

DOENÇA RENAL ATEROEMBÓLICA: UMA CAUSA DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA POUCO EXPLORADA

CLAUS DIETER DUMMER¹, FRANCISCO J. V. VERONESE², MARJANA PIANA³

Trabalho realizado no Hospital Santa Cruz, vinculado a Faculdade de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS

RESUMO

O ateroembolismo é uma doença multisistêmica que afeta vários órgãos, entre os quais o rim, através da liberação de êmbolos de colesterol de uma placa aterosclerótica erodida, ocasionando obstrução vascular em diversos tecidos. A doença renal ateroembólica (DRAE), histologicamente representada por cristais de colesterol nas arteríolas do rim acompanhados de um infiltrado inflamatório perivascular, é causa de insuficiência renal aguda muitas vezes grave e prolongada, que ocorre semanas ou mesmo meses após o episódio embólico. A DRAE apresenta prognóstico ruim com elevada mortalidade. Apresentamos neste relato o caso de um paciente com DRAE que se manifestou clinicamente dois meses após a realização de um cateterismo cardíaco seguido de uma angioplastia coronária. A prevalência, manifestações clínicas, histologia renal, tratamento e o prognóstico da DRAE são discutidos.

Unitermos: Embolia de colesterol. Cateterismo cardíaco. Insuficiência renal aguda.

INTRODUÇÃO

O ateroembolismo é uma doença multisistêmica, afetando diversos órgãos como pele, rins, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. Em 25% dos casos podem ocorrer de forma espontânea, mas na maioria das vezes é uma complicação de procedimentos endovasculares e/ou terapia anticoagulante ou trombolítica, quando êmbolos de colesterol deslocam-se de uma placa aterosclerótica erodida de uma grande artéria (em geral a aorta) e ocluem pequenas artérias e arteríolas em diferentes órgãos, ocasionando infarto isquêmico. A doença renal ateroembólica (DRAE) pode ser definida como uma insuficiência renal secundária à oclusão das artérias e arteríolas renais por êmbolos de colesterol que se depositam na forma de cristais¹⁻⁵. A incidência exata da DRAE não é conhecida, pois muitos casos não são diagnosticados ou são identificados post-mortem^{1,2}. A sua apresentação clínica é variável, desde um quadro subclínico até uma doença fatal. O método diagnóstico mais acurado é a biópsia renal, que mostra cristais de colesterol ocluindo artérias interlobulares e arteríolas, acompanhados de infiltrado inflamatório mononuclear e eosinofílico^{1,2,5}. A DRAE é uma complicação devastadora da doença aterosclerótica, e até o momento não tem um tratamento que seja específico e eficaz^{1,2, 6-8}.

CASO

Paciente de 54 anos, branco, do sexo masculino, 83 kg, admitido no hospital com quadro de síndrome coronariana aguda (SCA) e supradesnível no segmento ST, sugerindo infarto inferior. Foi submetido à terapia trombolítica com estreptoquinase. Contudo, não houve sinais clínicos e eletrocardiográficos de reperfusão.

Na admissão, o paciente apresentava creatinina sérica de 0,9 mg/dl e uma filtração glomerular estimada de 70,3 ml/minuto. Realizou cateterismo cardíaco no dia seguinte à identificação de uma lesão severa na coronária descendente anterior (ADA) e oclusão proximal da coronária direita (ACD). Foi então submetido à angioplastia coronária e colocação de *stent* na ADA. Devido a dificuldades técnicas não foi possível ultrapassar a lesão da ACD, e duas semanas após foi realizada nova tentativa de angioplastia da ACD, sem sucesso. Após o procedimento não foi coletada creatinina de controle pela equipe assistente.

Dois meses após a SCA, paciente fez revisão ambulatorial, queixando-se de fraqueza, dor lombar bilateral e dor nos membros inferiores. Ao exame físico apresentava-se hidratado, eupnéico, afebril, normotenso (PA 110/80 mmHg) mas com sinais de má perfusão periférica, principalmente nos dedos de ambos os pés (livores). Seus exames laboratoriais mostraram: hematócrito 35%, hemoglobina 11,7g/dl, leucócitos 7500 (bastonados 2% e segmentados 69%), plaquetas 171.000, creatinina sérica 2,9 mg/dl, uréia sérica 107 mg/dl, exame qualitativo de urina com traços de proteína e proteinúria de 170 mg/24h. Paciente foi internado com o diagnóstico de insuficiência renal aguda, e durante sua evolução houve piora progressiva da função renal, com débito urinário normal. Os exames do seguimento mostraram creatinina 4,0 mg/dl, uréia 110 mg/dl e aumento da proteinúria para 1184 mg/24h. Foram negativos na investigação complementar o fator antinuclear, anti-DNA, P-ANCA e C-ANCA, assim como os complementos séricos C3 e C4, 135 (88 a 201 mg/dl) e 20 mg/dl (16 a 47 mg/dl), respectivamente.

O paciente foi então submetido à punção biópsia renal, e o exame anatomopatológico mostrou 42 glomérulos, dos quais dois eram obsoletos e os demais preservados. Interstício com escassas áreas de fibrose e atrofia tubular. Presença de três ramos arteriais com êmbolos de colesterol. Presença de

1. Mestrado em Nefrologia - Professor Assistente do Departamento de Biologia Molecular e Farmácia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS
2. Pós-Doutorado em Fellow in Renal Pathology, Immunopathology - Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS
3. Graduação em Medicina - Acadêmica do 5º semestre da Faculdade de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS

Figura 1 - Biópsia renal mostrando imagem “negativa” dos cristais de colesterol em artérias e arteríolas renais, acompanhados de infiltrado inflamatório perivascular (HE, aumento de 100x)

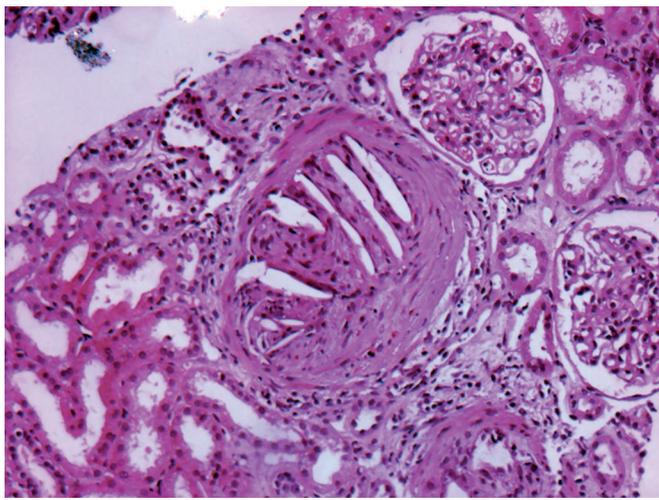
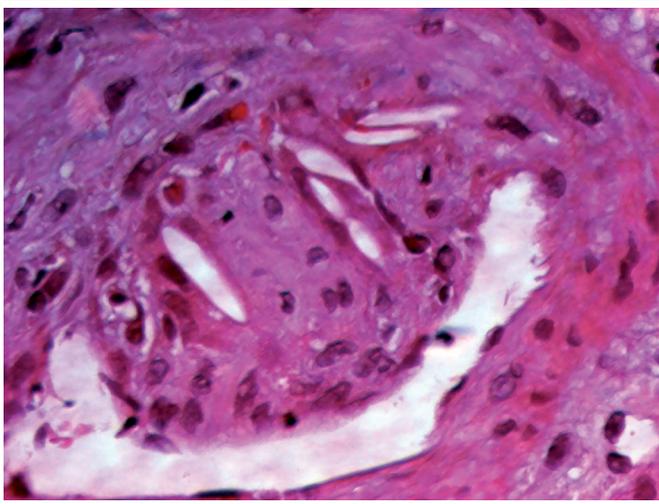


Figura 2 - Detalhe da biópsia renal mostrando imagem “negativa” dos cristais de colesterol e células mononucleares em arteríola renal (HE, 400x)



arteríolas com contornos externos lisos e sinais de êmbolos de colesterol no seu interior, cercados por fibrose e infiltrado de células mononucleares (Figuras 1 e 2). Na imunofluorescência as secções histológicas revelaram 17 glomérulos com ausência de depósitos de imunocomplexos. Com bases nesses dados, foi feito o diagnóstico de ateroembolismo renal. O paciente foi tratado com medidas de suporte e não necessitou de tratamento dialítico. Após 11 meses deste quadro, segue em acompanhamento ambulatorial, e sua creatinina sérica é 3,5 mg/dl.

DISCUSSÃO

A ateroembolia foi descrita pela primeira vez por Panum em 1862⁹, caracterizada pela tríade clássica de *livedo reticularis*, insuficiência renal aguda e eosinofilia. A DRAE é uma entidade que pode ser definida como uma insuficiência renal secundária à oclusão das artérias renais, arteríolas e capilares glomerulares por placas de gordura advindas da aorta¹⁻⁵. A liberação de êmbolos de colesterol dessas placas erodidas para a circulação sistêmica pode ocorrer espontaneamente ou, mais frequentemente, em decorrência de um evento precipitante, como a manipulação de grandes artérias em procedimentos endovasculares tais como a arteriografia, a angioplastia e após o uso de anticoagulantes e, com maior frequência, trombolíticos^{3,7,10-13}. Pode, ainda, apresentar-se de forma espontânea em 25% dos casos¹. Raramente apresenta-se de forma atípica manifestada por febre, mialgias e envolvimento multissistêmico, mimetizando um quadro de vasculite^{1,2}.

Estima-se que a ateroembolia ocorra em até 2% do total de cateterismos cardíacos, associados a uma mortalidade em torno de 70% no primeiro ano após o procedimento^{1,3,4,7}. Blakenship et al.¹⁰ relataram ateroembolismo em 12% dos pacientes que foram submetidos a angiografia coronariana e cirurgia de revascularização miocárdica após infarto agudo do miocárdio. Por outro lado, a incidência exata de DRAE não é conhecida, pois muitos pacientes evoluem sem ou com mínimas manifestações clínicas, quando não se suspeita deste diagnóstico. Os dados da literatura limitam-se a relatos de casos isolados ou pequenas séries de casos, e discussões clínico-patológicas ou anatomo-clínicas^{3,7,8,11,13-15}.

A DRAE é uma doença mais comum em homens e em caucasianos, sendo rara antes dos 50 anos. Thurlbeck et al.¹⁶, em um estudo de revisão de autópsias, descrevem uma incidência de 4% em indivíduos com 65 anos ou mais, os quais apresentavam mínima doença aterosclerótica. Entretanto, a incidência pode aumentar para 77% em pacientes mais idosos com aterosclerose severa, a maioria submetida a cirurgia de aneurisma de aorta abdominal. Jones et al.¹⁷, em estudo de biópsias renais, relataram uma incidência de 1,1% de depósitos de cristais de colesterol e infiltrado inflamatório. Esta baixa incidência de DRAE diagnosticada por biópsia provavelmente se deva a um viés de seleção, relacionada à indicação de biópsia renal.

Entretanto, nos últimos anos a incidência de DRAE parece estar aumentando, o que pode estar associado a maior vigilância clínica e suspeita diagnóstica, ao aumento da longevidade em pacientes com doença aterosclerótica moderada a severa, ao aumento do número de procedimentos vasculares invasivos e ao uso rotineiro de trombolíticos e anticoagulantes no tratamento de eventos isquêmicos.

As características do paciente de risco para DRAE são: sexo masculino, raça branca, idade superior a 60 anos, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e aneurisma aórtico^{1,2,5,17}. A ocorrência de insuficiência renal aguda ou subaguda, hipertensão arterial, sinais de isquemia periférica, dor abdominal, hematuria e eosinofilia, após exposição às causas desencadeantes citados acima, sugerem fortemente a presença da doença renal ateroembólica^{1,2,4,5,8}. Além dessas manifestações, lesões cutâneas podem auxiliar no diagnóstico, como a

Figura 3 - Síndrome do dedo azul. Fonte: referência 18



síndrome do dedo azul (Figura 3), *livedo reticularis* e a placa de Hollenhorst⁴. Os sintomas clínicos podem desenvolver-se imediatamente após o procedimento vascular, ou podem evoluir lentamente em um período de semanas ou meses^{1,2,4}.

O método diagnóstico mais acurado da DRAE é a biópsia renal, que mostra tipicamente os depósitos de cristais de colesterol, ocluindo artérias interlobulares e arteríolas, acompanhados de infiltrado inflamatório mononuclear e eosinofílico, em cerca de 50 a 75% dos casos^{1,2,5}. Convém salientar que a imagem dos cristais de colesterol observada na microscopia óptica é uma imagem “negativa”, pois os cristais de colesterol foram dissolvidos na técnica de preparação da lâmina. A sensibilidade diagnóstica de uma única biópsia renal é 75%, podendo chegar a 94% no caso de serem realizadas duas biópsias em um mesmo paciente¹.

Outras possibilidades de diagnóstico são a biópsia de músculo ou de pele, com sensibilidade variável dependendo do sítio de realização. Maurizi et al. relataram uma sensibilidade de 41% da biópsia de pele e 100% na biópsia de músculo¹⁹. Outros autores como Scolari et al. consideram a biópsia de pele um método útil, por ser acurado e menos invasivo, para a confirmação diagnóstica da DRAE². Alternativamente, a confirmação histológica também pode ser feita através de amostra de tecido gastrointestinal².

A evolução histológica da lesão dá-se, primeiramente, pela deposição dos cristais de colesterol nas artérias e arteríolas. Posteriormente, os cristais de colesterol atraem células inflamatórias formando um infiltrado composto por neutrófilos polimorfonucleares e eosinófilos. Em estágios mais avançados, a camada íntima das artérias e arteríolas apresenta espessamento e esclerose, obstruindo a luz vascular, em virtude da fibrose perivascular^{1,4}.

Além da biópsia renal, outros achados laboratoriais também podem auxiliar no diagnóstico. Entre eles, diminuição do complemento sérico, eosinofília, hematúria, proteinúria não-nefrótica, aumento da hemossedimentação e plaquetopenia^{1,2,4}.

Com relação ao diagnóstico diferencial da doença renal ateroembólica, deve-se excluir outras condições como nefropatia

pelo contraste, vasculites sistêmicas, fibrilação atrial com tromboembolismo, endocardite bacteriana, necrose tubular aguda e nefrite intersticial aguda, entre outras¹.

Por ser a mais prevalente, a nefropatia do contraste merece ser destacada, pois pode chegar a uma incidência de 40% em pacientes de risco como idosos, diabéticos e portadores de doença renal crônica subjacente²⁰. Uma distinção entre as duas patologias pode ser feita a partir do seu tempo de desenvolvimento. Na nefropatia do contraste a insuficiência renal ocorre entre 48 e 72 horas após a sua infusão, e geralmente resolve entre 4 a 7 dias¹. Contudo, na DRAE a perda de função renal é tardia, o que se atribui ao desenvolvimento da reação inflamatória desencadeada pelos depósitos de cristais de colesterol. A sua duração é mais prolongada²¹, podendo evoluir lentamente por um período de semanas a meses¹, dificilmente ocorrendo a recuperação da função renal⁷.

Uma vez instalada, torna-se difícil reverter a disfunção renal causada pela ateroembolia de colesterol. O prognóstico desta patologia é ruim, com uma mortalidade associada que varia de 64% a 81%¹¹. Entretanto, é importante salientar que esta elevada mortalidade está relacionada a um viés de seleção, pois muitos pacientes apresentam doença aterosclerótica oclusiva grave e difusa, bem como muitos casos são diagnosticados somente em autópsias. Adicionalmente, existem algumas medidas profiláticas que podem contribuir para diminuir a ocorrência de DRAE, como dar preferência pelo acesso braquial na abordagem endovascular (e não o femoral), utilizar cateteres e guias mais maleáveis e usar criteriosamente anticoagulantes e trombolíticos^{1,2,4}.

O tratamento da DRAE é basicamente de suporte e sintomático, isto é, apenas pode-se reduzir sintomas e complicações, mas não reverter o fenômeno embólico *per se*. Nos pacientes com insuficiência renal aguda grave, a diálise é necessária para manejo das complicações hidro-eletrolíticas e ácido-básicas, como congestão circulatória, hiperpotassemia e acidose metabólica, principalmente se associadas a arritmias cardíacas¹. Pacientes em hemodiálise com diagnóstico primário de DARE não apresentaram aumento na taxa de internação hospitalar ou da mortalidade quando comparados com pacientes em diálise por outras causas²². Por outro lado, está descrito que o uso de heparina durante as sessões de hemodiálise pode retardar a cicatrização de uma placa ateromatosa erodada promovendo novo deslocamento de êmbolos de colesterol na circulação renal e periférica. Ainda não está claro se a diálise peritoneal, que não requer anticoagulação e não está associada à instabilidade hemodinâmica, leva a melhores desfechos, como maior sobrevida e maior índice de recuperação da função renal¹.

O uso de corticoesteróides foi descrito como uma tentativa de reduzir o componente inflamatório da lesão renal, contribuindo assim para melhorar a disfunção e retardar a evolução da insuficiência renal aguda^{1,4}. Entretanto, faltam estudos que dêem suporte ao uso sistemático de corticosteróides na DRAE.

Atualmente, o papel das estatinas na DRAE ainda é incerto. Sabe-se que estabilizam as placas de colesterol, mas não há uma indicação absoluta no tratamento desta condição²³. Scolari et al. demonstraram que o uso das estatinas está associado a melhores desfechos, mesmo quando iniciado após o diagnóstico da DRAE⁶. Cabili et al., em relato sobre a síndrome do dedo azul secundária ao

ateroembolismo, descreveram uma boa evolução do paciente com o uso de lovastatina²³. Woolfson et al. relataram caso de ateroembolismo no qual houve redução da progressão da disfunção renal com uso de sinvastatina, com posterior reversão do quadro²⁴. O fato da deterioração da função renal se dar por semanas, como observado na maioria dos pacientes com DRAE, sugere a presença de um processo embólico contínuo. Desta forma, o uso das estatinas pode ser útil na estabilização das placas ateroscleróticas ulceradas, que espalham êmbolos de colesterol na circulação⁶. Estudos recentes mostram que as estatinas apresentam propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, além da redução do colesterol, que também podem contribuir para a estabilização da placa²⁵. Adicionalmente, o uso de estatinas foi associado a uma redução de 50% do risco de necessidade de diálise em pacientes com insuficiência renal aguda causada por DRAE².

Em conclusão, a DRAE é uma condição mais prevalente do que se diagnosticava anteriormente, apresentando prognóstico reservado e índice de mortalidade elevado. Deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes que apresentem perda aguda da função renal após procedimentos vasculares, radiológicos ou cirúrgicos, ou após terapia trombolítica e/ou anticoagulante, principalmente por que esta população de maior risco está em franco crescimento.

***Correspondência:**

Rua Borges de Medeiros, 300 sala 806
Centro
Santa Cruz do Sul – RS
CEP: 96810-130
clausd@unisc.br

SUMMARY

Atheroembolic renal disease: a cause of acute renal failure not much explored

Atheroembolism is a multisystemic disease which affects many organs, including the kidneys, by the release of cholesterol emboli to tissues from an eroded atherosclerotic plaque, causing vascular obstruction in many tissues. The atheroembolic renal disease (AERD) is histologically represented by cholesterol crystals in renal arterioles with an inflammatory infiltrate around the vessels, and causes acute renal failure that may be severe and prolonged, weeks or even months after the embolic episode. The AERD carries a bad prognosis, with a high mortality. We herein report a case of a patient presenting AERD which was manifested two months after he was submitted to a cardiac catheterism and coronary angioplasty. The prevalence, clinical findings, renal histology, treatment and prognosis of AERD are discussed.

Key words: Embolism cholesterol. Heart catheterization. Kidney failure acute.

Referências

1. Modi Ks, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1781-7.
2. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, Rollino C, Stabellini N, Colla L, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation.* 2007;116:298-304.
3. Nimri Mu, Hadidi M. Acute renal failure after cardiac catheterization and coronary artery bypass graft in an elderly patient. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2002;13:55-9.
4. Suassuna J, Faria R, Gomes C. Doenças vasculares dos rins. In: Riella M, editor. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.521-3.
5. Scoble J. Atherosclerotic Nephropathy. *Kidney Int.* 1999;56(Suppl 71):S106-S-9.
6. Scolari F, Ravani P, Pola A, Guerini S, Zubani R, Movilli E, et al. Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1584-90.
7. Herzog A, Wanner C. Case report: atheroembolic renal disease in a 72-year-old patient through coronary intervention after myocardial infarction. *Hemodial Int.* 2008;12:406-11.
8. Hara S, Asada Y, Fujimoto S. Atheroembolic renal disease: clinical findings of 11 cases. *J Atheroscler Thromb.* 2002;9:288-91.
9. Panum PL. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol.* 1862;25:308-10.
10. Blankenship JC, Butler M, Garbes A. Prospective assessment of cholesterol embolization in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic vs. conservative therapy. *Chest.* 1995;107:662-8.
11. Manfro RC, Nova Cruz C, Prompt C, Edelweiss M. Doença renal ateroembólica -relato de caso. *Rev HCPA & Fac Med univ Fed Rio Gd do Sul.* 1990;10:105-7.
12. Johnson LW, Esente P, Giambartolomei A, Grant WD, Lion M, Reger MJ, et al. Peripheral vascular complications of coronary angioplasty by the femoral and brachial techniques. *Catheter Cardiovasc Diagn.* 1994;31:165-72.
13. Pirson Y, Honhon B, Cosyns JP, van Ypersele C. Cholesterol embolism in a renal graft after treatment with streptokinase. *Br Med J.* 1988;296:394-5.
14. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 4-1984. *N Engl J Med.* 1984;310:244-53.
15. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 2-1991. *N Engl J Med.* 1991;324:113-20.
16. Thurlbeck WM, Castleman B. Atheromatous emboli to the kidneys after aortic surgery. *N Engl J Med.* 1957;257:442-7.
17. Jones DB, Iannaccone PM. Atheromatous emboli in renal biopsies. An ultrastructural study. *Am J Pathol.* 1975;78:261-76.
18. Tunick PA. Embolism from aortic plaque: atheroembolism (cholesterol crystal embolism). UpToDate online 18.1; 2008 [cited 2010 jul 3]. Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/image.do?imageKey=CARD/1155>
19. Maurizi CP, Barker AE, Truehart RE. Atheromatous emboli: a postmortem study with special reference to the lower extremities. *Arch Pathol.* 1968;86:528-34.
20. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 9:1780-5.
21. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:211-6.
22. Modi KS, Rao VK. Clinical presentation and survival on dialysis of patients with atheroembolic renal disease (AERD) [Abstract]. In: 5th Asian Pacific Congress of Nephrology. New Delhi, India; 1992. Abstract.
23. Cabili S, Hochman I, Goor Y. Reversal of gangrenous lesions in the blue toe syndrome with lovastatin- a case report. *Angiology.* 1993;44:821-5.
24. Woolfson R, Lachmann H. Improvement in renal emboli syndrome after simvastatin. *Lancet.* 1998;351:1331-2.
25. Blanco-Colio LM, Tuñón J, Martín-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int.* 2003;1:12-23.