

CATÁSTROFE SISTÊMICA: A CINDERELA DA NEFROLOGIA

Maria Letícia Cascelli de Azevedo Reis #, Neila de Fátima Araújo #, Carlos Antônio Teixeira Reis #, Lázaro Fernandes de Miranda, Evandro Reis da Silva Filho #.*

* Médico Cardiologista do Hospital Santa Lúcia.

Médicos da Clínica de Doenças Renais de Brasília do Hospital Santa Lúcia.
(Maria Letícia Cascelli de Azevedo Reis - SHLS 716 Conjunto C – Brasília – D.F.
CEP : 03907-000 -Fones: 3452650 – Fax: 3458998 – cdrb@ambr.com.br)

SUMMARY

Cholesterol crystal embolism - atheroembolism-, is an increasing and still underdiagnosed cause of renal dysfunction antemortem in elderly patients. It is caused by showers of cholesterol crystals from an atherosclerotic aorta that occlude small arteries. Although it can occur spontaneously, it is increasingly recognized as an iatrogenic complication from an invasive vascular procedure, such as manipulation of the aorta during angiography or vascular surgery, and after anticoagulation and fibrinolytic therapy.

In addition to the kidneys, atheroembolization may involve the skin, gastrointestinal system, and central nervous system. Renal atheroembolic disease is a difficult and controversial diagnosis for the protean extrarenal manifestations of the disease. In the past, the diagnosis was often made postmortem. However, in the last decade, awareness of this condition has improved, enabling us to make a correct premortem diagnosis in a number of patients. Correct diagnosis requires the clinician to be alert to the possibility.

The typical patient is a white man aged older than 60 years with a baseline history of hypertension, smoking and arterial disease.

The presence of a classic triad characterized by a precipitant event, acute or subacute renal failure, and peripheral cholesterol crystal embolization strongly suggests the diagnosis.

Although a specific treatment is lacking, recent data suggest that an aggressive therapeutic approach may be associated with a favorable outcome.

Index Words: Atherosclerosis; cholesterol crystals; renal atheroembolic disease; acute renal failure; gastrointestinal ischemia; anticoagulant side effects; vascular surgery; hemodialysis; heart failure; nutrition.

CASO CLÍNICO

M. M. S., 74 anos, feminina, branca, foi admitida no Hospital Santa Lúcia (Bsb. – D.F.) em 23/07/00, estando no 18º DPO de cirurgia de Revascularização do Miocárdio, a qual havia transcorrido sem intercorrências, com alta hospitalar no 7º DPO. Vinha sob uso de Triatec^R e Moduretic^R.

Relatava que, há 4 dias, haviam surgido lesões avermelhadas pelo corpo, pruriginosas, associadas à inapetência, náuseas e diminuição do volume urinário.

À admissão, a paciente apresentava-se consciente, algo confusa, anictérica, desidratada +/4+, hipocorada +/4+, taquidispnéica +/4+, FC 112 bpm, PA 160x80 (deitada)/ 110x70 (sentada)/

100x60 (em pé); presença de exantema máculo - papular , purpúreo disseminado e cianose de extremidades moderada.

Os exames laboratoriais evidenciaram: K^s 8.4 mg/dl, Na^s 135 mg/dl, Uréia 248 mg%, Creatinina 6.9 mg%, pH sérico 7.26, pO₂ 85, bicarbonato 9.2, Proteínas totais 5.2 g% (albumina 3.0g%), VHS 23 mm, fibrinogênio 488, Urocultura negativa, PCR 54.4mg%, TGO 21 UI/l, TGP 7 UI/l, DHL 580 UI/l, ácido láctico 0.7 mmol/l, glicemia 81 mg%, Colesterol 129 mg/dl HDL colesterol 23 mg/dl, Triglicerídeos 227 mg/dl, LDL colesterol 61 mg/dl, CK 26 UI/l, C3, C4 e CH50 normais, Depuração de creatinina endógena 5ml/min, Proteinúria de 24 horas : 310 mg%.

Devido à Insuficiência Renal Aguda (IRA), foi necessário suporte dialítico; durante a internação,

a cianose de extremidades oscilava em intensidade e localização (mantendo-se principalmente em nível de 4^o, 5^o pododáctilos e hálux à E e 3^o, 4^o pododáctilos à D, além das mãos).

Evoluiu com astenia intensa, tendo sido submetida à suporte enteral; apresentou piora de sua hipertensão arterial, com vários episódios de hipervolemia severa (com ICC e EAP), tendo sido mantida sob hemodiálise por 60 dias. Houve paulatina recuperação parcial da função renal, controle pressórico adequado, regressão completa do exantema e da cianose, obtendo alta hospitalar após 63 dias de internação.

A fundoscopia da paciente não auxiliou no diagnóstico. O ecocardiograma e as hemoculturas não foram relevantes.

A paciente foi submetida à biópsia renal percutânea, com pistola automática, guiada por ultrassonografia, no 3^o dia da internação, confirmando a hipótese clínica que havia sido aventada, a de tratar-se de um quadro de embolia renal por cristais de colesterol.

A embolização por cristais de colesterol (ECC) é uma complicação devastadora da aterosclerose. Representa uma crescente causa de morbidade - mortalidade na população idosa, branca, aterosclerótica¹. Ela leva à obstrução de vasos de pequeno calibre (150 a 200 µm de diâmetro) em vários órgãos². Foi primeiramente descrita pelo patologista alemão Panum³ em 1862 e reconhecida como entidade clinicopatológica em 1945 por Flory⁴.

Sua real incidência não é bem definida, variando de 0.15 % - 3.4% (autópsia) a 25 – 77% em pacientes que morrem após angiografia ou cirurgia vascular^{5,6,7}.

Ela resulta da fragmentação de placas ateroscleróticas erodidas, em aorta ou em seus principais ramos, com disseminação dos cristais de colesterol pela circulação⁸. Dados de literatura salientam a predominância, nesta condição, de indivíduos do sexo masculino, brancos, acima de 45 anos (oscilando de 45 a 84, mas principalmente após os 60 anos), com uma história de hipertensão, tabagismo e doença arterial^{1,2,5,7,9,10,11,12}.

Este diagnóstico clínico têm aumentado, nos últimos anos, devido às crescentes indicações de cirurgia vascular, angiografia e angioplastia, possibilitando que a “Cinderela encontre seu sapato”, o que, no passado, só ocorria pós morte^{1,2,7,11}.

Quando os sinais e sintomas de ECC são limitados às extremidades inferiores (sítio lesado abaixo das renas), seu curso parece relativamente benigno. Por outro lado, a ECC disseminada é uma condição ameaçadora à vida, envolvendo disfunções de múltiplos órgãos vitais.

Além de IRA (cuja ocorrência fica em torno de 50%), estes pacientes podem cursar com insuficiência cardíaca e edema pulmonar (61%), isquemia gastrointestinal (31% - a qual oscila de dor à hemorragia), isquemia cutânea (90% - podendo ocorrer necrose de pele), embolia retiniana por colesterol (22%), além de pancreatite, encefalopatia, isquemia muscular. O envolvimento de MMII ocorre em praticamente todos os pacientes¹³.

O intervalo médio entre o evento desencadeante e a ECC é de 5.3 semanas¹. Há uma profunda deterioração do estado geral, o qual freqüentemente já se encontrava comprometido pela aterosclerose difusa (como ateroma protuso de aorta torácica em 96% e/ou aneurisma de aorta abdominal)¹.

A embolização sistêmica por cristais de colesterol se segue, em 96% das vezes, a um ou a vários fatores precipitantes tais como: procedimentos angiográficos (85%), tratamento anticoagulante (76%) e cirurgia cardiovascular (36%)^{1,5,9,10,14,15,16,17}.

O índice de mortalidade, em 1 ano, que inicialmente oscilava de 64 a 81%, atualmente se encontra em torno de 13%, graças a um intensivo suporte e a estratégias mais apropriadas de tratamento, que têm reduzido a mortalidade na embolia multivisceral por êmbolos de colesterol^{1,11,18}.

A sobrevida em 4 anos é de aproximadamente 52% (parece que, após a alta hospitalar, esses pacientes terão uma expectativa de vida similar à relatada na população idosa e com um mesmo grau de aterosclerose)¹⁹. Dentre os sobreviventes, e que necessitaram de diálise, 32% permanecerão sob terapia dialítica crônica¹.

As três principais causas de morte nesta entidade parecem ser: episódios recorrentes de embolização, falência cardíaca e caquexia^{1,5,18}. Portanto, estas causas devem ser combatidas incansavelmente, objetivando a redução da mortalidade nesta condição.

A paciente em questão havia sido submetida a fibrinolítico e anticoagulação sistêmica por mais de 24 horas (após seu episódio de IAM em 27/06/00), a cateterismo cardíaco nos dias 29 e 30/06/00 e a cirurgia de revascularização miocárdica em 07/07/00.

A biópsia renal poderia não ter sido realizada, uma vez que a paciente possuía história clínica de exposição a agentes precipitantes de ECC (além de um quadro clínico florido), já levando a esse diagnóstico, tais como¹:

- cateterização cardíaca;
- anticoagulação sistêmica (por pelo menos 24 horas e também uso de trombolítico);
- cirurgia cardíaca recente;

· IRA (elevação do nível sérico de creatinina acima de 50% de seu valor basal) após exposição a fatores precipitantes para ECC; a paciente em questão possuía creatinina sérica normal por ocasião da alta cirúrgica;

· cianose em dedos dos pés e livedo reticular.

Apesar dessas evidências, a confirmação histológica tem sido tradicionalmente considerada essencial para o diagnóstico antemortem de ECC. Na verdade, além da biópsia renal (a qual é considerada o método de diagnóstico definitivo para doença renal tromboembólica), outros sítios para biópsia seriam pele e trato gastrointestinal^{5,9,10}.

À microscopia óptica, os êmbolos de cristais de colesterol consistem de aglomerados de cristais alongados, biconvexos, em forma de “agulha”, inteiramente ocluindo o lúmen de pequenas artérias ou permanecendo apenas um lúmen residual.

Devido ao fato dos lípidos serem dissolvidos pelas técnicas usadas para preparar o tecido para exame histológico, os cristais de colesterol podem ser identificados pela presença de espaços com formato de agulha, os quais aparecem vazios nas secções histológicas de rotina^{25,9,10,20}. Espécime de biópsia renal mostrando os êmbolos de cristais de colesterol na arteríola aferente.

O envolvimento renal pode ser agudo, subagudo ou crônico^{21,2,5,7,9,10,11,14,15,18}. A IRA pode vir acompanhada de proteinúria (50 a 60 %), hematúria (33 a 40%), HAS de início ou piora recente, de difícil controle, EAP sem evidências de IAM recente ou disfunção valvular. A diálise pode ser necessária em 28 a 61% dos pacientes^{1,2,5,10,11}.

O diagnóstico antemortem desta condição é difícil e exige um alto índice de suspeição¹.

Vasculite sistêmica deve ser excluída^{5,9,10,14,15,184}, assim como endocardite bacteriana (a qual pode cursar com envolvimento renal, neurológico, cutâneo, mas vem acompanhada de hipocomplementemia^{5,9,10,14}).

O exame oftalmoscópico pode revelar os cristais de colesterol na retina^{1,2,5,9,10,11,14,15,18} (poupando o paciente de procedimentos invasivos).

Marcadores laboratoriais alterados^{1,5,9,10,21}, de inflamação, incluem PCR, VHS (ambos elevados na paciente) e níveis de fibrina, embora sem correlação clínica ou com sobrevida. Níveis séricos de C3, C4, CH50 normais (como neste caso), ANCA negativos e anticorpos anticardiolipina positivos em 15%. Eosinofilia pode ser encontrada em até 80% (podendo vir com leucocitose, trombocitopenia, anemia).

O tratamento efetivo dessa condição ainda é precário. As medidas que devem ser adotadas incluem^{1,5,18}:

- 1- prevenção de embolia recorrente por colesterol;
- 2- tratamento da insuficiência cardíaca;
- 3- diálise e suporte nutricional.

Toda forma de anticoagulação deve ser suspensa (mesmo que haja stents, ou necessidade de suporte dialítico). A anticoagulação (seja com heparina convencional ou de baixo peso molecular e anticoagulantes orais), e/ou os trombolíticos dissolvem ou impossibilitam a organização dos coágulos, impedindo o isolamento do conteúdo das placas da circulação.

Caso haja evidências de inflamação junto com declínio do estado geral ou de novos episódios de ECC, pode-se lançar mão da corticoterapia. A esta terapia foi creditado alívio da dor em MMII/TGI e melhora da ingesta alimentar e estado geral (sem aumentar os riscos de infecção ou complicações gastrointestinais). Apesar disso, há desacordos sobre o tratamento com esteróides^{1,5}.

Qualquer procedimento invasivo deve ser evitado (cateterização aórtica ou sua abordagem cirúrgica).

O tratamento da Insuficiência Cardíaca deve ser baseado em vasodilatadores e, quando este tratamento, mesmo associado a diuréticos, for insuficiente para controlar o edema pulmonar, deve-se acrescentar suporte dialítico.

Para reverter a falência cardíaca e a hipertensão, além do uso de vasodilatadores em altas doses objetivando níveis pressóricos máximos em 140/80mmHg, deve-se lançar mão dos inibidores de ECA, uma vez que são agentes farmacológicos imprescindíveis no tratamento da Insuficiência Cardíaca.

Além desses, podem ser necessários bloqueadores de canais de cálcio, nitratos e bloqueadores alfa-adrenérgicos.

A diálise peritoneal, a hemodiálise, ou apenas ultrafiltração, podem se fazer necessárias.

Optamos pela hemodiálise, pois, apesar da técnica peritoneal (DP) poder ser executada sem heparinização, a hemodiálise também pode ser assim realizada, poupando o paciente da perda proteica significativa através da DP, num paciente já mal nutrido, com risco de uma peritonite superimposta¹.

O suporte nutricional é fundamental para esses pacientes, uma vez que a desnutrição pode levá-los ao óbito; este aporte pode ser feito através da via enteral ou parenteral.

A média de hospitalização desses pacientes

é por volta de 40 dias, variando de 1 a 180 dias¹.

Estratégias devem ser buscadas, com o objetivo de se estabilizar placas de colesterol da aorta ulceradas ou fraturadas; se os agentes que diminuem lípides são úteis, é incerto. O uso de estatinas deve ser considerado, frente às emergentes evidências de seu papel na estabilização das placas^{22,23}.

Procedimentos radiológicos vasculares invasivos devem ser evitados em pacientes severamente ateroscleróticos^{1,24}; o uso de Doppler, Ressonância Angiomagnética, Angiografia Tomográfica Espiral Computadorizada são opções não invasivas diagnósticas.

Portanto, uma agressiva abordagem destes pacientes, caracterizada por se evitar a anticoagulação, obter um bom controle pressórico (níveis de $\leq 140/80$ mmHg, embora arbitrários) e da insuficiência cardíaca, o uso de terapia dialítica e de uma adequada nutrição, além de se evitar qualquer manipulação invasiva, garantirão a sobrevida desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belefant X, Meyrier A, Jacquot C: Supportive Treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 33: 840-850, 1999
2. Scolari F, Tadarnico R, Zano r, Pola A, Viola BF, Movilli E, Maiora R: Cholesterol Crystal Embolism A Recognizable Cause of Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 36: 1089-1109,2000.
3. Panum PL: Experimentelle Beitrage zur Lehre von der Embolie. *Virchows Arch*25: 308-310, 1862.
4. Flory CM: Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 21: 549-565, 1945.
5. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V: Cholesterol crystal embolization: A review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 38: 769-784, 1987.
6. Moolenaar W, Lamers C: Cholesterol crysral embolization in The Netherlands: A review of 842 cases filed in the Dutch National Pathology Information System from 1973 to 1994. *Arch Intern Med* 156: 653-657,1996.
7. Mayo RR, Swartz RD: Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med* 100: 524-529,1996.
8. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 92 : 1355-1374, 1995.
9. Kassirer J: Atheroembolic renal disease. *N Eng J Med* 280: 812-818, 1969.
10. Lye WC, Cheah JS, Sinniah R: Renal cholesterol embolic disease. Case report and review of the literature. *AM J Nephrol* 13: 489-493, 1993.
11. Thadani R, Camargo C, Xavier R, Fang L, Bazari H: Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 biopsy-proven cases. *Medicine* 74: 350-358, 1995.
12. Saklayen MG: Atheroembolic renal disease. Preferential occurrence in whites only. *Am J Nephrol* 9: 87-88,1989.
13. Frock J, Bierman M, Hammeke M, Reys A: Atheroembolic renal disease: Experience with 22 patients. *Nebr Med J* 79: 317-321, 1994.
14. Saleem S, Lakkis FG, Martínez-Maldonado M: Atheroembolic renal disease. *Semin Nephrol* 16: 309-318,1996.
15. Colt HG, Begg RJ, Saporito JS, Cooper WM, Shapiro LS: Cholesterol emboli after cardiac catheterization: Eighth cases and review of the literature. *Medicine* 67:389-400, 1988.
16. Blankenship JC: Cholsterol embolization after thrombolytic therapy. *Drug Safety* 16: 78-84, 1996.
17. Ramirez G, O'Neill WM, Lambert R, Bloomer A: Cholesterol embolization. A complication of angiography. *Arch Intern Med* 138: 1430-1432,1978.
18. Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH: Cholesterol embolism: Experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 105: 737-746,1989
19. Rimmer JM, Gennari J: Atherosclerotic revascular disease and progressive reanal failure. *Ann Intern Med* 118: 712-719,1993.
20. Jones BD, Iannacone PM: Atheromatous emboli in renal biopsies. Na ultrastructural study. *Am J Pathol* 78: 261-276,1995
21. Kasinath BS, Coewin HL, Bidani AK: Eosinophilia in the diagnosis of atheroembolic renal disease. *Am J Nephrol* 7: 173-177,1987
22. Woolfson RG, Lachmann H: Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 351: 1331-1332,1998.
23. Cabili S, Hochman I, GoorY: Reversal of gangrenous lesions in the blue toe syndrome with lovastatin- A case report. *Angiology* 44: 821-825, 1993
24. Zuccala A, Zucchelli P: A renal disease frequently found posmortem, but rarely diagnosed in vivo. *Nephrol Dial Transplant* 10: S2-S5, 1995. (suppl 6).