

## **DOENÇAS GLOMERULARES TROMBÓTICAS**

GOMES, Cecília Rioja; RIBEIRO, Eduardo Augusto Roncon;  
DA SILVA, Isabela Guedes; ALENCAR, Themes Susana Andrade;  
ANDRADE, Guilherme Henrique Costa; FERREIRA, Ingridy Maria Oliveira;  
GONÇALVES, Aline Belle Moraes.

**Orientador:** Dr. Fábio José Bonafé Sotelo

**Filiação:** UNINOVE - Universidade Nove de Julho - campus Vergueiro

**Liga:** Liga de Cirurgia Vascular e Cardíaca

**Palavras-chave:** Glomérulo; Trombose; Lesão.

### **1. INTRODUÇÃO**

Neste capítulo, serão abordadas as doenças glomerulares trombóticas (DGT), as quais são caracterizadas por serem um grupo de doenças raras e heterogêneas cujos efeitos principais são danos aos glomérulos renais, por coagulação intravascular disseminada e formação de trombos nos capilares glomerulares, ocasionando em lesões vasculares e inflamação renal.

Serão tratadas as principais **doenças glomerulares trombóticas** (DGT), a **Síndrome hemolítico-urêmica** (SHU), a **Microangiopatia trombótica** (MAT), a **Nefropatia por IgA** (NIgA) e a **Púrpura trombocitopênica trombótica** (PTT), além destas, também serão citadas a **Crioglobulinemia** e o **Lúpus eritematoso sistêmico** (LES).

### **2. DEFINIÇÃO**

As DGTs são caracterizadas pela formação de coágulos sanguíneos nos capilares glomerulares cursando com a diminuição do fluxo sanguíneo nos rins, ocasionando danos ao tecido renal, desencadeando uma variedade de sintomas, desde proteinúria e hematúria até insuficiência renal aguda e crônica.

A **MAT** é uma lesão das artérias e capilares com espessamento da parede, trombos intraluminais, obstrução parcial ou total dos vasos.

A **SHU** foi descrita a partir de uma síndrome aguda fatal em crianças com anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal grave.

A **PTT** ocasiona trombose hialina difusa nos pequenos vasos.

A **NIgA** é considerada uma doença de quatro situações de evolução, que serão abordadas detalhadamente na fisiopatologia.

Embora o **LES** não seja uma DGT, sua complicação pode causar a SHU e a MAT, como resultado do uso de determinados medicamentos imunossupressores.

Já a **Crioglobulinemia** ocorre na presença de crioglobulinas no sangue que podem se alojar nos pequenos vasos sanguíneos, causando inflamação e danos

endoteliais.

### 3. EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, a **MAT** é uma condição rara e pouco estudada, e não há dados epidemiológicos específicos disponíveis para a população em geral.

No entanto, a **SHU** ocorre frequentemente em crianças menores de 5 anos, com incidência global de 0,5 a 1/100.000/ano. Mais de 90% estão associados à infecção por toxina semelhante à Shiga (Stx). É a causa mais comum de insuficiência renal aguda em crianças no país.

A **PTT** é uma doença rara, com incidência de dois a quatro casos a cada 1 milhão de pessoas por ano.

A **NIgA** é encontrada no mundo todo, sendo na Europa e na Ásia a principal glomerulopatia primária. A NIgA é a terceira glomerulopatia primária de maior frequência no Brasil, representando 17,8% dos casos.

Já o **LES** possui uma prevalência que varia entre as populações e os grupos étnicos, e no Brasil possui uma relação de 65 casos por 100.000 habitantes, mais comumente em mulheres jovens.

A **crioglobulinemia II e III**, que são mais associadas a outras doenças, ocorrem em cerca de 1 em cada 100.000 pessoas na população geral, é mais comuns em mulheres do que em homens, e em pacientes com mais de 50 anos de idade.

### 4. FISIOPATOLOGIA

É necessário compreender o funcionamento e a formação de trombos em pequenos vasos, para facilitar a compreensão das doenças. Em geral, a formação dos coágulos é desencadeada por danos endoteliais nos pequenos vasos, ocasionando a exposição do tecido subendotelial e ativação plaquetária, resultando na liberação dos fatores pró-coagulantes e agregação plaquetária.

A **Microangiopatia trombótica** se relaciona ao processo fisiopatológico da formação de trombos em pequenos vasos, sua complicação desencadeia as outras duas patologias descritas anteriormente, a SHU e a PTT.

A **Síndrome hemolítico-urêmica** é desencadeada pela infecção por cepas de *Escherichia coli* que produz a toxina Shiga, que causa danos endoteliais. Esta toxina se liga a receptores específicos, causando dano celular e ativação de plaquetas, processo este similar a formação de coágulos que ocasiona no interrompimento do fluxo sanguíneo e na hipoxemia. A obstrução do fluxo sanguíneo pode causar danos aos glóbulos vermelhos, fragmentados quando passam pelos coágulos sanguíneos, ocasionando anemia hemolítica. A liberação de hemoglobina pode desencadear sobrecarga renal levando a lesão renal aguda, insuficiência renal e outras complicações graves.

Na **Púrpura trombocitopênica trombótica**, a atividade da ADAMTS13,

proteína responsável pela quebra do fator de von Willebrand, é reduzida ou ausente, levando a uma acumulação de grandes multímeros do fator no sangue que aderem às plaquetas, causando a ativação plaquetária e a formação de pequenos coágulos nos vasos, este processo se assemelha a continuação da SHU e leva também às consequências renais tratadas.

Como dito previamente, existem quatro elementos-chave que contribuem para a **Nefropatia por IgA**:

1. Estrutura anômala da molécula de IgA1: a IgA1 característica dessa doença tem um defeito de galactosilação localizado na região de dobradiça da imunoglobulina A. A formação a partir de células B é pouco galactosilada em comparação com a IgA1.
2. Geração de complexos imunes à IgA, produção de autoanticorpos específicos contra as glicoformas de IgA1 não galactosiladas: as moléculas de IgA1 mal galactosiladas são predispostas a auto-agregação e a formação de complexos com autoanticorpos IgG ou IgA.
3. Depósito de complexos imunes à IgA – ligação dos receptores mesangiais de IgA: com o aumento da formação do complexo imune, a IgA1 polimérica liga-se ao mesângio glomerular. Seus depósitos glomerulares de IgA1 levam a produção de citocinas e fatores de crescimento. A classificação de Oxford para NIgA identificou cinco consequências patológicas da deposição de IgA que determinam o risco de desenvolver doença renal progressiva: proliferação de células mesangiais; proliferação endocapilar; glomerulosclerose; cicatrização túbulo-intersticial e formação de crescentes. Tudo começa com a liberação no mesângio de mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos, causando lesão de podócitos e ativação das células epiteliais tubulares proximais, produzindo cicatrizes túbulo-intersticiais.
4. Lesão glomerular após a deposição e/ou formação in situ dos complexos IgG-IgA1: a deposição de complexos imunes à IgA1 leva à ativação de células mesangiais, levando a proliferação celular mesangial e liberação de mediadores pró-inflamatórios e pró fibróticos.

A **Lúpus eritematoso sistêmico** leva à produção de autoanticorpos que afetam as células endoteliais glomerulares. Ocasionalmente na ativação de plaquetas, coagulação sanguínea, obstrução dos vasos sanguíneos e isquemia tecidual.

Já na **Crioglobulinemia** relacionada às DGTs a deposição de crioglobulinas nos glomérulos pode levar à ativação do sistema complemento e a um aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos glomerulares, ocasionando um processo inflamatório local, danos e trombose dos vasos sanguíneos, além de uma diminuição do fluxo sanguíneo para os tecidos renais, resultando em isquemia e necrose.

## **5. QUADRO CLÍNICO**

O quadro clínico das glomerulopatias trombóticas evolui com vários sintomas em comum, como a hematúria e proteinúria, diferindo nas causas iniciais da doença e no modo de tratamento.

Na **NIgA** não há um padrão clínico patognomônico para a sua identificação, necessitando de exames complementares e exclusão de sinais e sintomas. Cerca de 50% dos pacientes apresentam hematúria e proteinúria. Pode ocorrer dor nos flancos e lombar por edema nas cápsulas renais. A persistência da hematúria pode sugerir evolução para insuficiência renal aguda.

A **LES** ocorre a produção de autoanticorpos desencadeando a síntese de citocinas pró-inflamatórias. A doença se manifesta em episódios em que o paciente manifesta os sintomas, com períodos de remissão. As manifestações renais mais comuns são a proteinúria e hematúria microscópica. Nos casos mais agravados há comprometimento da função renal com declínio da taxa de filtração glomerular. A nível sistêmico, há quadros de hemólise autoimune e sangramento, anemia causada por hematopoiese prejudicada, esplenomegalia e linfadenopatia. Quadros trombóticos estão associados a complicações na terapêutica.

A **SHU** e a **PTT** abrangem um grupo de distúrbios associados ao agravamento da **MAT**. Há lesões trombóticas de capilares, arteríolas, glomérulos, além de insuficiência renal, mas com evolução clínica e fatores desencadeantes distintos.

A **SHU** associada à *Escherichia coli*, contamina inicialmente o TGI e produz a toxina shiga, que é transportada pela via hematogênica chegando aos rins, afetando as células endoteliais glomerulares, cursando com trombose microvascular. Os primeiros sintomas da doença são cólicas abdominais e diarréias sem sangue, podendo evoluir para diarréias sanguinolentas, vômitos e febre. Os pacientes também apresentam-se anêmicos, há oligúria, proteinúria e hematúria. Com o agravamento do quadro, pode haver necessidade de diálise, e evolução para falência renal aguda.

Na **PTT** o paciente pode evoluir com insuficiência renal devido à formação de trombos. Diferente da SHU, cujo dano endotelial é a nível glomerular, o dano endotelial da PTT é sistêmico, podendo o paciente apresentar comprometimento neurológico, icterícia, febre, convulsões e choque hipovolêmico.

Na **Crioglobulinemia** há hiperviscosidade do sangue causada pela ativação de imunocomplexos aberrantes, desencadeando fenômenos trombóticos a nível glomerular e sistêmico, como a isquemia digital e alterações neurológicas, púrpura, artralgia e úlcera em membros inferiores. Os sintomas cutâneos aparecem na totalidade dos pacientes, mas as manifestações renais demoram um pouco mais para evoluírem, como a proteinúria e hematúria microscópica. Pacientes com o quadro mais agravado podem desenvolver proteinúria severa e insuficiência renal.

## 6. DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS

O Quadro 82.1, a seguir, mostra um panorama de tratamentos e diagnósticos usados em casos de suspeita de doenças glomerulares trombóticas (DGT). É importante destacar que o lúpus eritematoso sistêmico e a crioglobulinemia não são qualificados como DGT, no entanto suas complicações podem causá-las.

**Quadro 82.1** Panorama Geral de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Glomerulares Trombóticas.

DOENÇA	SINTOMATOLOGIA	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO
<b>MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA</b>	Sintomática com variações clínicas.	<b>Biópsia renal:</b> lumen vascular com obstrução completa / parcial e trombose microvascular.	Inibição do complemento ( <b>Eculizumabe</b> ) e tratamento de <b>plasmaférese</b> são os mais indicados. Em países menos desenvolvidos, a plasmaférese é mais utilizada.
<b>SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICO</b>	<b>Tríade de manifestação:</b> Anemia hemolítica microangiopática; Trombocitopenia; Insuficiência renal.	<b>Escherichia coli com toxina Shiga:</b> Ágar MacConkey SS ou PCR. <b>Atípica:</b> Rastreio genético e de anticorpos anti-CFH.	Expansão do volume intravenoso isotônico. Imunossupressores ( <b>Prednisona</b> ), agente depletor de células CD20+ ( <b>Rituximabe</b> ), tratamento de plasmaférese e inibição do complemento ( <b>Eculizumabe</b> ).
<b>NEFRITE POR IgA</b>	Hematúria macroscópica	IgA e creatinina sérica elevada, proteinúria persistente de baixo grau e hemácias na urina; hipertensão pulmonar; <b>Biópsia renal:</b> IgA mesangial nos glomérulos.	<b>Anti-hipertensivos</b> e medicamentos de redução de proteinúria. <b>Imunossupressores e corticosteroides.</b> <b>Imunoglobulina humana conjugada</b> (caso curso clínico agressivo).
<b>LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO</b>	Geralmente assintomáticos que são descobertos por exames de urina alterados.	Urina de 24 horas: proteinúria persistente acima de 0,5 g/dia; Taxa de filtração glomerular diminuída; Biópsia renal, FAN e anti-DNA-positivo.	Corticosteroides ( <b>Prednisona</b> e <b>Metilprednisolona</b> ) e imunossupressores ( <b>Ciclofosfamida</b> e <b>Micofenolato de Mofetila</b> ). Caso de Síndrome do Anticorpo Fosfolípide: <b>Heparina</b> e <b>Hidroxicloroquina</b> .
<b>CGROGLOBULINEMIA</b>	<b>Tríade de manifestação:</b> Fraqueza; Púrpura; Artralgia.	<b>Laboratorial:</b> crioglobulinas no soro <b>Biópsia renal:</b> lesões hipocelulares e tromboses.	Adotar medidas anti-proteinúricas e anti-hipertensivas com monitoramento a cada 3 meses. Corticosteroides, drogas citotóxicas ( <b>Ciclofosfamida</b> e <b>Rituximabe</b> ) e plasmaférese.

O quadro acima traz um esquema, evidenciando as principais informações para a diferenciação das doenças glomerulares trombóticas, mostrando as suspeitas diagnósticas, as quais podem ser feitas a partir das manifestações clínicas, exames laboratoriais e biópsia renal. Apresentação igualmente a conduta dos tratamentos

específicos para cada uma.

## 7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algumas das doenças citadas têm manifestações clínicas parecidas com outras doenças e consequentemente podem ser confundidas e ter o tratamento equivocado, é necessário fazer um diagnóstico diferencial para um melhor prognóstico do paciente.

Um dos exemplos já mencionados é a **Síndrome Hemolítico-Uremica** (SHU) e a **Púrpura Trombocitopênica Trombótica** (PTT), ambas possuem deposição de trombos nos pequenos vasos sanguíneos, contudo a PTT dispõe uma prevalência da obtenção de sintomas neurológicos, já SHU está relacionado a um envolvimento renal, como a insuficiência aguda do órgão.

A nefrite lúpica (NL) também pode se distinguir com a Nefropatia por IgA (NIgA) pelo envolvimento da via clássica pelo achado de depósitos de C1q, já que o mesmo não ocorre na NIgA.

## 8. CONCLUSÃO

Com a síntese feita a respeito das doenças glomerulares que acarretam quadros trombóticos, percebe-se que a maioria evolui com variações clínicas importantes que as diferem. No entanto, a sintomatologia comum apresenta hematuria e proteinúria, podendo o paciente evoluir com quadros mais graves desencadeando insuficiência renal aguda. O diagnóstico é auxiliado a partir de exames complementares e confirmado por meio do laudo da biópsia renal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASSAF, Amanda Sardeli Alqualo. Crioglobulinemia. In: NewsLab Artigo II Ed. 165, 2021. Disponível em: <<https://newslab.com.br/artigo-ii-ed-165-crioglobulinemia/>>. Acesso em: 12 maio 2023.
2. DIAS, Cristiane B. Doenças glomerulares:]. Editora Manole, 2021. E-book. ISBN 9786555764864. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555764864/>. Acesso em: 12 mai. 2023
3. JOHNSON, R.J.; GRETCH, D.R.; COUSER, W.G. et al. Glomerulonefrite associada ao vírus da hepatite C. Efeito da terapia com alfa-interferon. *Kidney Int.*, v. 46, p. 1700-1704, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7535369/>. Acessado em 21 de maio de 2023.
4. JOHNSON, Richard J. Nefrologia Clínica: Grupo GEN, 2016. E-book. ISBN 9788595156272. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595156272/>. Acesso em: 12 mai. 2023.
5. LOIRAT, Chantal; FRÉMEAUX-BACCHI, Véronique. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, [s. l.], 8 set. 2011. DOI 10.1186/1750-1172-6-60. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-6-60>. Acesso em: 6 maio 2023.
6. NETO, Cesar; MENDONÇA, Mirianceli; BRAGA, Marcelo; GHANAME, Fabiana; GOBETTE, Fernanda; PIRES, Verônica; GANME, Anis; GHANAME, Jorge. Púrpura trombocitopênica trombótica – remissão completa em paciente com mau prognóstico após tratamento com plasmaférese terapêutica e rituximabe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, [s. l.], Fev 2008. Disponível em:

- <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/wV5ZsPfYKhyKTqzt4b58Dpq/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 13 maio 2023.
7. RAJASEKARAN, Arun; JULIAN, Bruce; RIZK, Dana. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. The Americal Jornal of the Medical Sciencres, [s. l.], 8 out. 2021. Disponível em: [https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629\(20\)30435-3/fulltext](https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629(20)30435-3/fulltext). Acesso em: 11 maio 2023.
  8. SBN, Sociedade Brasileira de Nefrologia. GLOMERULOPATIAS: O que são glomerulopatias? Comunicação SBN, 2022. Disponível em: <<https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/doencas-comuns/glomerulopatias/>>. Acesso em: 12 maio 2023.
  9. SBN, Sociedade Brasileira de Nefrologia. LÚPUS: O que é Lúpus. Comunicação SBN, 2023. Disponível em: <<https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/doencas-comuns/lupus/>>. Acesso em: 12 maio 2023
  10. SHACHAF, S.; YAIR, M. Correlação entre a síndrome antifosfolipídica e a crioglobulinemia: série de quatro casos e revisão da literatura. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 56, p. 2–7, 2016.
  11. SOUZA, S. *et al.* Estudo Clínico-Epidemiológico De Pacientes Com Lupus Eritematoso Sistêmico, Em Uma População Da Amazônia Oriental 1 Clinical And Epidemiological Profile Of Patients With Systemic Lupus Erythematosus, In A Population Of Eastern Amazonia 1. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2009/v23n2/a1998.pdf>>.
  12. THOMPSON, Gemma; KAVANAGH, David. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. The International Journal of Laboratory Hematology , [s. l.], 8 set. 2022. DOI 10.1111/ijlh.13954. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.13954>>. Acesso em: 2 maio 2023.
  13. UNITED KINGDOM, UK Kidney Association Website. MPGN, DDD & C3 Glomerulopathy: Membranoproliferative glomerulonephritis. 2021. Disponível em: <<https://ukkidney.org/rare-renal/clinician/mpgn-ddd-c3-glomerulopathy>>. Acesso em: 12 maio 2023.
  14. VAISBICH, Maria Helena. Síndrome Hemolítico-Urêmica na infância – Artigo de Revisão. Jornal Brasileiro de Nefrologia 36(2):208-220, 1 maio 2014. DOI <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140032>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbn/a/TcgxsXvHyNxMjGSTvT5wS4n/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 12 maio 2023.