26}, y si se considera el tratamiento esteroideo como factor coadyuvante en los fenómenos trombóticos, cambiarlo por ciclofosfamida⁹.

Otra causa a la que se le ha dado importancia es la hipovolemia del enfermo como factor de riesgo de las trombosis vasculares en el síndrome nefrótico. En este sentido, la terapéutica con diuréticos podría empeorar una situación de hipovolemia del espacio intravascular preexistente en todo síndrome nefrótico, con la consiguiente hiperviscosidad y hemoconcentración, y con ello favorecer los fenómenos trombóticos vasculares^{10, 15, 16}. En nuestro enfermo, los diuréticos podrían haber jugado un importante papel coadyuvante en la trombosis arterial.

Recientemente también se han detectado fenómenos inmunológicos en la tendencia trombótica de estos enfermos, hecho sobre todo remarcable en el lupus eritematoso diseminado y los anticuerpos anticardiolipina²⁷.

Por último, no podemos obviar que el enfermo estaba afecto de una ateromatosis que, aunque moderada, era evidente. La presentación de isquemia aguda de extremidades inferiores por trombosis arterial es poco frecuente²⁸, pero no nula, y podría haber

jugado su papel patogénico en la trombosis arterial de este enfermo.

En cuanto a la glomerulopatía subyacente se ha barajado el fenómeno causa-efecto entre la glomerulonefritis membranosa y la trombosis de venas renales, dudándose incluso en si la trombosis es consecuencia de la glomerulopatía o viceversa, aunque no sea un hecho exclusivo de dicha glomerulonefritis^{17, 29, 30}. No es extraño encontrar en la literatura médica casos clínicos cuyo diagnóstico final de glomerulopatía y trombosis de venas renales se ha hecho en el estudio de fenómenos trombóticos distantes³¹. En el caso de nuestro enfermo, se trataba de una nefropatía de cambios mínimos en el que, al disponer de toda la pieza renal en la necropsia, se apreciaron discretas lesiones de esclerosis segmentaria y focal en aislados glomérulos, tal y como podría sospecharse de la corticorresistencia evidenciada.

A manera de conclusión, queremos resaltar el hecho realmente excepcional de presentación de trombosis arterial en un adulto, a pesar de su contexto de arteriosclerosis, siendo los casos preexistentes descritos realmente muy puntuales. A pesar de su rareza es aconsejable manejar estos enfermos con tratamiento diurético no muy enérgico, con antiagregantes plaquetarios, y evitar toda manipulación como punciones arteriales sobre su sistema vascular.

Bibliografía

- Mukherjee AP, Toh BH, Chan GL, Lau KS y White JC: Vascular complications in nephrotic syndrome: relationship to steroid therapy and accelerated thromboplastin generation. *Br Med J* 4:273-276, 1970.
- Kendall AG, Lohmann RC y Dossetor JB: Nephrotic syndrome. A hypercoagulable state. *Arch Int Med* 127:1021-1027, 1971.
- Sharpstone P, Ogg CS y Cameron JS: Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults: I. Survey of incidence in South-East England. *Br Med J* 2:533-535, 1969.
- Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Sharpstone P y Brown CB: The nephrotic syndrome in adults with «Minimal change» glomerular lesions. *Q J Med* 171:461-468, 1974.
- Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RHR y Cameron JS: Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1:368-370, 1985.
- Gootman N, Gross J y Mensch A: Pulmonary artery thrombosis. A complication occurring with prednisone and chlorothiazide therapy in two nephrotic patients. *Pediatrics* 34:861-868, 1964.
- Habib R, Courtecuise V y Bodaghi E: Thrombose des artères pulmonaires dans les syndrome néphrotiques de l'enfant. *J Urol Néphrol* 74:349-362, 1968.
- Lieberman E, Heuser E, Gilchrist GS, Donnell GN y Landing BH: Thrombosis, nephrosis and corticosteroid therapy. *J Pediatr* 73:320-328, 1968.
- Cameron JS, Ogg CS, Ellis FG y Salmon MA: Femoral arterial thrombosis in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 46:215-216, 1971.
- Parrish RA, Scurry RB y Robertson III AF: Recurrent arterial thrombosis in nephrosis. *Am J Dis Child* 130:428-429, 1976.
- Report of the International study of kidney disease in children. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. *Pediatrics* 73:497-501, 1984.
- Symchych PS y Perrin EV: Thrombosis of the main pulmonary artery in nephrosis. Thromboembolism as a complication of nephrosis. *Am J Dis Child* 110:636-642, 1965.
- Vaziri ND: Nephrotic syndrome and coagulation and fibrinolytic abnormalities. *Am J Nephrol* 3:1-6, 1983.
- Levin SE, Zamit R y Schmaman: Thrombosis of the pulmonary arteries and the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1:153-154, 1967.
- Strauss J, Freundlick M y Zilleruelo G: Nephrotic edema: etiopathogenic and therapeutic considerations. *Nephron* 38:73-75, 1984.
- Cameron JS: Coagulation and thromboembolic complications of the nephrotic syndrome. *Adv Nephrol* 14:75-114, 1984.
- Llach F, Koffler A, Finck E y Massry SG: On the incidence of renal vein thrombosis. *Arch Int Med* 137:333-336, 1977.
- Panicucci F, Sagripanti A, Vispi M, Pinori E, Lecchini L, Barsotti G y Giovannetti S: Comprehensive study of hemostasis in nephrotic syndrome. *Nephron* 33:9-13, 1983.
- Kaufmann RH, Veltkamp JD, Van Tilburg NH y Van Es LA: Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 65:607-613, 1978.
- Vaziri ND, Paule P, Tohey J, Hung E, Alikhani S, Darwish R y Pahl MV: Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Arch Int Med* 144:1802-1803, 1984.
- Vaziri ND, Tohey J, Paule P, Hung E, Darwish R, Barton CH y Alikhani S: Urinary excretion and deficiency of prothrombin in nephrotic syndrome. *Am J Med* 77:433-436, 1984.
- Cameron JS: Conferencia sobre complicaciones del síndrome nefrótico. XVII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, Las Palmas de Gran Canaria, 1985.
- Harlan JM y Harker LA: Hemostasis, thrombosis and thromboembolic disorders. The role of arachidonic acid metabolites in platelet-vessel wall interactions. *Med Clin North Am* 65:855-880, 1981.
- Francis Jr. RB, Sandler RM, Levitan D, Weiner J, Feinstein EI y Massry SG: Use of non invasive laboratory testing in the prediction of thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 4:43-47, 1984.
- Salzman EW: Aspirin to prevent arterial thrombosis. *N Engl J Med* 307:113-115, 1982.
- Lau SO, Bock GH, Edson JR y Michael AF: Sagittal sinus thrombosis in the nephrotic syndrome. *J Pediatr* 97:948-950, 1980.
- Anticardiolipin antibodies: risk factor for venous and arterial thrombosis. *Lancet* 1:912-913, 1985.
- Cambris RP y Abbott WM: Acute arterial thrombosis of the lower extremity. Its natural history contrasted with arterial embolism. *Arch Surg* 119:784-787, 1984.
- Llach F, Arieff AI y Massry SG: Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome. A prospective study of 36 adults patients. *Ann Int Med* 83:8-14, 1975.
- Cade R, Spooner G, Juncos L, Fuller T, Tarrant D, Raulerson D, Mahoney J, Pickering M, Grubb W y Marbury T: Chronic renal vein thrombosis. *Am J Med* 63:387-397, 1977.
- Tejedor A, Valverde V, Pereda JM, Barat A y Casado S: Síndrome nefrótico y trombosis de las venas renales. A propósito de dos casos. *Nefrología* 3:217-220, 1983.