



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

**U** LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina:

**Caso Clínico: Ateroembolismo num doente  
submetido a um cateterismo cardíaco**

**Clínica Universitária de Medicina**

**Faculdade de Medicina de Lisboa**

**Autora:** Joana Machado Ferreira Bragança, nº 12794

**Orientadora:** Dra. Teresa Fonseca

**Ano letivo:** 2015/16

# Índice

Resumo .....	2
Abstract.....	2
Introdução.....	3
Caso Clínico .....	4
Discussão.....	7
Conclusões.....	15
Referências Bibliográficas.....	15

## Resumo

Um homem de 60 anos, ex-fumador e com antecedentes de hipertensão arterial e cardiopatia isquêmica, inicia um quadro de náuseas, diarreia intermitente e lesão renal aguda. Posteriormente apresentou também cefaleias, perda ponderal, hipertensão arterial refratária à terapêutica, *livedo reticularis* e isquemia dos membros inferiores com ulceração digital. Cerca de um mês antes do início do quadro realizou um cateterismo cardíaco. A avaliação analítica revelou eosinofilia, elevação da ureia e da creatinina séricas, aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária e elevação da proteína C reactiva. Depois de uma extensa investigação diagnóstica foi realizada uma biópsia renal cujo exame anatomopatológico mostrou fissuras biconvexas no lúmen das arteríolas renais, sendo colocado o diagnóstico ateroembolismo. Através da realização de fundoscopia ocular detectaram-se também êmbolos de colesterol na retina. O doente realizou terapêutica com anti-hipertensores, corticóides, ciclofosfamida, heparina, pentoxifilina, alprostadilo e cloridrato de buflomedil, bem como amputação de um dedo do pé. Teve alta após 66 dias de internamento, depois de atingida a estabilização da função renal. Com este caso clínico exemplifica-se uma complicação grave, embora ainda pouco conhecida e muitas vezes subdiagnosticada, dos procedimentos vasculares invasivos, cuja apresentação clínica pode ser diferida no tempo em relação ao cateterismo e mimetiza frequentemente um quadro de vasculite sistêmica.

## Abstract

A 60-year-old man, former smoker, with history of arterial hypertension and ischemic heart disease, presents with nausea, intermittent diarrhea and acute renal failure. Later he presented headache, weight loss, refractory arterial hypertension, *livedo reticularis* and lower limb ischemia with digital ulceration. A month before the beginning of the symptoms the patient was submitted to a heart catheterization. On evaluation, he had eosinophilia, increased blood levels of urea and creatinine, elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels. After a thorough diagnostic investigation a kidney biopsy was performed. The histopathologic examination revealed biconvex clefts in the lumen of the renal arterioles allowing the diagnosis of atheroembolism to be made. On retinal examination cholesterol emboli were detected. The patient was medicated with antihypertensive drugs, corticosteroids,

cyclophosphamide, heparin, pentoxifylline, alprostadil, buflomedil chlorhydrate, and a toe amputation was performed. He was discharged after 66 days at the hospital with a stabilized renal function. This case report shows a serious and underdiagnosed complication of the invasive vascular procedures, with a clinical presentation that can be deferred in time in relation to the heart catheterization and frequently mimics a systemic vasculitis.

## **Introdução**

O ateroembolismo é uma patologia multissistêmica grave, no entanto largamente subdiagnosticada. Consiste na embolia distal de pequenos cristais de colesterol. Estes destacam-se de placas ateroscleróticas ulceradas, localizadas nas grandes artérias de doentes com aterosclerose difusa<sup>1</sup>. Dependendo da gravidade, e locais de dispersão dos êmbolos, o quadro clínico é muito variável<sup>2</sup>. É habitualmente caracterizado pela tríade de *livedo reticularis*, insuficiência renal aguda e eosinofilia<sup>3</sup>. Esta patologia é maioritariamente uma complicação rara de procedimentos vasculares invasivos,<sup>1,4,5</sup> podendo ocorrer espontaneamente em 21% dos casos<sup>6</sup>. O segundo fator precipitante mais frequentemente referido na literatura é a terapêutica anticoagulante<sup>5</sup>. Esta impede a formação de trombos nas placas ulceradas permitindo que os cristais de colesterol expostos progridam na circulação<sup>7</sup>. Também já foram descritos casos de ateroembolismo após a realização de trombólise<sup>8</sup>. Esta entidade foi descrita pela primeira vez em 1862 por *Fenger*, um clínico dinamarquês, após a realização de uma autópsia. Na realização desta autópsia *Fenger* observou uma aorta dilatada com paredes frágeis e preenchidas por depósitos ateromatosos, criando elevações na parede do vaso que se encontravam parcialmente ulceradas e permitiam a extravasão do conteúdo ateromatoso para o lúmen arterial<sup>9</sup>. O primeiro diagnóstico *in vivo* e não invasivo foi feito em 1961 pelo oftalmologista *Robert Hollenhorst*. Através da fundoscopia *Hollenhorst* identificou êmbolos de colesterol nos vasos retinianos de um doente<sup>10</sup>. Estes cristais amarelos e altamente refrativos encontrados na retina ficaram mais tarde conhecidos como placas de *Hollenhorst* e são patognomónicas desta patologia<sup>9</sup>. A incidência exata do ateroembolismo na população em geral não é conhecida. Os estudos realizados em doentes submetidos a procedimentos vasculares invasivos mostraram uma incidência que varia desde 0.15% nos estudos clínicos<sup>3</sup> até 30% nas séries patológicas<sup>11</sup>. Esta diferença indica que os estudos clínicos

provavelmente subestimam a verdadeira incidência da patologia pois apenas uma minoria de doentes apresenta sintomas e pode ser clinicamente diagnosticada<sup>12</sup>. O prognóstico é muitas vezes reservado, estando descrita uma mortalidade que pode atingir os 80%<sup>1,13</sup>.

## **Caso Clínico**

Um doente do sexo masculino, de 60 anos, melanodérmico, ex-fumador de 42 UMAs, com antecedentes de hipertensão arterial há 20 anos, tuberculose pulmonar multirresistente e cardiopatia isquémica, iniciou subitamente um quadro clínico de náuseas, diarreia intermitente e hematoquézias. Este quadro teve a evolução de 1 mês e surgiu depois de um internamento por síndrome coronário agudo sem supra de ST, tendo realizado uma coronariografia que revelou doença coronária de dois vasos. Foi internado no Serviço de Medicina do Hospital Pulido Valente (HPV) para esclarecimento do quadro clínico. Durante o internamento manteve as mesmas queixas, referia ainda dores abdominais tipo cólica e desconforto lombar bilateral. Ao exame objetivo ressaltava apenas dor abdominal difusa à palpação profunda, sem sinais de reação peritoneal. Teve alta 14 dias depois com os diagnósticos de lesão renal aguda (com valores de ureia e creatinina à admissão de 85 mg/dL e 4.3 mg/dL respectivamente e de 62 mg/dL e 2.49 mg/dL à data de alta), 3 quistos renais não complicados à direita e litíase renal não obstrutiva à esquerda revelados por ecografia renal, sequelas de tuberculose pulmonar documentadas por TC-torácica (bronquiectasias de tração, espessamento pleural e enfisema panlobular), pangastrite documentada por endoscopia digestiva alta, e o diagnóstico presuntivo de colite ulcerosa, sugerida por colonoscopia total, que revelou ulcerações de todo o cólon esquerdo e reto, mas não confirmada pelas biópsias realizadas. Iniciou terapêutica com salazopirina. Realizou também uma ecografia abdominal que não detetou alterações.

Por agravamento do seu estado clínico é reinternado cerca de 1 mês depois no mesmo serviço referindo cefaleias, náuseas, vômitos, perda ponderal de 7kg em 6 semanas, hipertensão arterial refratária à terapêutica e dores contínuas e muito intensas (8-9/10) em ambos os pés, que apresentavam úlceras de surgimento espontâneo, negando qualquer tipo de trauma. Estava vígil, muito ansioso, desidratado, emagrecido, apirético, hemodinamicamente estável, não apresentando sinais de dificuldade respiratória. O exame objetivo da cabeça, pescoço e tórax, incluindo a

auscultação cardíaca e pulmonar, não apresentavam alterações relevantes. O abdômen era doloroso à palpação de modo generalizado, sem defesa. Os membros inferiores apresentavam um marmoreado sugestivo de *livedo reticularis* e sinais de isquemia dolorosa dos dedos de ambos os membros com úlceras e necrose do 2º, 3º e 4º dedos do pé direito e calcâneo esquerdo. Os pulsos eram palpáveis, simétricos e amplos, incluindo os pulsos pediosos. A avaliação analítica inicial revelou hemoglobina de 12.4 g/dL, hematócrito de 36.9%, volume globular médio (VGM) de 77.9 fL, hemoglobina globular média (HGM) de 26.2 pg, leucócitos de  $8.74 \times 10^3/\text{mm}^3$  e eosinofilia com 3000/mL eosinófilos, ureia de 86 mg/dL, creatinina (Cr) de 4.37 mg/dL, creatinina quinase (CK) de 116 U/L, velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) de 50 mm/h, natrémia (Na) de 128 mmol/L, caliémia (K) de 2.9 mmol/L, antígeno prostático específico (PSA) de 7 ng/ml e PSA livre de 0.92 ng/ml, eletroforese das proteínas e níveis de complemento sem alterações. Foram pedidas hemoculturas, urocultura, serologias do vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB) e do vírus da hepatite C (VHC) que se revelaram negativas, bem como o teste VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Foi pedido o estudo da auto-imunidade que incluiu os anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-DNA, anti-RNP, anti-Slc-70, anti-centrómero, anti-RNA polimerase, anti-mitochondriais (AMA) e anti-músculo-liso (ASMA) que foram negativos. Foi pedido ecocardiograma transtorácico, que não revelou patologia valvular e documentou cavidades não dilatadas e um ventrículo esquerdo com função sistólica conservada. Foram também realizados novos exames de imagem incluindo nova TC toraco-abdominal com angio-TC e ecografia abdominal, renal e prostática que revelou apenas um fígado difusamente heterogêneo e as alterações renais já conhecidas. O doppler arterial dos membros inferiores não revelava alterações relevantes.

Foi medicado sintomaticamente com analgesia e antieméticos verificando-se melhoria do quadro abdominal. Iniciou empiricamente corticoterapia (prednisolona 100mg/dia com posterior aumento para 150mg/dia) e ciclofosfamida (200mg/dia). Dada a isquemia arterial periférica grave foi medicado com heparina, pentoxifilina e alprostadilo endovenosos. Realizou biópsia cutânea do calcâneo que não foi diagnóstica.

Ao 15º dia de internamento inicia um quadro de dispneia de agravamento progressivo e hipoxemia grave. A auscultação revelava ferveores bilateralmente. A

radiografia de tórax mostrava um infiltrado algodonoso bilateral. Foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Pulmonares (UCIP) com necessidade de ventilação mecânica durante 8 dias. Por pneumonia nosocomial bilateral iniciou antibioterapia de largo espectro e várias medidas de suporte. Realizou novo ecocardiograma que descrevia manutenção de ventrículo esquerdo com função sistólica conservada, sem outras alterações significativas. Após melhoria clínica e radiológica foi novamente transferido para o serviço de medicina onde, como intercorrências de referir, teve uma candidíase bucal, uma infeção urinária baixa a *Cândida* e um quadro de diarreia arrastada associada à antibioterapia, sem identificação de agente microbiano, que regrediu após toma de vancomicina por via oral.

Visto a biópsia cutânea não ter sido conclusiva foi realizada uma biópsia renal. O doente mostrou-se muito renitente em realizar este exame invasivo, desabafando nessa altura que todo o quadro da doença atual tinha começado após a realização do cateterismo coronário, e que a sua convicção era a de que esse exame lhe tinha provocado esta doença. Afirmava ainda que as dores lombares e abdominais começaram imediatamente após a realização desse exame, ainda estando ele deitado na sala de hemodinâmica, não tendo no entanto sido valorizadas no serviço de Cardiologia.

O exame anatomopatológico renal possibilitou finalmente a obtenção do diagnóstico ao permitir a visualização de fissuras biconvexas no lúmen das arteríolas renais, sendo colocado o diagnóstico de embolismo de cristais de colesterol. Através da realização de fundoscopia ocular detectaram-se posteriormente alguns êmbolos de colesterol na retina.

O doente manteve terapêutica com prednisolona 1 mg/kg/dia, verificando-se melhoria progressiva do quadro clínico e estabilização da função renal. Atingiu-se o controle tensional com terapêutica antihipertensora quádrupla. Houve necessidade de amputação do 3ºdedo do pé direito, que decorreu sem complicações. Mantinha à data de alta algumas ulcerações dos pés em fase de cicatrização. Iniciou fisioterapia com boa evolução. Teve alta após 66 dias de internamento com uma clearance da creatinina de 33.8 ml/min. Manteve medicação com prednisolona, pentoxifilina, cloridrato de buflomedil, fosinopril, amlodipina, rilmenidina, furosemida, losartan +

hidroclorotiazida, pravastatina sódica, cloridrato de tramadol, paracetamol e metamizol magnésico. Manteve seguimento em consulta de medicina.

A função renal do doente foi-se agravando ao longo dos anos seguintes. Iniciou hemodiálise aos 75 anos de idade, quinze anos depois do internamento inicial e mantém-se estável até à data.

## **Discussão**

O ateroembolismo ocorre maioritariamente como iatrogenia de um procedimento vascular invasivo que envolva a manipulação da artéria aorta ou de outras grandes artérias, como a angiografia, a angioplastia ou a cirurgia<sup>14</sup>. O Cholesterol Embolism Study (CHEST), realizado no Japão, é um estudo prospetivo que avaliou a incidência do ateroembolismo em doentes submetidos a um cateterismo cardíaco esquerdo. A população estudada era constituída por 1786 doentes com idades compreendidas entre os 40 e os 92 anos. A incidência do ateroembolismo foi de 1.4%. Não houve diferenças significativas entre a abordagem femoral e a radial. Os investigadores do CHEST identificaram a doença aneurismática da aorta, o tabagismo, a hipertensão, a doença cerebrovascular, a doença coronária afetando mais do que um vaso e a história de síndrome coronário agudo, como fatores associados a um risco aumentado de ateroembolismo pós-cateterismo por esta mesma ordem. Não foram observadas diferenças significativas na incidência em doentes com ou sem hipercolesterolémia e diabetes mellitus<sup>12</sup>. Os grupos de investigadores que apenas se focaram no estudo da doença ateroembólica renal em doentes submetidos a arteriografia, calcularam uma incidência que pode ir até 1.9%<sup>15</sup>. Um grupo da Nefrologia do Hospital de Massachussets realizou um estudo avaliando sistematicamente 52 casos de insuficiência renal ateroembólica após angiografia ou cirurgia cardiovascular. Os doentes afetados eram tendencialmente homens com idade superior a 60 anos com história de hipertensão arterial (81%), doença coronária (73%), doença vascular periférica (69%) e fumadores (50%)<sup>16</sup>. Numa outra série de 26 casos, todos os doentes tinham 2 ou mais fatores de risco, sendo a hipertensão e o tabagismo os mais frequentes<sup>4</sup>. O doente foi submetido a um cateterismo cardíaco na sequência de um síndrome coronário agudo sendo este o *trigger* do ateroembolismo. Apresenta vários fatores de risco para a sua ocorrência. Além do sexo masculino e da idade (60 anos), é hipertenso, ex-fumador, tem doença coronária de dois vasos e história de síndrome

coronário agudo. Para a ocorrência do ateroembolismo é necessária a presença de uma placa aterosclerótica numa artéria de grande calibre. No caso do doente esta placa localizava-se provavelmente na artéria aorta. Como não temos informação sobre qual a via utilizada para a realização do cateterismo (femoral ou radial) não é possível inferir acerca da altura a que se localizava a placa na artéria. No núcleo de uma placa encontram-se células esponjosas (macrófagos), preenchidas por lipoproteínas de baixo peso molecular oxidadas, e vários lípidos, incluindo o colesterol<sup>9</sup>. O colesterol dentro da placa pode existir em duas formas: numa forma solúvel ou numa forma cristalina (>40%)<sup>17</sup>. Os cristais localizam-se na parte mais profunda da placa e a sua presença representa um estado avançado da doença aterosclerótica. A capa fibrótica ao ser destabilizada, por forças intrínsecas à placa, como a inflamação e a hemorragia, ou por forças com origem endoluminal, pode ulcerar e permitir a extravasão do seu conteúdo para o lúmen arterial, dando origem ao ateroembolismo. No entanto, mais frequentemente, estas úlceras são cobertas por um trombo que pode embolizar e provocar um tromboembolismo<sup>9</sup>. Neste caso a força destabilizadora teve origem endoluminal, sendo representada pela passagem do cateter no lúmen arterial.

Depois da rotura da placa os microcristais de colesterol viajam na circulação para diversos tecidos e órgãos em forma de “chuva de microcristais” acumulando-se nas arteríolas e capilares com 150-200µm de diâmetro<sup>18</sup>. Os êmbolos de colesterol, além de provocarem uma oclusão vascular, despoletam uma resposta inflamatória. Esta resposta tem uma primeira fase de inflamação aguda, em que as paredes dos vasos afetados são infiltradas por leucócitos polimorfonucleares. Nas 24 a 48 horas seguintes surgem células mononucleares que fagocitam os cristais de colesterol e formam células gigantes. Na segunda fase dá-se a formação de um trombo intraluminal como resposta a um corpo estranho. De seguida, há proliferação endotelial e fibrose da íntima, o que resulta em estenose ou oclusão do lúmen arterial provocando isquémia dos tecidos. Os êmbolos de colesterol são resistentes à degradação por parte dos macrófagos e, por isso, podem ficar alojados nos vasos durante meses<sup>9</sup>. Por fim, temos a sintomatologia resultante da lesão de órgão-alvo provocada pela isquémia. Virtualmente qualquer órgão pode ser afetado<sup>9</sup>. A frequência dos achados cutâneos localiza-se entre os 35% e os 96% com base em 6 séries de casos publicadas. As mais altas taxas de envolvimento cutâneo foram verificadas em doentes que também tinham envolvimento renal<sup>19</sup>. O achado mais comum é o *livedo reticularis* (49%-74%),

seguido por cianose (28%-74%), úlceras (17%-39%), gangrena (35%), nódulos cutâneos (10%), e púrpura (9%)<sup>4,9</sup>. Em praticamente todos os doentes a pele dos membros inferiores é afetada. Apenas numa minoria de doentes as lesões se estendem ao tronco e raramente se estendem aos membros superiores<sup>1</sup>. Quando ambas as extremidades estão envolvidas, as alterações na pele são usualmente assimétricas. Normalmente as manifestações dermatológicas do ateroembolismo ocorrem com pulsos palpáveis visto os vasos ocluídos serem pequenas artérias e arteríolas, e não as artérias palpáveis. Este achado pode auxiliar o diagnóstico. No entanto, estes doentes têm muitas vezes outras manifestações de aterosclerose avançada incluindo doença arterial periférica, o que provoca uma diminuição da intensidade dos pulsos<sup>9</sup>. O doente apresentava uma grave afeção cutânea com cianose e posterior necrose dos dedos dos membros inferiores, de forma assimétrica. No resto da pele encontrava-se um marmoreado sugestivo de *livedo reticularis*. Este é um sinal por vezes subtil podendo facilmente não ser identificado. O rim é um dos principais órgãos-alvo do ateroembolismo, sendo afetado em cerca de 50% dos casos. A doença ateroembólica renal atinge principalmente as artérias arcuatas e interlobares dos rins. Estas podem ser completamente obstruídas ou manter algum fluxo sanguíneo com um elevado grau de estenose. Elevações da creatinina sérica e proteinúria são os sinais mais frequentes, ocorrendo em 83% e 54% dos casos respetivamente<sup>20,6</sup>. A insuficiência renal provocada pelo ateroembolismo pode ser aguda, subaguda ou crónica. As formas aguda e subaguda, são maioritariamente iatrogénicas. Em contraste, a forma crónica deve-se à rotura espontânea de uma placa que provoca uma lenta libertação dos cristais de colesterol ao longo do tempo. Esta insuficiência renal tem uma evolução muito variável podendo resolver espontaneamente ou evoluir para insuficiência renal terminal com necessidade de diálise<sup>9</sup>. A isquémia renal pode ainda provocar hipertensão arterial refratária à terapêutica<sup>21</sup>. O doente apresentou uma insuficiência renal aguda ou subaguda, característica do ateroembolismo iatrogénico, com início após o internamento por síndrome coronário agudo em que realizou o cateterismo cardíaco. Verificaram-se elevações da ureia e creatinina séricas à data de entrada, bem como hipertensão arterial refratária que apenas respondeu a terapêutica quántupla. O sistema gastrointestinal é afectado em cerca de 18.6% a 48% dos casos<sup>9</sup>. Os sintomas mais frequentes são dor abdominal e hemorragia digestiva<sup>4</sup>. Esta resulta de erosões, ulcerações ou enfartes da mucosa. A maioria das lesões é microscópica e não é detetada em exames endoscópicos ou imagiológicos<sup>22</sup>. Em casos mais graves pode

ocorrer hemorragia aguda pela ulceração de pseudopólipos intestinais ou perfuração intestinal por colite isquêmica<sup>23</sup>. A diarreia é menos frequente<sup>4</sup>. O ateroembolismo pode também resultar em colecistite alitiásica e pancreatite aguda<sup>4</sup>. Náuseas, diarreia e hematoquézias fizeram parte do quadro clínico inicial do doente. Após a realização de uma colonoscopia total que foi sugestiva de colite ulcerosa activa o doente iniciou terapêutica com salazopirina apesar de as biópsias não confirmarem este diagnóstico. Fica a dúvida se este quadro se deveu a colite ulcerosa ou se foi a manifestação do atingimento do sistema gastrointestinal pelo ateroembolismo. Em cerca de 13% dos casos o ateroembolismo apresenta-se com um quadro de febre, mialgias, anorexia e perda ponderal<sup>24</sup>. A “chuva” de cristais de colesterol pode ainda afetar o sistema nervoso central provocando uma lesão cerebral difusa caracterizada por perda de memória e um quadro confusional. Estes êmbolos de colesterol podem também provocar a oclusão das artérias retinianas causando amaurose fugaz. A presença de placas de *Hollenhorst* na retina pode ser detectada por fundoscopia e é patognomónica do ateroembolismo<sup>9</sup>. No segundo internamento o doente apresentava algumas das manifestações sistémicas do ateroembolismo como anorexia e uma perda ponderal bastante acentuada.

Como nenhum dos achados laboratoriais é específico do ateroembolismo, é necessário um elevado grau de suspeita clínica para estabelecer o diagnóstico desta patologia. Deve ser sempre considerada a possibilidade de ateroembolismo quando surge um quadro de insuficiência renal aguda, *livedo reticularis* e/ou *blue toe syndrome* num doente tipicamente do sexo masculino, com mais de 60 anos, com aterosclerose avançada, e que foi recentemente submetido a um procedimento vascular invasivo<sup>4</sup>. O doente cumpria todas estas condições. Os investigadores do CHEST criaram os seguintes critérios de diagnóstico que podem ser úteis na prática clínica:

<b>Critério 1</b>	Envolvimento cutâneo ( <i>livedo reticularis</i> , <i>blue toe syndrome</i> , gangrena digital)
<b>Critério 2</b>	Insuficiência renal aguda (creatinina sérica > 1.3 mg/dL ou um aumento > 50% da creatinina sérica basal 2 semanas após o cateterismo)

Segundo os autores se um doente cumprir o critério 1, ou os critérios 1 e 2, o diagnóstico é considerado definitivo. Se cumprir apenas o critério 2 o diagnóstico é

considerado possível<sup>12</sup>. O doente cumpria o critério 1 pois apresentava *livedo reticularis*, cianose e posterior necrose digital com necessidade de amputação, e cumpria o critério 2 pois tinha um valor de creatinina sérica de 4.37 mg/dl.

Como consequência da resposta inflamatória sistémica, as análises laboratoriais podem mostrar leucocitose, elevação da velocidade de sedimentação eritrocitária e elevação da proteína C reactiva. Eosinofilia e hipocomplementémia são achados comuns<sup>9</sup>. A eosinofilia surge em cerca de 14-80% dos casos e pode ter uma duração e magnitude variável<sup>4,9</sup>. Normalmente aparece durante os primeiros dias e a proporção de eosinófilos pode variar entre 6% e 18% do total de leucócitos<sup>9</sup>. O exacto mecanismo da eosinofilia na fisiopatologia da doença não é conhecido mas, pensa-se que o ateroembolismo é uma desordem eosinofílica mediada por citocinas, como a IL-5, derivadas do endotélio vascular<sup>9</sup>. O aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária é também um dos achados mais frequentes surgindo em cerca de 80% dos doentes durante a fase subaguda<sup>25</sup>. Aumento da creatinina e ureia, proteinúria, hematúria e anemia normocítica são achados comuns<sup>26,13,4</sup>. Trombocitopenia também pode estar presente, embora seja menos frequente<sup>4</sup>. As análises laboratoriais que o doente realizou à data de entrada mostravam anemia microcítica e hipocrómica. Apesar de o ateroembolismo causar mais frequentemente uma anemia normocítica, a anemia microcítica e hipocrómica do doente pode ser devida a anemia ferropénica, dado o facto de o doente ter apresentado um quadro inicial de hematoquezias. Também se verificou um aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária que tinha à data de entrada um valor de 50 mm/h e eosinofilia com 3000/mL eosinófilos.

A análise histopatológica de uma biópsia é a única forma de realizar um diagnóstico definitivo<sup>4</sup>. Apesar de qualquer órgão-alvo poder ser biopsado o mais frequente é a realização de biópsia da pele ou do músculo. Contudo não é um exame frequentemente realizado pelo risco de difícil cicatrização no local de recolha da amostra<sup>9</sup>. O diagnóstico pode ser dificultado pelo facto de sinais histopatológicos característicos não serem encontrados em todas as biópsias<sup>13</sup>. Na avaliação histológica os cristais de colesterol apenas podem ser visualizados se a amostra for preparada com nitrogénio líquido e observada com luz polarizada sob a qual os cristais apresentam birrefringência. Se for realizada uma preparação de rotina os cristais são dissolvidos<sup>27</sup>. Neste caso, fissuras ovóides ou biconvexas podem ser visualizadas no lúmen dos vasos<sup>28</sup>. Estas lesões são frequentemente acompanhadas por uma reacção inflamatória

perivasculare que pode conter eosinófilos<sup>27</sup>. Os cristais podem ainda ser visualizados na retina através de fundoscopia<sup>29</sup>. Após a execução de diversos exames complementares que não permitiram efetuar um diagnóstico, foi realizada uma biópsia renal onde foram observadas fissuras biconvexas no lúmen arterial, indicativas de ateroembolismo. Posteriormente foi realizada uma fundoscopia que detectou placas de *Hollenhorst* na retina, suportando o diagnóstico.

O ateroembolismo pode ser facilmente confundido com outras patologias e é por este motivo conhecido como o “grande imitador”<sup>30</sup>. Num estudo retrospectivo com 26 doentes o ateroembolismo foi considerado como hipótese diagnóstica à admissão em apenas 35% dos casos. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou entre 1 e 81 dias<sup>4</sup>. A dificuldade em realizar um diagnóstico precoce deve-se não só à grande variabilidade da sintomatologia mas também a um fraco conhecimento desta entidade por parte dos clínicos<sup>31,7</sup>. Ao apresentar-se ocasionalmente com febre, mialgias e envolvimento multiorgânico faz diagnóstico diferencial com uma vasculite sistémica<sup>14</sup>, sendo mais frequentemente confundido com a poliarterite nodosa. Caracteristicamente nesta vasculite existe inflamação focal e necrotizante de artérias de pequeno e médio calibre com predileção para as bifurcações vasculares. Além disto podem observar-se microaneurismas nos vasos de médio calibre<sup>32</sup>. Na maioria dos casos a serologia do VHB é positiva<sup>32</sup>. Tendo em conta o quadro do doente esta foi a primeira hipótese diagnóstica considerada e a sua exclusão foi possível através de biópsia cutânea que não revelou lesões características de vasculite. Também a serologia do VHB foi negativa. Visto que o ateroembolismo afeta frequentemente os rins, deve sempre fazer parte do diagnóstico diferencial da insuficiência renal aguda, principalmente em doentes recentemente submetidos a um procedimento vascular invasivo<sup>29</sup>. Outras hipóteses consideradas neste caso são a nefropatia de contraste, a insuficiência renal aguda isquémica, a púrpura trombótica trombocitopénica e a endocardite bacteriana<sup>27,33</sup>. No ateroembolismo existe um intervalo de tempo, que pode ir até 8 semanas, para a manifestação da insuficiência renal<sup>29,7</sup>. Contrariamente, na nefropatia de contraste a insuficiência renal manifesta-se tipicamente entre as 48 e as 72 horas após uma infusão de contraste<sup>33,27</sup>. Há um aumento da creatinina sérica nestes primeiros dias atingindo-se o pico de creatinina uma semana depois da exposição. O regresso aos níveis basais ocorre entre os 10 e os 14 dias<sup>6</sup>. No caso desta insuficiência renal se dever a isquémica, não estariam

presentes os restantes sinais e sintomas do ateroembolismo<sup>13</sup>. Foi possível excluir a endocardite através de um ecocardiograma normal e a púrpura trombótica trombocitopénica através de uma contagem plaquetária normal.

Actualmente não existe terapêutica específica para o ateroembolismo<sup>34</sup> apesar de diversas medidas já terem sido utilizadas<sup>13</sup>. Deste modo os principais objetivos do tratamento são a implementação de medidas de suporte e a profilaxia de um novo episódio<sup>9</sup>. As medidas de suporte, a analgesia, a diálise, a utilização de estatinas e a anti-agregação plaquetária parecem ser medidas benéficas e consensuais<sup>5</sup>. As estatinas estabilizam as placas ateroscleróticas<sup>35</sup> e são um fator protetor contra a recorrência de fenómenos embólicos<sup>9</sup>. Em alguns casos melhoraram as manifestações cutâneas e melhoraram ou impediram o agravamento da função renal<sup>36,37,38,39</sup>. Um estudo prospetivo e observacional mostrou que a sua utilização diminui o risco de progressão para diálise e morte<sup>40</sup>. Não existe evidência directa de que os anti-agregantes plaquetários previnam a recorrência do ateroembolismo. O seu uso deve-se ao facto de prevenirem outras complicações da aterosclerose avançada. Da mesma forma inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs) também são utilizados<sup>9</sup>. O tratamento com corticóides em monoterapia<sup>13</sup> ou em combinação com a ciclofosfamida<sup>41,42</sup> foi benéfico em alguns estudos. Contudo, outros estudos mostraram que os corticóides aumentam a mortalidade<sup>43,21</sup>. Um agravamento da função renal após a interrupção dos corticóides também já foi demonstrado<sup>44,45</sup>. A LDL-aférese já demonstrou sucesso terapêutico em alguns estudos<sup>46,47</sup>. A administração intravenosa do análogo da prostaciclina iloprost, demonstrou eficácia numa série de 4 casos em que se verificou uma melhoria das lesões distais e da função renal<sup>48</sup>. Também a pentoxifilina foi utilizada demonstrando sucesso limitado<sup>49</sup>. Existe ainda a possibilidade de cirurgia para prevenção da recorrência do ateroembolismo, sendo a endarterectomia e a angioplastia com colocação de stent opções consideradas. No entanto devido às comorbilidades que caracterizam estes doentes a cirurgia não é geralmente bem tolerada<sup>13</sup>. Dada a incerteza do impacto da terapêutica anti-coagulante, a sua iniciação, nestes doentes, não é recomendada pela maioria dos estudos<sup>18</sup>. No entanto esta ideia não é consensual<sup>26</sup>. Porém, todos os autores defendem que a anticoagulação deve ser continuada se existir uma indicação independente para a sua realização<sup>50</sup>. O doente foi medicado com uma estatina que pode ter contribuído para a estabilização do seu

quadro. Dado o facto de apresentar hipertensão arterial refratária, foi medicado com um IECA e um ARA, para além de outros anti-hipertensores. Devido à suspeita de poliarterite nodosa iniciou empiricamente terapêutica com corticóides e ciclofosfamida e, dada a isquémia periférica grave realizou terapêutica com pentoxifilina, alprostadilo e cloridrato de buflomedil, verificando-se melhoria das lesões cutâneas. Iniciou também heparina que manteve até à data de alta. Esta combinação terapêutica parece ter sido benéfica pois permitiu a melhoria do quadro abdominal e a estabilização da função renal. Contudo, a corticoterapia e a ciclofosfamida podem, a par da antibioterapia de largo espectro instituída devido à pneumonia nosocomial, ter contribuído para a candidíase bucal e para a infecção urinária a cândida do doente.

Relativamente ao prognóstico desta patologia, sabe-se que doentes com ateroembolismo visceral e afeção multiorgânica têm uma maior mortalidade do que os doentes com ateroembolismo periférico<sup>4</sup>. Numa série de 26 casos de ateroembolismo, a mortalidade dos doentes com embolia visceral foi de 65%<sup>4</sup> e numa série de 221 casos a mortalidade foi de 89%<sup>7</sup>. Outras publicações demonstraram uma sobrevida a 1 ano que varia entre 23%-87%<sup>43,16,6</sup>. Alguns autores sugerem que o envolvimento renal é um factor de mau prognóstico e dois estudos mostraram que quando há envolvimento renal cerca de 80% dos doentes necessita de diálise e destes cerca de 75% morre nos primeiros 6 meses. Dos que sobrevivem apenas 25% a 50% conseguem recuperar a função renal de modo a descontinuar a diálise<sup>21,16</sup>, apesar do dano no parênquima renal ser irreversível<sup>51</sup>. Um diagnóstico precoce, uma abordagem terapêutica agressiva com medidas de suporte<sup>13</sup>, cessação da terapêutica anticoagulante e a evitação de procedimentos invasivos podem melhorar o prognóstico<sup>9</sup>. Apesar do prognóstico desfavorável do doente, que se incluía no grupo de doentes com ateroembolismo visceral, a abordagem terapêutica parece ter sido bem sucedida levando à estabilização da função renal de forma a permitir a alta do doente e o protelar da diálise durante 15 anos.

Dada a inexistência de uma terapêutica eficaz para esta patologia, é de extrema importância adotar medidas que a previnam. Em primeiro lugar como o ateroembolismo é uma manifestação da aterosclerose, a modificação de factores de risco, como o tabagismo, a hipertensão arterial e a dislipidémia, deve ser fortemente recomendada<sup>9</sup>. O risco de ateroembolismo deve ser cuidadosamente avaliado perante o benefício de intervenções diagnósticas ou terapêuticas que envolvam a manipulação da

artéria aorta ou dos seus principais ramos<sup>9</sup>. Alguns autores recomendam que doentes com doença aterosclerótica difusa realizem um ecocardiograma transesofágico antes de serem submetidos a estes procedimentos invasivos<sup>5</sup>. Uma outra forma de prevenção é a utilização preferencial da via radial na realização do cateterismo cardíaco<sup>5</sup>. No entanto alguns estudos não encontraram diferenças significativas no risco da abordagem femoral e radial<sup>12</sup>. Após a intervenção, seria também benéfico aumentar o follow-up dos doentes de modo a não subdiagnosticar esta patologia<sup>1</sup> que pode manifestar-se até 8 semanas<sup>13</sup> depois do procedimento.

## Conclusões

O ateroembolismo, para além de ser um evento raro, é também dificilmente diagnosticado e facilmente confundido com outras patologias. Deve ser uma hipótese diagnóstica considerada num doente com fatores de risco ateroscleróticos, que se apresenta com insuficiência renal aguda ou crónica agravada, e alterações cutâneas dos membros inferiores como *livedo reticularis*, cianose ou gangrena digital. Prevê-se que a sua incidência aumente nos próximos anos devido à maior longevidade dos doentes com aterosclerose difusa, o maior número de procedimentos invasivos e o uso generalizado de anticoagulantes e fibrinolíticos. As manifestações clínicas podem ser desde ligeiras a potencialmente fatais. Um maior reconhecimento desta patologia por parte dos clínicos pode melhorar o prognóstico permitindo uma precoce instituição de medidas de suporte como a hidratação, o controlo da pressão arterial, a diálise, e a corticoterapia.

## Referências Bibliográficas

1. Hirano, Y. & Ishikawa, K. Cholesterol embolization syndrome: how to recognize and prevent this potentially catastrophic iatrogenic disease. *Intern. Med.* **44**, 1209–10 (2005).
2. Graziani, G., Santostasi, S., Angelini, C. & Badalamenti, S. Corticosteroids in cholesterol emboli syndrome [2]. *Nephron* **87**, 371–373 (2001).
3. Drost, H., Buis, B., Haan, D. & Hillers, J. a. Cholesterol embolism as a complication of left heart catheterisation. Report of seven cases. *Br. Heart J.* **52**, 339–342 (1984).
4. Jucgla, A., Moreso, F., Muniesa, C., Moreno, A. & Vidaller, A. Cholesterol embolism: Still an unrecognized entity with a high mortality rate. *J. Am. Acad. Dermatol.* **55**, 786–793

- (2006).
5. Bittl, J. A. Cholesterol embolization syndrome: Unifying principles. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **51**, 326–327 (2000).
  6. Scolari, F. *et al.* Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* **36**, 1089–1109 (2000).
  7. Fine, M. J., Kapoor, W. & Falanga, V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* **38**, 769–784 (1987).
  8. Pettelot, G., Bracco, J., Barrillon, D., Baudouy, M. & Morand, P. Cholesterol Embolization : Unrecognized Complication of Thrombolysis. *Circulation* **97**, 1522–1522 (1998).
  9. Kronzon, I. & Saric, M. Cholesterol embolization syndrome. *Circulation* **122**, 631–641 (2010).
  10. HOLLENHORST, R. W. Significance of bright plaques in the retinal arterioles. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* **59**, 252–73 (1961).
  11. Ramirez, G., WM, O., Jr, Lambert, R. & Bloomer, H. Cholesterol embolization: A complication of angiography. *Arch. Intern. Med.* **138**, 1430–1432 (1978).
  12. 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.* **42**, 211–216 (2003).
  13. Paraskevas, K. I., Koutsias, S., Mikhailidis, D. P. & Giannoukas, A. D. Cholesterol crystal embolization: a possible complication of peripheral endovascular interventions. *J. Endovasc. Ther.* **15**, 614–25 (2008).
  14. Morales, J. M. & Gonzalez, E. Cholesterol crystal embolization. *Blood Purif.* **24**, 431–2 (2006).
  15. Saklayen, M. G., Gupta, S., Suryaprasad, A. & Azmeh, W. Incidence of atheroembolic renal failure after coronary angiography. A prospective study. *Angiol. J. Vasc. Dis.* **48**, 609–613 (1997).
  16. Thadhani, R. I. & Camargo, C. A. Atheroembolic Renal Failure after Invasive Procedures: Natural history based on 52 histologically proven cases.
  17. Katz, S. S., Small, D. M., Smith, F. R., Dell, R. B. & Goodman, D. S. Cholesterol turnover in lipid phases of human atherosclerotic plaque. *J. Lipid Res.* **23**, 733–7 (1982).
  18. Belenfant, X., Meyrier, A. & Jacquot, C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am. J. Kidney Dis.* **33**, 840–850 (1999).
  19. Donohue, K. G., Saap, L. & Falanga, V. Cholesterol crystal embolization: An atherosclerotic disease with frequent and varied cutaneous manifestations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **17**, 504–511 (2003).
  20. Journal, A. *et al.* Etiologies and Outcome of Acute Renal Insufficiency in Older Adults : A Renal Biopsy Study of 259 Cases MD Consult - Etiologies and Outcome of Acute Renal Insufficiency in Old ... **35**, 1–19 (2008).

21. Lye, W. C., Cheah, J. S. & Sinniah, R. Renal Cholesterol Embolic Disease. *J. Chem. Inf. Model.* (1993). doi:10.1017/CBO9781107415324.004
22. Moolenaar, W. & Lamers, C. B. H. W. Cholesterol Crystal Embolization and the Digestive System. (1991).
23. Francis J, K. W. Intestinal pseudopolyps and gastrointestinal hemorrhage due to cholesterol crystal embolization. *Am J Med.* 85:269–271. 1987–1989 (1988).
24. D S Peat, P. W. M. Cholesterol emboli may mimic systemic vasculitis. *Genitourin. Med.* **66**, 272–274 (1990).
25. Rosman, H. S., Davis, T. P., Reddy, D. & Goldstein, S. Cholesterol embolization: clinical findings and implications. *J Am Coll Cardiol* **15**, 1296–1299 (1990).
26. Funabiki, K. *et al.* Cholesterol crystal embolization (CCE) after cardiac catheterization: a case report and a review of 36 cases in the Japanese literature. *Jpn. Heart J.* **44**, 767–774 (2003).
27. MODI, K. S. & RAO, V. K. Atheroembolic Renal Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **12**, 1781–1787 (2001).
28. Arrien, B. A. W. A. The Ultrastructure of the Reaction of Arterial Walls to Cholesterol Crystals in Atheroembolism. (1975).
29. Dupont, P. J. *et al.* Lesson of the week: cholesterol emboli syndrome. *BMJ* **321**, 1065–1067 (2000).
30. Lie, J. T. Cholesterol atheromatous embolism. The great masquerader revisited. *Pathol. Annu.* **27 Pt 2**, 17–50 (1992).
31. Falanga, V., MJ, F. & WN, K. The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch. Dermatol.* **122**, 1194–1198 (1986).
32. De Virgilio, A. *et al.* Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun. Rev.* (2016). doi:10.1016/j.autrev.2016.02.015
33. Maki, T. *et al.* Cholesterol embolism after cardiac catheterization mimicking infective endocarditis. *Intern Med* **44**, 1060–1063 (2005).
34. Tunick, P. A. & Kronzon, I. Embolism from the Aorta: Atheroemboli and Thromboemboli. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* **3**, 181–186 (2001).
35. Akdim, F., van Leuven, S. I., Kastelein, J. J. P. & Stroes, E. S. G. Pleiotropic effects of statins: stabilization of the vulnerable atherosclerotic plaque? *Curr. Pharm. Des.* **13**, 1003–12 (2007).
36. Tan, J. *et al.* Spontaneous cholesterol embolisation causing acute renal failure. *Clin. Exp. Nephrol.* **11**, 235–237 (2007).
37. Finch, T. M. & Ryatt, K. S. Livedo reticularis caused by cholesterol embolization may improve with simvastatin. *Br. J. Dermatol.* **143**, 1319–1320 (2000).
38. Woolfson, R. G. & Lachmann, H. Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* **351**, 1331–1332 (2016).

39. Matsumura, T. *et al.* A Case of Cholesterol Embolism Confirmed by Skin Biopsy and Successfully Treated with Statins and Steroids. *Am. J. Med. Sci.* **331**, 280–283 (2006).
40. Scolari, F. *et al.* The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* **116**, 298–304 7p (2007).
41. MAESHIMA, E. A case of cholesterol embolism with ANCA treated with corticosteroid and cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis.* **60**, 726–727 (2001).
42. Yücel, A. E., Kart-Köseoglu, H., Demirhan, B. & Özdemir, F. N. Cholesterol crystal embolization mimicking vasculitis: Success with corticosteroid and cyclophosphamide therapy in two cases. *Rheumatol. Int.* **26**, 454–460 (2006).
43. Dahlberg, P. J., Frecentese, D. F. & Cogbill, T. H. Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* **105**, 737–746 (1989).
44. Fabbian, F., Catalano, C., Lambertini, D., Bordin, V. & Di Landro, D. A Possible Role of Corticosteroids in Cholesterol Crystal Embolization. *Nephron* **83**, 189–190 (1999).
45. Stabellini, N. *et al.* Renal Cholesterol Microembolism: Is Steroid Therapy Effective? *Nephron* **86**, 239–240 (2000).
46. Tsunoda, S. *et al.* LDL apheresis as intensive lipid-lowering therapy for cholesterol embolism. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **14**, 1041–1042 (1999).
47. Tamura, K. *et al.* Acute renal failure due to cholesterol crystal embolism treated with LDL apheresis followed by corticosteroid and candesartan. *Clin. Exp. Nephrol.* **7**, 67–71 (2003).
48. Scopus, M., Elinav, E., Chajek-shaul, T. & Care, M. D. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy Challenges in managing profound hypokalaemia. **324**, 268–269 (2002).
49. Carr Jr., M. E., Sanders, K. & Todd, W. M. Pain relief and clinical improvement temporally related to the use of pentoxifylline in a patient with documented cholesterol emboli--a case report. *Angiology* **45**, 65–69 (1994).
50. Piccoli, G. B. *et al.* Cholesterol crystal embolism syndrome in dialysis patients: An emerging clinical diagnosis? *Blood Purif.* **24**, 433–438 (2006).
51. Theriault, J. *et al.* Atheroembolic renal failure requiring dialysis: potential for renal recovery? A review of 43 cases. *Nephron. Clin. Pract.* **94**, c11–8 (2003).