

Trombosis Venosa Profunda en el Síndrome Nefrótico

Dra. M. Angela Delucci B.¹; Dr. Eric Solar G.²; Dra. Edda Lagomarsino F.³;
Dr. Hernán Taboada L.⁴; Dr. J. Domingo Arce V.⁵

Deep Venous Leg Thrombosis in a Boy with Nephrotic Syndrome

Thrombosis is a rare complication in patients with nephrotic syndrome, and scant coagulation data is available in this disorder. An illustrative case of peripheral deep venous thrombosis of the left leg attributed to the hypercoagulable state of the nephrotic syndrome in a 12 years old boy with minimal glomerular lesions beginning at the age of eight years is discussed. An important decrease in antithrombin III together with high blood fibrinogen concentration and increased number of thrombocytes were demonstrated in this patient. Possible pathogenesis and treatment with Vitamin K antagonists are discussed.

(Key words: Nephrotic Syndrome. Venous Thrombosis. Hypercoagulable State. Vitamin K Antagonists).

El Síndrome Nefrótico (SN) se define como una entidad clínica caracterizada por proteinuria significativa (mayor que 100 mg x kg x 24 hrs), hipoproteinemia e hiperlipemia. En 1827, Bright^{1,2} describió por primera vez una enfermedad renal asociada a edema y albuminuria. Diez años más tarde se publicó un caso de tromboembolismo en un paciente con SN con trombosis de la vena renal³. Sin embargo no fue hasta 1954 en que se señaló la existencia de mayor riesgo de trombosis vasculares en los pacientes con SN. Desde entonces han aparecido numerosas publicaciones que exploran factores predisponentes y complicaciones trombóticas, especialmente de las venas renales.^{5,6}

A propósito de un caso de SN con trombosis venosa profunda de una extremidad inferior, estudiamos los factores de coagulación implicados y presentamos las alternativas de tratamiento. No hemos encontrado referencias nacionales sobre la materia.

Caso Clínico

Varón de 12 años, portador de daño cerebral difuso, secundario a hipoxia perinatal. En Febrero de 1983 se le diagnosticó SN, porque tenía edema generalizado, proteinuria de 300 mg x kg x 24 h; proteinemia total 3,9 gr%, albúmina plasmática de 1,9 gr%; colesterolemia 456 mg%; creatinina plasmática 0,82 mg%; sedimento de orina normal. La biopsia renal mostró, en la microscopía óptica, lesiones mínimas. La inmunofluorescencia del tejido renal fue negativa para C₃, C₄, C₁ q, Ig A, Ig E y fibrinógeno; Ig G, Ig M levemente positivas en forma difusa en la zona mesangio capilar. Se trató con prednisona y la respuesta fue buena.

Ingresó al Servicio de Pediatría el 27 de Febrero de 1985 con edema facial, ascitis, diuresis de 0,4 ml x kg x h, normotenso, con proteinuria de 245 mg x kg x 24 h, sin hematuria. Se le trató con prednisona, 2 mg x kg x día, oral, obteniéndose buena respuesta diurética y desaparición del edema a los 23 días de tratamiento. Estado con tratamiento esteroideal intermitente sufrió un episodio de diarrea aguda, durante el cual se observó, en la extremidad inferior izquierda, un aumento brusco de volumen, frío, indoloro sin cianosis; Mediante Doppler se detectó la presencia de flujo arterial. En la flebografía se encontró evidencia de trombosis venosa profunda (Figura 1). El recuento de plaquetas en la sangre fue 485 x 10³ x mm³ (V.N.: 200 a 400 x 10³) fibrinógeno 710 mg% (V.N.: 150 a 600 mg%); antitrombina III efectuada por inmunoelectroforesis: 0,21 ug x ml (V.N.: 0,18 a 1,3 ug x ml); antitrombina III, por método de coagula-

1. Médico Pediatra. Servicio de Pediatría. Hospital Sótero del Río. SSMSO.
2. Médico Nefrólogo. Servicio de Pediatría. Hospital Sótero del Río. SSMSO.
3. Profesor Adjunto de Pediatría, Universidad Católica. Servicio de Nefrología Infantil. Hospital Sótero del Río. SSMSO.
4. Profesor Adjunto de Pediatría, Universidad Católica. Servicio de Hematología Infantil. Hospital Sótero del Río. SSMSO.
5. Médico Radiólogo. Servicio de Radiología. Clínica Dávila.



Figura 1: Flebotrombosis del sistema venoso profundo del muslo y de las venas ilíacas.

ción de Von Kaulla de 7,4" (V.N.: 19" - 69"), factor V: 100%; factor VIII: 68%; TTPK: 27,2" (V.N.: 20" - 30"); Protrombina: 100%.

Fue tratado con Acenocumarol (Neositron®), antagonista de la Vitamina K, manteniendo la actividad de protrombina entre 15 y 20% de lo normal, con lo que se observó desaparición de los síntomas en 5 días. Quince días después, la protrombina bajó a 8%, el paciente sufrió epistaxis y hematuria; fue necesario suspender el tratamiento y administrar Vitamina K y plasma fresco con lo cual cesaron las hemorragias. El paciente fue dado de alta sin edema, con proteinuria de 48 mg x kg x 24 h, y pruebas de coagulación en rangos normales, en tratamiento esteroideal.

DISCUSION

La trombosis venosa profunda, a pesar de ser una complicación poco frecuente en el SN, debe tenerse presente ya que puede ser fatal, si ocurre en territorios como venas o arterias pulmonares, venas o arterias periféricas profundas (renales, coronarias, pulmonares, mesentéricas, etc.). Mu-

chos de estos accidentes son diagnosticados tardíamente en la necropsia, debido a su rápida instalación y a sus escasos síntomas.⁷⁻¹⁰ Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el estado de hipercoagulabilidad de estos pacientes, se basan en la existencia de numerosas anomalías en la hemostasia, entre ellas trombocitosis, aumento del fibrinógeno con disminución del plasminógeno, elevación de los factores V, VII, VIII y X que aceleran la formación de trombina y la disminución de antitrombina III (A.T. III).^{9,11}

En el SN la concentración plasmática de las proteínas del sistema hemostático está en función del peso molecular y de su capacidad de síntesis. Las proteínas de alto peso molecular, que no filtran hacia la orina están elevadas, y las de peso molecular menor se encuentran en concentraciones bajas, como es el caso del plasminógeno, la antitrombina III (A.T. III) y la α 1-antitripsina. La concentración de los factores Vitamina K dependientes es normal. La relación precisa entre estas anomalías y la trombosis aún no es clara. El factor principal parece ser el déficit de antitrombina III, cuya principal función es neutralizar la actividad trómbica plasmática en el sujeto normal. Kauffman y cols.¹² demostraron una relación directa entre el déficit de A.T. III y la frecuencia de complicaciones tromboembólicas. El aumento de α 2 macroglobulina juega un rol antagónico en la mayoría de los S.N. lo que explica que a pesar de la baja concentración de A.T. III, la actividad antitrómbica global del plasma en estos pacientes sea superior a la de los normales. Sería en los casos donde la actividad de α 2 macroglobulina no está tan aumentada donde se presentan las trombosis.

La A.T. III, previene el depósito inapropiado de fibrina en los vasos, y su déficit favorecería el tromboembolismo. Este hecho se confirma al describir en varias familias déficit congénito de A.T. III, los que presentan problemas trombóticos⁹. Estudios en pacientes con S.N. que relacionan fenómenos trombóticos y niveles de A.T. III, demostraron que el 90% de los pacientes que presentaban trombosis tenían valores de A.T. III bajo el 70% de lo normal¹¹.

Existe una correlación negativa entre los valores de A.T. III y la excreción de proteínas urinarias, y una relación positiva entre niveles plasmáticos de A.T. III y la albuminemia. Cuando la concentración de albúmina plasmática cae bajo 2 gr% aumentan las complicaciones tromboembólicas.

Otro factor que participa es la disminución del plasminógeno, secundaria a plasminogenuria. La plasmina, forma enzimáticamente activa del plasminógeno es responsable de la proteólisis del

coágulo de fibrina. De esta manera la actividad fibrinolítica alterada, predispone al tromboembolismo.¹³ A pesar de que la alteración en los lípidos plasmáticos es un hecho importante en el S.N., la relación entre aumento de trombosis e hipertrigliceridemia con hipercolesterolemia es incierta. Los cambios en los lípidos plasmáticos pueden alterar las propiedades de los lípidos de la membrana plaquetaria, causando un aumento de la agregación en presencia de adenosín difosfato (A.D.P.). Estos cambios cualitativos se han observado en pacientes con hipercolesterolemia y S.N.¹⁴ Alteraciones en los lípidos también pueden acelerar la generación de tromboplastina y deprimir el potencial fibrinolítico. El empleo de esteroides puede contribuir a los fenómenos trombóticos del S.N. Cosgriff describió aumento en la frecuencia de episodios tromboembólicos durante la terapia esteroidea.¹⁵ Ozsoylu y cols.¹⁶ sugieren que los corticoides inducirían aumento del factor VIII y de otras proteínas séricas, que favorecen el estado de hipercoagulabilidad. Liberman¹⁷ menciona una disminución de la actividad fibrinolítica durante el tratamiento esteroideo y sugiere que existiría una lisis incompleta del trombo, favoreciendo de esta manera un aumento en el depósito de fibrina y plaquetas. La hipertensión, la hipovolemia, los complejos inmunes circulantes y la susceptibilidad a infecciones han sido implicadas en la génesis del estado de hipercoagulabilidad, desconociéndose en qué forma contribuirían cada una de ellas.^{18,19}

Las alteraciones de la coagulación encontradas en el S.N. podrían estar relacionadas con el tipo de lesión histológica. Las trombosis de vena renal se han visto asociadas en alrededor del 50% a la glomerulonefritis membranosa, aunque no hubieran síntomas clínicos de trombosis, porque la oclusión de la vena renal puede ocurrir en forma lenta, permitiendo el desarrollo de un extenso sistema venoso colateral.

Para modificar la incidencia de complicaciones tromboembólicas en el S.N. se ha sugerido el uso de heparina como anticoagulante.^{7,9} Se sabe que la antitrombina III, deficitaria en el S.N., es cofactor de la heparina. El aumento de las lipoproteínas que fijan en gran parte la heparina, compitiendo con la A.T. III y con el factor 4 (anti heparina) plaquetario, contribuye a la resistencia de este tratamiento. Además está descrita la acción inhibidora de la heparina sobre la actividad antitrombótica de la α 2 macroglobulina. La adición *in vitro* de heparina al plasma de un niño con S.N. disminuye la actividad antitrombótica, agravando la trombosis. Esta hipótesis no está completamente demostrada *in vivo*, pero la duda es suficiente para recurrir en estos pacientes de

riesgo a los antagonistas de la Vit K, que tienen una acción antiprotrombínica. El uso de los antagonistas de la Vit K conlleva otros problemas por su unión variable con la albúmina y su liberación por el uso de algunos medicamentos, como la furosemida.^{9,11}

El tratamiento anticoagulante profiláctico no está indicado, debido a la escasa frecuencia y evolución favorable, cuando la complicación se diagnostica y se trata en forma oportuna.^{9,20}

En el tratamiento preventivo de los fenómenos tromboembólicos deberá evitarse la inmovilización prolongada, la hipovolemia y la hemoconcentración producida por un tratamiento diurético inapropiado. La única situación en que el tratamiento anticoagulante preventivo estaría indicado sería el SN resistente a tratamiento, que evoluciona en forma crónica. En estos casos el riesgo del tratamiento anticoagulante prolongado debe ser sopesado con la incidencia y severidad de los fenómenos tromboembólicos y la posibilidad de que éstos recidiven.^{9,20}

En nuestro paciente la complicación tromboembólica se debió, probablemente, a varios factores; entre ellos la inmovilización prolongada por el daño cerebral, un episodio de diarrea aguda que agravó su hipovolemia y el déficit de A.T. III secundario a su proteinuria. Debe recordarse esta complicación al examinar a un paciente con SN, especialmente si está en etapa de mayor proteinuria, en la fase diurética o inmovilizado, ya que a pesar de ser poco frecuente, tiene una elevada mortalidad.

RESUMEN

Un escolar de 12 años portador de Síndrome Nefrótico compatible con lesiones histológicas mínimas, sufrió durante su evolución una trombosis venosa profunda de la extremidad inferior izquierda, que fue confirmada por flebografía. Los estudios de coagulación mostraron trombocitosis, hiperfibrinogenemia y disminución de antitrombina III; factores que se han descrito implicados en la génesis de los fenómenos tromboembólicos. Se analizan los posibles mecanismos que producen la coagulación y se discute el uso de antagonistas de la Vitamina K, como tratamiento de esta complicación.

REFERENCIAS

1. Bright R.: Reports of medical cases, selected with a view of illustrating the symptoms and cure of disease by a reference to morbid anatomy. London, Longman, Recs, Orme, Brown and Green, 1, 1827.
2. Print R.D.: Bright's disease: clinical manifestations in relation to etiology and prognosis. N. Engl. J. Med. 235: 674, 1946.

3. *Royer P.P.*: Traité des maladies des reins, et des alterations de la decretion urinaire. Paris, Chez J.B. Baillière. pag. 269, 1140.
4. *Fishberg A.M.*: Chronic Nephrosis, hypertension and nephritis. Philadelphia, Lea and Febiger, pag. 478, 1954.
5. *Andrassy K., Ritz E., Bommer J.*: Hipercoagulability in the nephrotic syndrome. Klein Wochenschr. 58: 1029, 1980.
6. *Kanfer A., Kleinknecht D., Broyer M., et al.*: Coagulation studies in 45 cases of nephrotic syndrome without uremia. Tromb. Diath. Haemorrh. 24: 562, 1970.
7. *Habib R., Courtecnisse V.*: Thrombose des artères pulmonaires dans les syndrome néphrotiques. J. Urol. Néphrol. 74: 349, 1968.
8. *Loirat C.*: Complications extra-rénales du syndrome néphrotique. In: Journées Parisiennes de Pédiatrie. Flam. Méd.-Scienc. 1: 263, 1973.
9. *Wagoner R., Stanson A., Holley K. et al.*: Renal vein thrombosis in idiopathic membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome: Incidence and significance. Kidney Int. 23: 368, 1983.
10. *Bensman A., Vasmant D., Lasfargues G.*: Manifestations frustes des thromboses artérielles pulmonaires au cours du syndrome néphrotique. Arch. Franc. Pédiatr. 40: 335, 1983.
11. *Guillot M., Fischer A. et al.*: Syndrome néphrotique, déficit en antithrombine III et thromboses a repetición. Arch. Franc. Pédiatr. 9: 930, 1979.
12. *Kauffmann R., Veltkamp J., Tilberg N. et al.*: Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. Am. J. Med. 65: 607, 1978.
13. *Lan S.O., Tkachuch J.Y., Hasegawa D.K. et al.*: Plasminogen and antithrombin III deficiencies in the childhood nephrotic syndrome associated with plasminogenuria and antithrombinuria J. Pediatr. 96: 390, 1980.
14. *Kendall A.G., Lohmann R.C., Dossetor J.B.*: Nephrotic syndrome: a hypercoagulable state. Arch. Int. Med. 127: 1021, 1971.
15. *Cosgriff S.W.*: Thromboembolic complications associated with ACTH and cortisone therapy. JAMA 147: 924, 1951.
16. *Dzsoylus, Strauss H.S., Diamond L.K.*: Effects of corticosteroids on the coagulation of the blood. Nature 195: 1214, 1962.
17. *Lieberman E., Hanser E., Gilchrist G.S. et al.*: Thrombosis nephrosis and corticosteroids therapy. J. Pediatr. 73: 320, 1968.
18. *Bulkley B.H., Roberts W.C.*: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. Am. J. Med. 58: 243, 1975.
19. *Ooi B.S. Ooi Y.M., Pollak V.E.*: Circulating immune complexes in renal vein thrombosis. 11th. Annual Meeting of the American Society of Nephrology, New Orleans. La, 1978.
20. *Sullivan M., Hough D., Usar M.C. et al.*: Perispherical arterial thrombosis due to the nephrotic syndrome: The clinical Spectrum. South. Med. Journal 76: 1011, 1983.