



Koroner Anjiyografiyi Takip Eden Bir Kolesterol Kristal Embolisi Sendromu Olgusu

Cholesterol Crystal Embolism Following Coronary Angiography: A Case Report

Metin Demir, Gülden Yürüyen, Cüneyt Müderrisoğlu, Hayri Polat

Özet / Abstract

Kolesterol kristal embolisi sendromu (KES) günümüzde damar içi girişimlerin ve trombolitik ajanlar, heparin gibi tedavilerin sık kullanılmasıyla beraber sıklığı artan ve son dönem böbrek yetmezliklerinin %3'ten fazlasının etyolojisinde yer alabilen bir sendromdur. Diyabetik, hipertansif, sigara kullanan erkek hastalarda daha çok görülür. Temel patogenez damar içi girişimlerden sonra yerinden oynayan ve distal arteryel dolaşıma katılan kolesterol kristallerinin endarterlerde yaptığı inflamatuvar ve obliteratif prostestir. Sık etkilenen organların da böbrek, cilt, gastrointestinal sistem, ekstremiteler, olduğu düşünülürse klinikte kötüleşen hipertansiyon, ciltte purpura, ekimoz, karın ağrısı, kilo kaybı, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma sıklıkla gözlenir. Bizim olgumuzda da yapılan koroner anjiyografi sonrası, sağ ayak başparmağında gangren, böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipertansiyonda kötüleşme gelişmişti. Yapılan Doppler USG'de tromboemboli saptanmayan hastada KES olasılığı düşünüldü. Böbrek biyopsisi ile de tanısı doğrulanan hastaya steroid ve iloprost tedavisi uygulandı. Her iki alt ekstremitede distalindeki lezyonlarında progresyon gözlenmeyen hastanın akut böbrek yetmezliği tablosu, başlangıçta hemodiyaliz ihtiyacı olmasına rağmen tedavi sonrası giderek düzeldi.

Anahtar Kelimeler: Koroner anjiyografi, kolesterol embolisi, damar içi girişim

Cholesterol embolism is a syndrome that is increasing in prevalence with intravascular diagnostic interventions, and which may be an etiologic factor in more than 3% of end-stage renal diseases. It is detected more frequently in diabetic, hypertensive male patients who smoke. Therapeutic approaches include the use of thrombolytic agents and heparin. The fundamental pathogenesis is the inflammatory and obliterative process of cholesterol crystals which separate from their site and join the distal arterial flow after intravascular interventions. In the clinic, symptoms such as accelerating hypertension, purpura and ecchymosis, abdominal pain, loss of weight, and failure in renal-function tests are frequently observed, as the kidneys, skin, gastrointestinal system and extremities are the most affected organs. Our patient developed gangrene in the right toe, failure in renal-function tests, and acceleration in hypertension after a cardiac angiogram. When a thromboembolism was not detected by venous doppler ultrasonography, the patient was diagnosed with a cholesterol embolism. Steroid therapy was initiated when the patient's diagnosis was confirmed by renal biopsy. The acute renal failure improved after therapy, and those manifestations on the distal lower limb did not progress.

Key Words: Coronary angiography, cholesterol embolism, intravascular intervention

Giriş

Klinik pratiğimizde kullandığımız tanı ve tedavi metodları ile bunların etkinlikleri artmaktadır. Bunlardan birini de dünyada mortalite nedenleri arasında hala birinci sırada gelen kalp damar hastalıkları tanısı ve tedavisinde önemli yer tutan damar içi girişimler oluşturmaktadır. Bizim vakamızda bahsi geçen KES de bu tanı ve tedavi metodları ile sıklığı giderek artan bir mortalite ve morbidite nedenidir. KES etyolojisinde sadece bu girişimler değil koroner arter bypass cerrahisi, kardiyopulmoner resüsitasyon, antikoagülan ve trombolitik tedavi, travma da bulunmaktadır (1). Trombolitik ajanlar ile ilgili en uygun mekanizma; trombolitik ajanlarla koruyucu trombin pıhtısının çözülmesi ve subintimal kanama nedeniyle kolesterol kristallerinin sertleşmesidir (2, 3). Antikoagülan tedavi olguların %16'sından sorumludur (4). Nadiren de olsa spontan olarak ortaya çıkabildiğine dair veriler bulunmaktadır (4-6). En sık femoral arter yolu ile yapılan koroner anjiyografilerden sonra görülür (1).

Yaşla birlikte sıklığı artar (7). Hipertansiyon, diyabet, aort anevrizması ve aterosklerotik hastalık risk faktörleridir (7).

Kan akımının fazla olması nedeniyle böbrekler en sık etkilenen organdır. Kolesterol kristalleri böbrekte arkuat ve interlobuler arterlere oturup arteryel okluziyona sebep olur (8, 9). Okluziyon distalinde enfarktlar oluşur (8, 9). Tetikleyici faktör ile hastalığın ortaya çıkışı arasında 1-4 hafta zaman vardır (10, 11).

Ekstremitelerde oklude olan arter distalinde gangren ve enfarktlara neden olduğu için de hastalığı "purple toe syndrome" de denilmektedir (1, 4, 12).

Hastalık cildi tuttuğunda livedo retikularis, siyanoz, gangren ve iskemik ülserlere neden olabilir (13). Göz tutulumunda tipik retina bulgusu turuncu renkli "Hollenhorst Plakları"dır (9, 14-16).

KES tedavisi semptomatik olmaktan öteye çok fazla geçmemektedir. Tanısının da zor konulması tedaviye alınan yanıtları olumsuz yönde etkilemektedir. Geçici diyaliz, hipertansiyon ve diyabetin

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Metin Demir, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 796 94 56
E-posta: dr_metindemir@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received Date:
14.01.2013

Kabul Tarihi/Accepted Date:
26.03.2013

© Copyright 2013 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2013 Makale metnine
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

kontrolü, sigaranın bırakılması, bazı merkezlere göre steroidler ve son dönem böbrek yetmezliği gelişenlerde sürekli dializ olarak özetlenebilir (13, 17).

Olgu Sunumu

Altmış beş yaşında erkek hasta, ayak parmaklarında morarma ve şiddetli ağrı şikayeti ile hastanemize başvurdu 12 yıl önce serebrovasküler iskemik hastalık geçirme öyküsü olan hasta, başvurusundan önce sol taraflı plejisinin hafif sekelli olması nedeniyle baston değneği ile kendi işini kendi görür durumdaymış. Hipertansiyon dışında kendisinin bildiği sistemik bir hastalık öyküsü olmayan hasta hastanemize başvurmadan 1 ay önce akut anterior miyokard infarktüsü geçirmiş. İlki miyokard infarktüsü anında ve ikincisi ilk koroner anjiyografiden 4 gün sonra olmak üzere 2 kez koroner anjiyografi yapılan hastada 3 damar hastalığı tespit edilmiş ve 2 damara (LAD ve RCA) stent uygulanmış. Koroner anjiyografiden 3 hafta sonra, özellikle sağ ayak ön planda olmak üzere her iki ayağında ağrı ve morarma şikayeti gelişen hasta, anjiyografisinin yapıldığı merkeze başvurmuş ve orada bilateral alt ekstremitte arteriyel ve vönöz dopplerleri yapılmış. Arteriyel doppler sonucu, arterlerde akım tüm lumeni doldurmakta ve bilateral ana femoral arterde nonstenotik kalsifiye milimetrik plaklar saptanmıştır. Venöz dopplerde ise sağ ana femoral venede grade 1 valvüler yetmezlik dışında bulgu saptanmamıştır. Koroner anjiyografi yapılan dış merkezde genel durumu giderek kötüleşen hasta hastanemize yönlendirilmiş. Hastanemiz acilinde üre 178 mg/dL, kreatinin 6,9 mg/dL, sodyum 136 meq/dL, potasyum 4 meq/dL, kalsiyum 7,4 meq/dL, lökosit sayımı milimetreküpte 15600, hemoglobin: 10,6 g/dL, hematokrit %30, ortalama eritrosit hacmi 78 fl, trombosit sayısı milimetreküpte 302000, nötrofil oranı %80 eozinofil sayısı milimetreküpte 4300 saptanmış. Hasta akut böbrek yetmezliği tanısı ile takip ve tedavi amacıyla servise interne edildi.

Yüz paket/yıl sigara içen hastanın fizik muayenesinde şuuru açık, pasif, koopere, oryante, arteriyel tansiyon 180/100, nabız sayısı 80/dk ve ritmik idi. Solunum sesleri bronkoveziküler, ral ve ronküs yok. Kalp oskültasyonunda S1, S2 doğal, ek ses ve üfürüm yok. Batın rahat, rebound ve defans yok. Hepatosplenomegali yok. Bilateral dorsalis pedis ve tibialis posterior nabızları alınan hastanın, sağda ön planda olmak üzere her iki ayak distalinde morarma tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde sedimentasyon 115/2 sa, C reaktif protein 3,3, lökosit sayısı milimetreküpte 30100, nötrofil oranı %74, mutlak eozinofil sayısı 2350, hemoglobin 9,4 gr/dL, hematokrit %26 ortalama eritrosit hacmi 81 fl, ve trombosit sayısı milimetreküpte 302000, glukoz 178 mg/dL, kreatinin 7,4 mg/dL, üre 190 mg/dL, sodyum 136 mEq/l, potasyum 4,7 mEq/l, kalsiyum 7,3 mg/dL, laktat dehidrogenaz 300 mg/dL saptandı. Dahiliye servisinde günde 4 kez yapılan şeker takiplerinde açlık kan şekerleri 200 civarında saptanan hastanın HbA1c değeri 6 gr/dL saptandı. Lipid profilinde LDL 113 mg/dL, trigliserit 240 mg/dL, HDL 18 mg/dL, olarak tespit edildi. Tam idrar tetkikinde eser miktarda proteinüri mevcuttu. Dansite 1009, pH:6,5 hemoglobinüri düzeyi de semikantitatif olarak 2 pozitif olarak raporlandı. Kreatinin klirensi: 3 mL/dk olarak bulundu. Yapılan renal ultrasonografide bilateral grade 1 nefropati saptandı. Bilateral alt ekstremitte doppler ultrasonografide aterom plakları dışında bulguya rastlanmadı.

Hastanın invaziv vasküler girişim sonrasında ani olarak renal fonksiyonlarının bozulması, alt ekstremitte arteriyel sistem muayenesinde ve radyolojik incelemesinde ciddi patolojik bulgu olmadan

parmak uçlarında siyanotik görünüm olması nedeniyle kolesterol kristal embolisi öntanısı konuldu. Vaskülitik etyolojinin ekartasyonu için ENA profili, ANCA düzeyleri ölçüldü. PR3 ANCA düzeyi 58 RU/mL (0-20 RU/mL) saptandı. Böbrek tutulum da olan hastaya Wegener granülomatosisi açısından kontrastsız toraks ve paranazal sinüs bilgisayarlı tomografileri çekildi. Kulak burun boğaz ve göz hastalıkları konsültasyonları istendi. Tüm görüntüleme ve konsültasyonlar Wegener granülomatosisini dışlayacak nitelikteydi.

Etkilenen parmak ucundan punch biyopsi yapılarak, patoloji olarak da tanının desteklenmesi istendi ancak hasta işlemi kabul etmediği için yapılmadı. Hastanın retinal incelemesinde patoloji tespit edilmedi. Haftada 3 kere olmak üzere diyaliz programına alınan hastanın klinik takibinde dirençli hipertansiyonu vardı. Bu durum da tanımızı destekler nitelikteydi. Hastanın tedavisinde antihipertansif (diltiazem 60 mg 2x1, doksazosin 4mg 2x1, alfametildopa 30mg 3x1) antiagregan (100mg asetilsalisilik asit), antiipemik (20 mg atorvastatin) ve pentoksifilin 800mg3x1 kullanıldı. Kalp ve damar cerrahisinin önerisi olarak iloprost tedavisi verilmek üzere koroner yoğun bakım ünitesinde takibine başlandı. Bu sırada nefroloji ile konsulte edilen hastaya KES öntanısı düşünüldüğü için metilprednizolon sabah 40 mg i.v., akşam 20 mg i.v. başlandı. Hastanın yatışından beri mevcut olan şiddetli ayak ağrıları algoritinin de önerisi ile opioid analjezikler ile zorlukla azaltılıyordu; steroid tedavisinden sonra ayak ağrıları düzeldi.

Diğer taraftan tanının doğrulanması için de böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsi materyali Cerrahpaşa Tıp Fakültesi patoloji anabilim dalında değerlendirildi. Biyopsi raporunda orta çaplı birkaç arter lümeninde çevresinde multinükleer dev hücrelerin izlendiği kısmen rhomboid şekilde boşluklarla oblitere görünüm (kolesterol embolisi) olduğu belirtildi. Böylece doku tanısı ile de ön tanımız doğrulanmış oldu. Hastamız yaklaşık 3 ay hastanemizde tedavi gördü. Bu süre içerisinde immobilizasyona bağlı kas güçsüzlüğü gelişen hastanın rehabilitasyonu ve fizyoterapisi başlatıldı. Diyaliz ihtiyacı ortadan kalktı. Tedavi sonrası hastanın biyokimyasal tetkiklerinde üre 77 mg/dL, kreatinin 1,7 mg/dL, kreatinin klirensi 34 mL/dk olarak saptandı. Nefroloji polikliniği tarafından takibe alındı. Hastanın tedavi sonrası ayak parmak lezyonları da Resim 1'de gösterilmiştir.

Tartışma

Bu makalemizde; günümüzde uygulama sıklığı giderek artan koroner anjiyografik girişimlerden sonra progresif olarak bozu-



Resim 1. Hastanın sağ ayak başparmağında gangren görünümü

lan böbrek fonksiyonları, doppler ve fizik muayene ile uyumsuz olarak alt ekstremitelerde distalde gözlenen siyanotik görünüm varlığında hekimlerin aklına getirmesi gereken, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalık olan kolesterol kristal embolisi sendromundan bahsettik. Bizim olgumuz da literatürde bahsedilen yaş ve cinsiyet grubuna uygundu. Geçirilmiş iskemik serebrovasküler hastalık, kronik iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon öyküsü olan hastaya koroner anjiyografi yapıldıktan 3 hafta sonra ayak parmaklarında ağrı ve morarma şikayeti başlamıştı. İdrar miktarı normal olmasına rağmen dış merkezde yapılan tetkiklerinde anjiyografi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonlarında ani bozulma olduğu görüldü. Hastamızın bulguları literatürde belirtildiği gibi işlemiden 3 hafta sonra gelişmişti (7). Literatürde geçen ekstrarenal tutulumlar cilt, ekstremiteler, retina, merkezi i sinir sistemi ve gastrointestinal sistemdir (18). Bizim olgumuzda her iki alt ekstremitelerde tutulumu vardı ancak göz muayenesi normaldi. Diğer sistemler de etkilenmemişti.

KES'e ait laboratuvar bulguları normokrom normositik anemi, lökositoz, eozinofili, sedimentasyon ve CRP yüksekliği ile hipokomplementemidir (5, 14, 19). Çeşitli çalışmalarda eozinofilinin hastaların yaklaşık olarak %25-75'inde görüldüğü belirtilmiştir (5, 20). Bizim olgumuzda da hipokomplementemi dışında bu laboratuvar bulguları mevcuttu.

KES kesin tanısı cilt, böbrek, kas veya tutulan diğer organları biyopsisi ile konur. PR3 ANCA düzeyini yüksek saptadığımız hastamızda kesin tanı amacıyla böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu KE ile uyumlu geldi. Bu şekilde olası bir Wegener Granülomatosis tanısı da dışlanmış oldu.

Tedavi seçenekleri kısıtlı olan KES'te literatürde çok çeşitli tedavilerden bahsedilmektedir. Elinav ve ark.'ları (21) 4 vakalık KE serisinde iloprost tedavisi uygulamışlardır. Distal iskemi %75 vakada gerilemiş. Böbrek fonksiyonları hiçbir hastada kötüleşmemiş aynı zamanda vakaların %25'inde düzelleme göstermiştir. Biz de olgumuza kalp damar cerrahisi ile konsulte ederek iloprost tedavisi uyguladık. Aynı zamanda asetil salisilik asit ve statin tedavisine devam ettik. Eozinofilinin eşlik ettiği bazı olgularda kortikosteroid tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (22, 23). Biz de olgumuza 10 gün süreyle 1mg/kg dozunda metilprednizolon tedavisi uyguladık. Steroid tedavisinden sonra ağrıları geriledi. Böbrek yetmezliği nedeniyle de hemodiyaliz uygulanan hastanın böbrek fonksiyonları düzeldi, diyaliz ihtiyacı ortadan kalktı.

Sonuç

Ortalama yaşam süresinin uzaması, aterosklerozlu yaşlı bireylerin sayısında artış, koroner anjiyografi gibi vasküler cerrahi girişimlerin uygulanmasındaki artış, akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi kullanımının artış göstermesi ve ayrıca özellikle atrial fibrilasyondaki önemi nedeniyle antikoagulan kullanımının artışı gibi nedenler dolayısıyla hekimlik hayatımızda daha çok kolesterol kristal embolisi olguları ile karşılaşacağımızı düşünüyoruz. Özgün bir tedavisi olmayan KES'te özellikle risk faktörlerinin daha hastalık ortaya çıkmadan ortadan kaldırılması en etkili tedavi olarak gözükmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları

Fikir - G.Y., M.D.; Tasarım - G.Y., M.D.; Denetleme - C.M., Kaynaklar - G.Y., M.D.; Malzemeler - G.Y., M.D.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - G.Y., M.D.; Analiz ve/veya yorum - G.Y., M.D.; Literatür taraması - G.Y., M.D.; Yazıyı yazan - G.Y., M.D.; Eleştirel inceleme - C.M., H.P.; Diğer - G.Y., M.D.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept - G.Y., M.D.; Design - G.Y., M.D.; Supervision - C.M., Funding - G.Y., M.D.; Materials -G.Y., M.D.; Data Collection and/or Processing - G.Y., M.D.; Analysis and/or Interpretation - G.Y., M.D.; Literature Review - G.Y., M.D.; Writing - G.Y., M.D.; Critical Review - C.M., H.P.; Other - G.Y., M.D.

Kaynaklar

1. Kafıkçıoğlu HA, Çam N. Kolesterol Embolizasyon Sendromu: Sıklığı artan ancak tanı oranı artmayan bir sendrom. Türk Kardiyol Dern Arnl 2002; 30: 647-51.
2. Scholari F, Brachi M, Valzorio B, Movilli E, Costantino E, Savoldi S, et al. Cholesterol atheromatous embolism: an increasingly recognized cause of acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1607-12. [\[CrossRef\]](#)
3. Shapiro LS. Cholesterol embolization after treatment with tissue plasminogen activator. N Engl J Med 1989; 321: 1270. [\[CrossRef\]](#)
4. Rhodes JM. Cholesterol crystal embolism : an important „ new“ diagnosis for the general physician. Lancet 1996; 347: 1641-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Sabatine MS, Oelberg DA, Mark EJ, Kanarek D. Pulmonary cholesterol crystal embolization. Chest 1997; 112: 1687-92. [\[CrossRef\]](#)
6. Queen M, Biem JH, Moe GW, Sugar L. Development of cholesterol embolization syndrome after intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 1042-3. [\[CrossRef\]](#)
7. Dupont PJ, Lightstone L, Clutterbuck EJ, Gaskin G, Pusey CD, Cook T, et al. Lesson of the week: Cholesterol emboli syndrome. BMJ 2000; 321: 1065-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Zuccalà A, Zucchelli P. A renal disease frequently found at postmortem, but rarely diagnosed in vivo. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1762-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Smith MC, Ghose MK, Henry AR. The clinical spectrum of renal cholesterol embolization. Am J Med 1981; 71: 174-80. [\[CrossRef\]](#)
10. Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, et al. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. Am J Kidney Dis 2000; 36: 1089-109.
11. Boero R, Borca M, Iadarola GM, Rollino C, Pignataro A, Alfieri V, et al. Acute kidney failure caused by cholesterol atheroembolism. Minerva Urol Nefrol 2000; 52: 119-22.
12. Theriault J, Agharazzi M, Dumont M, Pichette V, Ouimet D, Leblanc M. Atheroembolic renal failure requiring dialysis: potential for renal recovery, A review of 43 cases. Nephron Clin Pract 2003; 94: 11-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Chaudhary K, Wall BM, Raspberry RD. Livedo reticularis: an underutilized diagnostic clue in cholesterol embolization syndrome. Am J Med Sci 2001; 321:348-51. [\[CrossRef\]](#)

14. Banning AP, Orr WP, Gribbin B. Cholesterol embolisation. *Heart* 1998; 79:113-4.
15. Blanco VR, Moris C, Barriaes V, Gonzalez C. Retinal cholesterol emboli during diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 323-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Lee SY, Lee JJ, Kohn AC, Chee SP. Branch retinal artery occlusion secondary to a Hollenhorst plaque. *Singapore Med J* 2000; 41: 401-4.
17. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 80-50. [\[CrossRef\]](#)
18. van Jaarsveld BC, Bartelink AK, Erkelens DW. Cholesterol crystal embolization. *Neth J Med* 1991; 38: 86-92.
19. Meyrier A, Buchet P, Simon P, Fernet M. Atheromatous renal disease. *Am J Med* 1988; 85: 139-46. [\[CrossRef\]](#)
20. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1996; 156: 653-7. [\[CrossRef\]](#)
21. Elinav E, Chajek-Shaul T, Stern M. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *BMJ* 2002; 324: 268-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Hasegawa M, Kawashima S, Shikano M, Hasegawa H, Tomita M, Murakami K, et al. The evaluation of corticosteroid therapy in conjunction with plasma exchange in the treatment of renal cholesterol embolic disease. A report of 5 cases. *Am J Nephrol* 2000; 20: 263-7. [\[CrossRef\]](#)
23. Mann SJ, Sos TA. Treatment of atheroembolization with corticosteroids. *Am J Hypertens* 2001; 14: 831-4. [\[CrossRef\]](#)