

# Múltiplas trombozes arteriais decorrentes de síndrome nefrótica: um relato de caso

## Multiple arterial thrombosis due to nephrotic syndrome: a case report

Luan Moraes Ferreira<sup>1</sup>, Vanessa Kemilly Gomes Lima<sup>1</sup>, Diego Rayan Teixeira De Sousa<sup>1</sup>, Remita Viegas Vieira<sup>2</sup>, Maria Clara Ribeiro Bezerra Esposito<sup>1</sup>, Emanuel Pinheiro Esposito<sup>1</sup>

### RESUMO

A síndrome nefrótica é uma doença glomerular definida pela presença de proteinúria >3.5g, edema, dislipidemia e hipoalbuminemia. A fisiopatologia da síndrome gera alterações séricas que levam a um estado de hipercoagulabilidade que afeta principalmente os leitos venosos. Casos de trombozes arteriais são raros e em geral possuem evolução clínica desfavorável. Relatamos um raro caso de síndrome nefrótica por glomerulosclerose segmentar focal variante “TIP LESION” complicada com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi) e múltiplas trombozes de artérias de membro inferior esquerdo. Após manejo conservador o paciente evoluiu com regressão completa do quadro trombótico, apresentando também melhora completa dos déficits neurológicos sem a implementação de estratégias intervencionistas. Nosso relato reforça a importância de uma minuciosa avaliação do risco de eventos tromboembólicos em pacientes com síndrome nefrótica, otimizando o tempo de início de anticoagulação profilática. Além disso, destacamos a importância de um elevado grau de suspeição clínica para a detecção precoce de episódios de trombose arterial, possibilitando adequado manejo dos quadros e minimização dos danos a longo prazo.

**Descritores:** Síndrome nefrótica; Embolia e trombose; Trombose intracraniana; AVC isquêmico; Artéria femoral.

### ABSTRACT

Nephrotic syndrome is a glomerular disease defined by the presence of proteinuria >3.5g, edema, dyslipidemia and hypoalbuminemia. The pathophysiology of the syndrome generates serum alterations that lead to a state of hypercoagulability that mainly affects the venous blood vessels. Cases of arterial thrombosis are rare and generally have an unfavorable clinical outcome. We report a rare case of nephrotic syndrome due to segmental and focal glomerulosclerosis variant “TIP LESION” complicated with ischemic stroke and multiple thrombozes of left lower limb arteries. After conservative management the patient evolved with complete regression of the thrombotic condition, also presenting complete improvement of neurological deficits without the implementation of interventional strategies. Our report reinforces the importance of a thorough assessment of the risk of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome, optimizing the timing of initiation of prophylactic anticoagulation. In addition, we highlight the importance of a high degree of clinical suspicion for the early detection of arterial thrombosis episodes, enabling appropriate management of the conditions and minimization of long-term damage.

**Keywords:** Nephrotic syndrome; Embolism and thrombosis; Intracranial thrombosis; Ischemic stroke; Femoral artery.

### INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é definida pela perda de 3 a 3.5g de proteína pela via urinária em 24 horas ou pelo exame de *spot* urinário com valores de relação proteinúria/creatinúria  $\geq 3$  a 3.5 mg<sup>1</sup>. O quadro clínico clássico é composto por edema acentuado -

habitualmente envolvendo membros inferiores, com potencial acometimento de genitália e abdômen -, anasarca, dislipidemia e hipoalbuminemia<sup>1</sup>. As causas primárias de SN são: doença por lesão mínima, nefropatia membranosa e glomerulosclerose segmentar focal (GESF) - sendo essa a principal causa em adultos e a

<sup>1</sup> Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade do Estado do Pará, Santarém, Pará, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém, Pará, Brasil

**Autor correspondente:** Luan Moraes Ferreira. Universidade do Estado do Pará, Av. Plácido de Castro, 1399 - Aparecida, Santarém - PA.

Tel.: (93) 3512-800 - E-mail: [moraesferreiraluan@gmail.com](mailto:moraesferreiraluan@gmail.com)

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** CAAE: 63001022.7.0000.5168 - Nº Parecer: 5.719.688 da Universidade do Estado do Pará - Campus XII em Santarém-PA.

**Conflito de Interesses:** Nenhum.

segunda glomerulopatia mais prevalente na América Latina<sup>1,2</sup>.

Fenômenos trombóticos no leito venoso são uma complicação conhecida da síndrome nefrótica em adultos, contudo, episódios de trombose arterial possuem frequência significativamente menor - embora com potencial catastrófico de evolução desfavorável - e são vistos especialmente na população pediátrica<sup>3</sup>. A fisiopatologia do estado de hipercoagulabilidade na SN não é totalmente compreendida mas os dados até o presente momento sugerem que a perda urinária de antitrombina III, a hiperatividade plaquetária e alterações no sistema fibrinolítico desempenham um papel importante<sup>3</sup>.

O presente estudo descreve a abordagem diagnóstica e terapêutica realizada em um paciente com diagnóstico de SN acompanhado no ambulatório de nefrologia que evoluiu com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi) e trombose de arterial em membro inferior esquerdo. O relato foi desenvolvido em conformidade com os princípios éticos vigentes, obtendo aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 63001022.7.0000.5168 - N° Parecer: 5.719.688).

## DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de 21 anos, pardo, sexo masculino, previamente hígido, foi referenciado ao ambulatório de nefrologia com queixa de inchaço e dispneia progressivos há 2 meses, associados a urina espumosa. Negou tabagismo e etilismo. Ao exame físico apresentava: anasarca; edema periorbitário; murmúrios vesiculares abolidos em bases pulmonares; exame de ultrassonografia (USG) a beira leito evidenciando ascite e derrame pleural volumosos, bem como redução da diferenciação córtico-medular em ambos os rins, sugerindo doença renal parenquimatosa. Dados antropométricos: pesando 88 kg (peso habitual = 65 kg); pressão arterial (PA): 120 x 80 mmHg.

Os exames laboratoriais evidenciaram: Creatinina 1.9 mg/dL; Ureia 117 mg/dL; Sódio 137 mEq/L; Potássio 3.7mEq/L; Albumina 1.15 g/dL; EAS com proteinúria ++ e cilindros granulosos; relação proteinúria/creatinúria em amostra isolada de urina 7.04; Colesterol total 750 mg/dL; Triglicerídeos 683 mg/dL; LDL 337 mg/dL. Os testes sorológicos para Hepatite B, C e HIV foram não reagentes. FAN e anti-PLA2R não reagentes.

Diante dos achados recebeu o diagnóstico de SN, sendo realizadas orientações e tratamento não imunossupressor com enalapril 5mg/dia, hidroclorotiazida 25mg/dia, furosemida 40 mg/dia e rosuvastatina 20 mg/dia. Realizou biópsia renal para estabelecer o

diagnóstico histológico. Nos dois primeiros meses o paciente evoluiu com melhora progressiva da anasarca, bom controle pressórico e redução de peso, alcançando 79 kg. A análise histopatológica evidenciou glomeruloesclerose segmentar focal, variante *TIP LESION* e atrofia tubular focal com fibrose intersticial leve. Iniciou então tratamento padrão de primeira linha com prednisona 60 mg/dia.

Após 30 dias de corticoterapia houve boa resposta terapêutica com resolução completa da dislipidemia, regressão significativa do edema com redução de peso (novo peso: 70kg) e aumento da albumina sérica. Apresentava manutenção da proteinúria ++ no EAS e relação proteinúria/creatinúria em amostra isolada de urina em amostra urinária de 6.53.

No terceiro mês de tratamento o paciente foi admitido no departamento de emergência devido a quadro de disartria, desvio da rima labial e hemiparesia à esquerda. Ao exame físico apresentava-se afebril, com frequência cardíaca de 110 bpm, frequência respiratória de 18 rpm. A glicemia capilar era 90 mg/dL, a PA em ambos os membros era 160x90 mmHg e a saturação de O<sub>2</sub> era 96%. Na avaliação inicial, a escala de coma de Glasgow foi de 15/15 pontos e o *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) mensurado em 10 (paralisia facial esquerda: 2 pontos, membro superior esquerdo: 4 pontos, membro inferior esquerdo: 2 e disartria: 2 pontos).

A avaliação laboratorial: Hb 13 g/dL; Leucócitos 8.000 células/mm<sup>3</sup>; Plaquetas 300.000/mm<sup>3</sup>; Ureia 55 mg/dL; Creatinina 2.1 mg/dL; INR 1.1; TTPa 20.1 segundos; Sódio 138 mEq/L; Potássio 4,1 mEq/L. O eletrocardiograma de 12 derivações realizado no setor de emergência apresentou ritmo sinusal sem quaisquer alterações patológicas.

A tomografia computadorizada (TC) sem contraste de crânio (Figura 1) foi realizada após 180 minutos do ictus apresentou alterações compatíveis com isquemia cerebral em topografia de artéria cerebral média direita, resultando em diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico.

Em virtude da indisponibilidade de terapia de reperfusão através de trombolítico e/ou trombectomia mecânica no município a equipe optou pelo manejo clínico conservador a partir de: manutenção da glicemia na faixa de 70 a 140mg/dL; observação rigorosa da PA tendo como alvo valores abaixo de <220 x 120mm/Hg; elevação da cabeceira do leito à 30°; instituição de dieta zero e vigilância da capacidade de proteção de vias aéreas e saturação de O<sub>2</sub>.

Após 24 horas da entrada no serviço o paciente evoluiu com regressão significativa dos déficits neu-

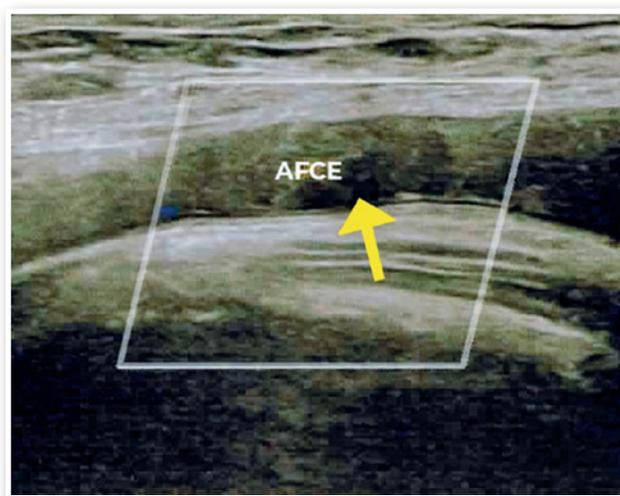
rológicos, apresentando NIHSS 1 (disartria: 1 ponto). Novos exames laboratoriais evidenciaram: Hb 13 mg/dL; Ureia 50 mg/dL; Creatinina 2 mg/dL; Sódio 140 mEq/L; Potássio 4.2 mEq/L; Colesterol Total 130 mg/dL; Colesterol LDL 45 mg/dL; Triglicérides 140 mg/dL. O eletrocardiograma de 12 derivações demonstrou novamente ritmo sinusal sem marcadores patológicos. Após estabilização clínica, o paciente recebeu alta com encaminhamento para acompanhamento ambulatorial precoce para investigação mais detalhada acerca da etiologia do quadro isquêmico.

Na terceira semana após a alta, o paciente evoluiu com dor de forte intensidade e incapacitante em membro inferior esquerdo (MIE), refratária ao uso de analgésicos, motivando uma nova entrada na emergência. Ao exame físico o MIE apresentava palidez em extremidade, ausência de pulso pedioso, poiquilotermya, redução da sensibilidade e redução da força muscular (+/++++). Seus sinais vitais eram: FC 120 bpm; FR 16 rpm; Saturação de O<sub>2</sub> 95%; PA 150 x 90 mm/Hg. O laboratório solicitado revelou: Hb 14mg/dL; Ureia 58 mg/dL; Creatinina 2.2 mg/dL; TGO 30 U/L; TGP 44 U/L; CPK 500 U/L

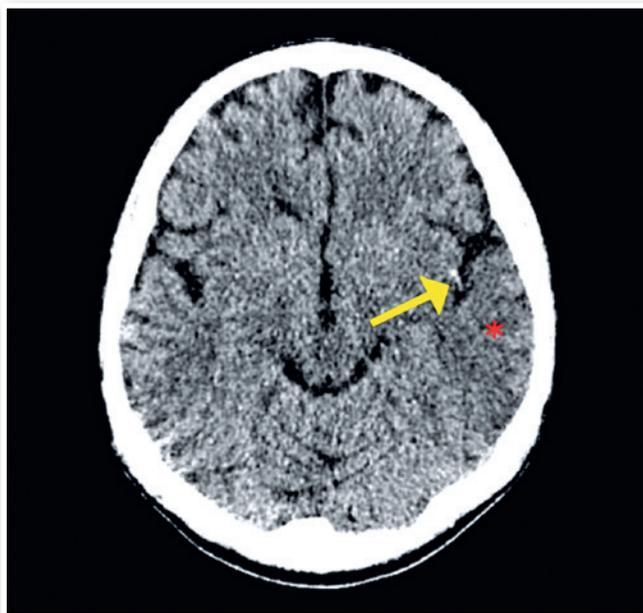
USG doppler evidenciou artéria femoral comum de trajeto normal, sem fluxo vascular ao doppler, ocluída por trombo hipoecoico (Figura 2); artéria femoral profunda e superficial ocluídas por trombo - com artéria profunda exibindo revascularização parcial por vias colaterais (Figura 3); artérias poplítea e fibular ocluídas

por trombo; artérias tibial posterior e anterior ocluídas por trombo.

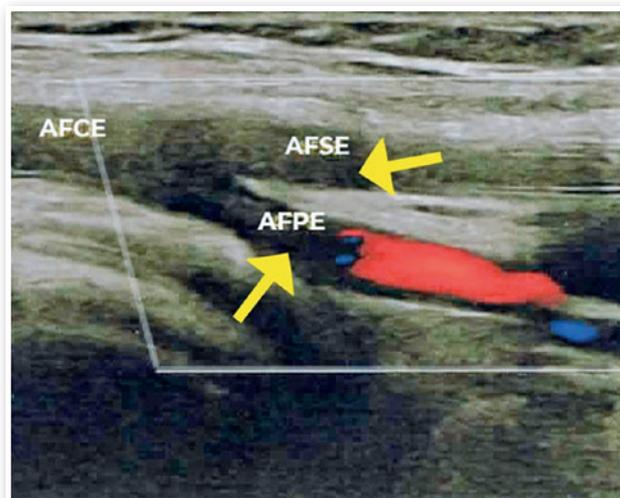
Foi iniciada a terapia anticoagulante com heparina não-fractionada associada à AAS (dose de ataque 300mg VO, seguidos de 100mg/dia) com monitorização de TTPA. O controle da dor foi realizado com morfina e cuidados ao membro. Exames laboratoriais para esclarecimento etiológico do quadro com resultados negativos para anticorpo anticardiolipina, anti-beta-2-glicoproteína, anticoagulante lúpico, fator V Leiden, fator antinuclear e deficiência de proteína C e S. O eletrocardiograma de 12 derivações não demonstrou



**Figura 2.** USG doppler de artéria femoral comum esquerda. AFCE: Artéria Femoral Comum Esquerda. Seta: trombo hipoecoico causando ausência de fluxo no doppler.



**Figura 1.** Tomografia Computadorizada de crânio sem contraste. Seta: Sinal de Artéria Hiperdensa (ramo M2 da Artéria Cerebral Média). \*Perda de diferenciação da substância branca e cinza.



**Figura 3.** USG doppler de artérias femorais superficial e profunda. AFCE: Artéria Femoral Comum Esquerda; AFSE: Artéria Femoral Superficial Esquerda; AFPE: Artéria Femoral Profunda Esquerda. Setas: trombos hipoecoicos.

alterações patológicas e o ecocardiograma foi realizado com boa visualização das 4 câmaras cardíacas, não demonstrando anormalidades.

Após 48 horas o paciente apresentou melhora clínica com regressão da palidez e poiquilotermya, recuperação da sensibilidade, retorno do pulso pedioso - embora ainda reduzido em comparação ao membro contralateral - e aumento da força muscular (++++/++++). Com a mudança no quadro, a equipe de cirurgia vascular optou por não realizar o tratamento invasivo, recomendando a manutenção das terapias já instituídas.

O paciente apresentou regressão completa dos sintomas de oclusão arterial aguda 72 horas após a admissão, permanecendo hospitalizado para a investigação etiológica. Em virtude da exclusão de outras causas de tromboembolismo arterial a etiologia atribuída aos episódios recentes de AVCi e trombose de artéria femoral foi a SN.

O paciente recebeu alta do serviço 5 dias após a entrada com encaminhamento para acompanhamento no ambulatório de nefrologia e prescrição de prednisona 60 mg/dia; enalapril 5mg/dia; hidroclorotiazida 25 mg/dia; AAS 100 mg/dia; dabigatrana 150 mg/dia.

Após 10 meses do episódio de AVCi foi realizada consulta de segmento no ambulatório. O paciente apresentava bom estado geral, com regressão completa da síndrome edemigênica, PA 120 x 80 mmHg, pulso pedioso reduzido à esquerda, peso normalizado (62 kg), perfil lipídico adequado e albumina em níveis séricos dentro da normalidade. Medicamentos em uso: enalapril 5mg/dia; hidroclorotiazida 25 mg/dia; AAS 100 mg/dia; Dabigatrana 150mg/dia.

## DISCUSSÃO

O principal fator de risco para a ocorrência de tromboembolismo na SN é a albumina sérica <2-2.5g/dL, sendo recomendável considerar o uso de anticoagulação profilática se este achado laboratorial estiver associado a proteinúria >10g/dia, Índice de Massa Corpórea 35 kg/m<sup>2</sup>, predisposição genética a tromboembolismo, insuficiência cardíaca com *Heart Failure New York Heart Association* classe III ou IV, cirurgia ortopédica/abdominal recente ou imobilização prolongada<sup>4</sup>. O paciente deste estudo, embora apresentasse valor compatível com a recomendação referente à hipoalbuminemia, não possuía nenhum outro fator de risco, evidenciando o desafio quanto à individualização da realização de profilaxia para quadros tromboembólicos nestes pacientes.

A ocorrência de AVCi em adultos com idade inferior a 45 anos é um fenômeno raro, com incidência

variando de 3.4-11.3/100000 casos ao ano<sup>5</sup>. As etiologias mais frequentes neste grupo são doenças vasculares, patologias cardíacas, gestação e estado de hipercoagulabilidade<sup>5</sup>. A associação de AVCi com SN é extremamente rara, com poucos casos descritos na literatura internacional, e deve ser considerada quando as causas mais prováveis forem afastadas em especial nos pacientes com histórico de glomerulopatia - destaca-se que apesar de estudos sugerirem que a deficiência de antitrombina III está relacionada ao AVCi, a sua dosagem sérica parece ter pouco valor tanto na predição de risco quanto na investigação etiológica<sup>6,7</sup>. Os casos relatados indicam uma maior prevalência em homens na faixa etária de 36 anos, com comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes e tabagismo, sendo a nefropatia membranosa o principal padrão histológico encontrado nestes pacientes<sup>6</sup>.

As características clínicas da trombose arterial variam conforme o local atingido, sendo mais frequente o acometimento dos vasos renais, aórticos, femorais e cerebrais<sup>8</sup>. Os casos nos membros inferiores, em geral cursam com dor, palidez, ausência de pulso, poiquilotermya, parestesia e paralisia, sendo fundamental a rápida identificação do quadro para minimizar perda tecidual e aumentar as chances de preservação do membro<sup>9</sup>. Após o atendimento inicial deve ser realizada uma minuciosa investigação etiológica, com especial foco para causas cardíacas como vegetação valvar, trombo em ventrículo esquerdo ou direito e *shunt* intracardíaco<sup>9</sup>. Após a exclusão de causas mais prevalentes é possível incluir a SN no raciocínio clínico.

É raro que a SN atue como etiologia de tromboes arteriais multifocais na população adulta, com somente outros 2 casos de acometimento simultâneo dos sítios femoral e cerebral<sup>10</sup>. A maior parte destes quadros de múltiplas tromboes arteriais possui evolução desfavorável, com morte ocorrendo em 50% dos pacientes e alta taxa de amputação<sup>10</sup>. Em virtude da elevada morbimortalidade envolvida, é fundamental ao corpo assistencial possuir elevado grau de suspeição clínica e amplo conhecimento acerca desta complicação pouco usual da SN.

## REFERÊNCIAS

1. Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic Syndrome. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2020 Dec;47(4):597-613. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.002>
2. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: Results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(4):661-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx189>

3. Nagalla VK, Raju SB, Ramesh Bura NR. Arterial Thrombosis Associated with Factor V Leiden Mutation in a Child with Nephrotic Syndrome. Vol. 31, Indian journal of nephrology. India; 2021. p. 187-9.
4. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4): S1-276.
5. Neoh KK, Tang ASN, Looi I, Anita BM. Ischemic Stroke in a Young Patient with Nephrotic Syndrome and Antiphospholipid Syndrome. Vol. 2020, Case reports in nephrology. United States; 2020. p. 8828864.
6. Roy C, Deschaintre Y, Sabbagh R, Roy D, Cardinal H, Bollée G. Ischemic Stroke of Possible Embolic Etiology Associated with Nephrotic Syndrome. Vol. 2, *Kidney international reports.* United States; 2017. p. 988-94.
7. Gigante A, Barbano B, Liberatori M, Sardo L, Gasperini ML, Rosato E, et al. Nephrotic Syndrome and Stroke. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2013 Jul 1;26(3):769-72. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463201302600322>
8. Tachamo N, Dhital R, Timilsina B, Nazir S, Lohani S, Poudel DR. Popliteal arterial thrombosis in nephrotic syndrome: a case report. Vol. 7, *Journal of community hospital internal medicine perspectives.* United States; 2017. p. 34-6.
9. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Gonçalves FB, Cochennec F, Debus ES, et al. - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia - Editor's Choice. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Volume 59, Issue 2, 173. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006>
10. Lee CH, Chen KS, Tsai FC, Chien YY, Lee N. Concurrent thrombosis of cerebral and femoral arteries in a patient with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 2000;20(6):483-6.