

Kolesterol Embolisi

Yavuz YALÇIN (*), Özlem ERCİN (*), Ezgi Güney DOĞAN (*), Özgür BAHADIR (*), Süleyman ŞEKER (**), Aytekin OĞUZ (***)

SUMMARY

Cholesterol Embolism

Cholesterol emboli are a common complication of advanced atherosclerotic disease. Cholesterol crystals dislodged from plaques through the circulation until they become trapped in smaller vessels, which leads to ischemia and infarction. Histological confirmation is made by biopsy of the target organs, which include kidneys, muscle, and skin.

A 71 year old woman admitted to our clinic with pain and black discoloration of left toes and right foot fingers. Her past medical history includes congestive heart failure. Severe aortic stenosis detected by echocardiography. Although she had atrial fibrillation, no atrial thrombus was detected. The appearance of the patient's necrotic lesions was typical for cholesterol embolism. No other specific causes for this picture was found. Clinical and laboratory findings differential diagnosis of the patient will be presented in this report.

Key words: Cholesterol crystals, embolism

Anahtar kelimeler: Kolesterol kristalleri, emboli

Kolesterol embolisi, ilerlemiş aterosklerotik hastalıklarda görülen bir komplikasyondur. Aterosklerotik plaklardan kopup dolaşıma geçen kolesterol kristalleri, küçük damarlara oturarak iskemi veya infarkta neden olurlar (1). Klinik tanı genelde zordur ve kesin tanı sıklıkla postmortem incelemede konur. Bu yazıda, kliniğimize ayak parmaklarında ani gelişen nekrozlar nedeniyle yatırılan ve ayırıcı tanısında kolesterol embolisi düşünülen, özellikle klinik görünümü ile tipik olan bir olgunun (Resim 1), tanısı seyrek konulan ama gerçekte o kadar seyrek olmayan bir tabloyu ayırıcı tanısı ile birlikte sunmayı amaçladık.

OLGU

71 yaşında kadın hasta; bir ay önce sol ayak baş parmağında, bir hafta sonra da sağ ayak parmaklarında morarma, siyah-

laşma ve ağrı şikayetiyle 26.10.2001 tarihinde SSK Göztepe Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine başvurdu ve septik emboli tanısıyla yatırıldı. Özgeçmişinde;1999'da kalp yetersizliği tanısı mevcuttu. Sigara hiç kullanmamış ve hipertansiyonu yoktu. Düzensiz diüretik kullanıyordu. Romatizmal ve iskemik kalp hatağına yönelik öykü ve intravenöz ilaç kullanım öyküsü yoktu. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenede: KB 130/80 mmHg, nabız 92/dk aritmik, ateş 36.7°C, şuur açık, genel durum orta, pupillalar izokorik, skleralar normal, konjonktivalar soluk, deri nemli, derialtı yağ dokusu normal ve turgor azalmış olarak değerlendirildi. Kalp sesleri aritmik ve aort odağında daha belirgin 3/6 sistolik ejeksiyon üfürümü duyuldu. Akciğer bazallerinde inspirasyon sonrası ince raller duyuldu. Hepatomegali, splenomegali, asit saptanmadı. Sol ayak baş parmak plantar ve lateral yüzde, ikinci ve beşinci parmak plantar yüzde, sağ ayak ikinci, dördüncü, beşinci parmak plantar yüzde ve ikinci parmak dorsal yüzde daha belirgin nekrotik lezyonlar görüldü. Pretibial ve ayak sırtında ödem vardı. Sağ ve sol a. dorsalis pedis ve a. tibialis posterior pulsasyonları normal olarak palpe edildi.

Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit 7400/mm³, Hb: 8.0 g/dl, Hct % 26.8, MCV 68 f/l, trombosit 410.000/mm³, üre 51 mg/dl (10-50 mg/dl), kreatinin 1.2 mg/dl (0.5-1.2 mg/dl), SGOT 14 U/L (0-46 U/L), SGPT 12 U/L (0-46 U/L), t. protein 5.9 g/dl (6.4-8.3 g/dl), alb. 2.6 g/dl (2.5-3.5 g/dl), kolesterol 128 mg/dl (120-200 mg/dl), trigliserid: 99 mg/dl (60-150 mg/dl), HDL-kolesterol: 35 mg/dl (45-65 mg/dl), LDL-kolesterol: 73 mg/dl (66-178 mg/dl), demir 16 ug/dl (50-150 ug/dl), TIBC 132 ug/dl (200-450 ug/dl), CRP 4.39 mg/dl (0.0-0.8 mg/dl), RF 694 IU/dl (0-20 IU/dl), ESR 92 mm/saat (0-15 mm/saat), C3 97.7 mg/dl (79-152 mg/dl), protrombin zamanı 12.7 sn (12-17 sn), aPTT 25 sn (26-40 sn), HbsAg (-), anti HCV (-), anti HIV (-), tam idrar tetkiki normal bulundu. Periferik yaymada normokrom mikrositer, poikülositoz mevcut, lökosit formülü normal, trombositler küme yapmıştı. Teleradyografide kardiyotorasik oran kalp lehine artmış, EKG'de aks normal, atriyal fibrilasyon, kalp hızı 80/dk, non spesifik ST-T değişiklikleri vardı. Ekokardiyografide aort ve mitral kapaklarda dejeneratif değişiklikler, sol ventrikül hipertrofisi, ileri aort darlığı, 2. derece mitral yetersizlik vardı, EF % 60, vejetasyon ve trombus görülmedi. Abdominal ultrasonografide karaciğer ve dalak boyutları normal sınırlarda olup batın içinde serbest sıvı ve kitle saptanmadı.

Mevcut ekokardiyografi bulgularıyla infektif endokardit için yüksek riskli grupta yer alan hastaya periferik emboli bulgula-

rı, yüksek sedimentasyon ve anemi ile birlikte ön planda infektif endokardit düşünülerek kan kültürü alındıktan sonra ampisilin 12 g/gün+gentamisin 3 mg/kg/gün, diüretik ve asetilsalisilik asit ile tedaviye başlandı. Emboli ayırıcı tanısında infektif endokardite bağlı septik emboli, sol atriyal trombustan kaynaklanan periferik emboli, periferik arter hastalığı, antifosfolipid sendromu, vaskülitler, kriyoglobülinemi ve kolesterol embolisi olabileceği düşünülerek gerekli tetkikler yapıldı.

Protein C, protein S, antitrombin III düzeyleri normal değerler arasında geldi, faktör V Leiden mutasyonu saptanmadı. Antikardiyolipin IgM 17.3 MPLU/ml (0-10 MPLU/ml), antikardiyolipin IgG 5.8 GPLU/ml (0-18 GPLU/ml), ANA (-), c-ANCA (-), p-ANCA (-), anti dsDNA (-), kriyoglobulin (-). Hastanın ateşinin olmaması ekokardiyografide vejetasyon ve trombüs görülmemesi, kan kültürlerinin steril kalması infektif endokardit ön tanımızdan uzaklaştırdı. Bu bulguları ile hastada kolesterol embolisi olabileceği düşünüldü. Fakat, biyopsi önerisi kabul edilmedi ve hasta kendi isteği üzerine taburcu edildi.

TARTIŞMA

Bu hastada ayak parmaklarında nekroz oluşumuna yol açabilecek patolojiler arasında ön planda düşünülecek olanlar; infektif endokardite bağlı septik emboli, sol atriyal trombustan kaynaklanan periferik emboli, periferik arter hastalığı, antifosfolipid sendromu, vaskülitler, kriyoglobülinemi ve kolesterol embolisidir. Ekoda tespit edilen ileri derecedeki aort darlığı infektif endokardit için major predispozan faktörlerden biridir. Hastanın yaşının ileri olması dolayısı ile ateş beklendiği kadar yükselmeyebilir. Ancak, ekoda kapaklarda vejetasyonların bulunmaması, lökositozun olmaması, tekrarlanan kan kültürlerinde üreme olmaması bu tanıyı desteklemeyen bulguları (2).

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda sol atriyal trombus gelişimi ve daha sonra bu trombustan kopan parçaların serebral ve periferik arterlerde tromboembolik komplikasyonlar yapması seyrek olmayan tablolardan biridir. Ancak, hastamızda üç kez yapılmış olan ekokardiyografik incelemelerin hiç birinde sol atriyal trombus lehine bulgu saptanmadı. Transözofageal eko ile özellikle sol atriyal appendiksteki trombusların daha hassas olarak tespiti mümkündür, ama bu işlem hastamıza genel durumunun izin vermemesi nedeniyle yapılamadı (3).

Periferik arter hastalığı ilerleyen yaşla sıklığı artan bir durumdur. Ayak parmaklarında nekroza kadar giden iskemik değişiklikler görülür. Ancak, bizim hastamızda öyküde aralıklı topallama (klodikasyo intermittans) olmaması, periferik nabızların normal olması bu tanıdan

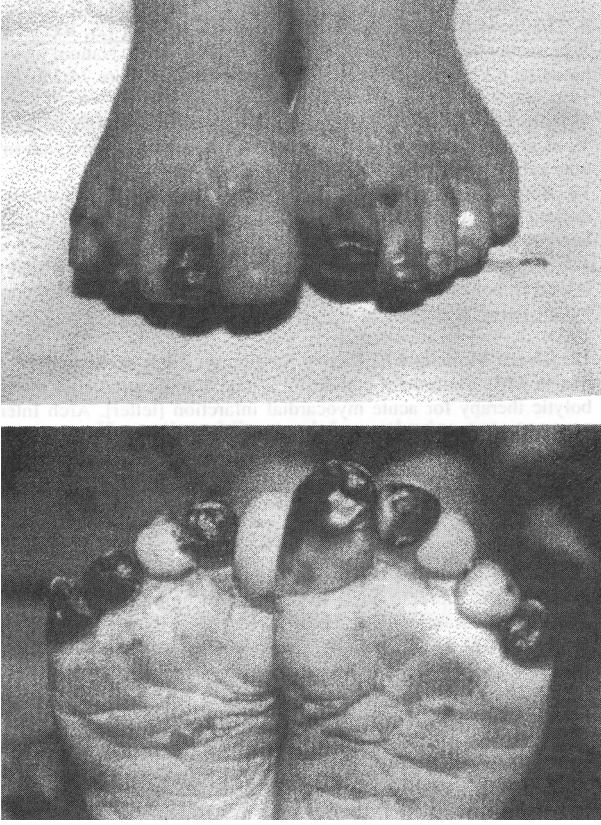
uzaklaştırmakta idi (4).

Antifosfolipid sendromu; lupus antikoagülanı ve/veya antikardiyolipin antikolar gibi antifosfolipid antikoların saptandığı, vasküler tromboz, tekrarlayan abortuslar, trombositopeni ve nörolojik bozukluklarla seyreden bir tablodur. Bu sendromda çoğunlukla venöz trombozlar görülür. Arteriyel tutulumun bizim hastamızdaki gibi ayak parmaklarında olması mutad olmayıp, serebral, retinal ve mezanter tutulum daha sıktır. Hastamızda 17.3 MPLU/ml bulunan antikardiyolipin IgM titresinin 10 MPLU/ml'nin üstünde olması pozitif laboratuvar bulgusu olarak kabul edilir. Ancak, lupus antikoagülan testinin pozitif olması ve antikardiyolipin IgG değerlerinin de yükselmesi beklenir. Klinik ve laboratuvar bulguları ile hastamız antikardiyolipin sendromu için tipik bir hasta kabul edilemez (5).

Vaskülitler heterojen bir grup olup, sistemik belirti ve bulgular yanında fokal nekrozlarla da karakterize olabilir. Büyük ve orta çaplı arterlerin vaskülitinde ayak damarlarında oklüzyon nedeniyle iskemik değişiklikler olabilir. Palpabl purpura, abdominal belirti ve bulgular, hipertansiyon, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği gibi özelliklerin bulunmaması periarteritis nodozadan, akciğer tutulumunun olmaması, cANCA negatifliği, idrar sedimetinin normal olması ve proteinüri olmaması Wegener granulomatozundan uzaklaştırıyordu. Tanımlanan özellikler nedeniyle Henoch Schoenlein purpurası ve diğer vaskülit tipleri de olası tanıları içinde yer almıyordu (6).

Kriyoglobülinemi, soğukta presipite olan immünglobülinlerin varlığıyla karakterize olan, küçük damarlarda hasar ve purpura ile kendini belli eden nadiren nekrozlarla da seyredabilen bir hastalıktır. Hastamızın öyküsünde Raynaud fenomeninin olmaması, deride ülserasyonlar veya renal tutulumu ait belirtiler olmaması, plazmada kriyoglobülin testinin negatif olması kriyoglobülinemi olasılığından da uzaklaştırmakta idi (7).

Kolesterol embolisi ile ilgili aşağıda verilecek olan bilgiler ışığında değerlendirildiğinde hastamızın bazı özelliklerinin bu tabloya uyduğu görüldü. Aterosklerotik damar hastalığının, öyküde bulunmamakla birlikte bu yaştaki, özellikle dejeneratif kardiyovasküler hastalık bulgularının da olduğu bir hastada mevcudiyetini kabul edebiliriz. Ayak parmaklarındaki lezyonların görünümü literatürde kolesterol embolisi için tipik kabul edilen



Resim 1. Hastamızın her iki ayak dorsal ve plantar yüzdeki lezyonları.

görüntülerle aynı idi (Resim 1).

Kolesterol embolisi tipik olarak 50 yaşın üzerinde vasküler veya valvüler aterosklerotik hastalığı olan kişilerde ortaya çıkar (1). Plaktan kopan kolesterol kristalleri küçük damarlara otururlar ve çevreleri makrofajlar ve multinükleer yabancı cisim dev hücreleri ile sarılır. Zamanla konsantrik hücre halkaları ve eozinofilik ekstrasellüler materyalden ibaret intimal kalınlaşma bunların yerini alır. Hücresel proliferasyon ve fazla ekstrasellüler matriks yapımının nedeni bilinmemesine rağmen, kolesterol kristalleri yabancı cisim reaksiyonuna yol açar. Sonunda, kan damarlarını döşeyen endotel hücreler hasarlanır. Hasarlanmış endotel hücreler trombositlerin ve pıhtılaşma zincirinin aktivasyonuna neden olur. Bu olayı sırasıyla, medial hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonu izler. Vasküler reaksiyonun başlamasında kompleman aracılıklı inflamatuvar cevabın rol oynaması muhtemeldir. Reaksiyon kolesterol kristallerinin yıkılmasına yol açmaz. Bu nedenle, hücresel proliferasyon vasküler lümen tam tıkanıncaya kadar devam eder. Bir miktar rekanalizasyon olabilir. Fakat, tipik olarak damar irreversibl biçimde hasarlanır.

Literatürler, kolesterol embolisinin beklenenden çok daha sık olduğunu göstermektedir. Moolenaar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, sıklığı milyonda 6, buna karşılık otopsi incelemelerinde % 0.3-0.4 olarak rapor etmişlerdir (1). Bu majör uyumsuzluk, tanının sıklıkla gözden kaçtığını göstermektedir.

Risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara ve aort anevrizmasıdır. Presipite eden faktörler; antikoagülan, trombolizis, invaziv damar girişimleri ve vasküler cerrahidir. Embolizasyonların klinik bulguları vasküler prosedürden haftalar hatta aylar sonra bile görülebilir. Olguların üçte ikisinde kesin bir neden tanımlanamaz. En sık kaynak abdominal aortadır. Böbrek ve yumuşak ayak dokusu en fazla etkilenen yerlerdir (8-12). Kutanöz bulgular hastaların % 35-50'sinde bildirilmiştir. Livedo retikularis, gangren, siyanoz, ülser, nodül ve purpura şeklinde olabilir. Tipik olarak bir veya iki distal alt ekstremite tutulabilir. Pembe-mavi ayak sendromu görülebilir. Ani başlangıçlı, küçük, soğuk, siyanotik ve ağrılı olup genellikle ayak baş parmağında görülür. Distal arter pulsasyonları genellikle palpe edilir. Ağrı ve miyalji sıktır. Etkilenen diğer bölgeler; kalça, sırtın ve karının alt bölgeleridir. Ekstra-kutanöz bulgular refrakter hipertansiyonla birlikte akut veya progresif böbrek yetersizliğini içerebilir (13). Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, gastrointestinal kanama olabilir. Daha az sıklıkla intestinal infarkt ve perforasyon gelişebilir ve nadir olarak hepatit ve pankreatit görülebilir. Geçici iskemik atak, serebral infarkt, amarozis fugaks, paralizisi, mental durumda değişiklikler ve nörolojik fonksiyonlarda bozukluk görülebilir. Diğer sistemik bulgular renal iskemisi ve infarkt, ateş ve kilo kaybıdır.

Tanısı zordur. Çünkü, embolizasyon rasgele ve değişik yayılımdadır. Trombotik arteriyel veya septik embolik tıkanma, vazospastik bozukluklar ve vaskülitler gibi bir çok başka bozukluğu taklit edebilir. Histolojik tanımlama böbrek, kas, cilt gibi hedef organ biyopsisi ile yapılır. Cilt biyopsi materyalinde dermal arteriyollerde kolesterol yarıkları görülür. Eozinofilik materyal birikimi veya yabancı cisim dev hücre reaksiyonu vardır. Damar duvarında intimal fibroz ve sıklıkla eski lezyonların oluşturduğu daralmalar görülür. Fibrin trombüsler de görülebilir.

Tedavi yaklaşımı doku iskemisinin gelişmesini ve başka emboli olmasını durdurmak şeklindedir. Etkili bir

tedavisi yoktur. Antikoagülandan kaçınılmalıdır. Anti-koagülan koruyucu değildir ve embolizasyonu başlatabilir, hatta artırabilir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ateromatöz plağı stabilize edebilir veya geriletebilir (14). Antiplatelet ajanların ve pentoksifilin etkisi yoktur, steroid tedavisi tartışmalıdır (15-18). Cerrahi ve invaziv girişimlerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (16). Kolesterol embolisinin prognozu kötüdür. Bir yıllık mortalitesi % 64-80 arasındadır. Ölüm nedenleri genellikle kardiyak hastalıklar, aort anevrizma rüptürü, santral sinir sistemi ve gastrointestinal iskemiyile ilgilidir.

KAYNAKLAR

1. Moolenaar W, Lamers CB: Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. Arch Intern Med 156:653-657, 1996.
2. Cunha Ba et al: Acute infektive endocarditis. Infect Dis Clin North Am 10:811, 1996.
3. Carabello BA, Cromford FA Jr: Valvular heart disease. N Engl J Med 337:32, 1997.
4. Drexel H et al: Predictors of the presence and extent of peripheral arterial occlusive disease. Circulation 94:199, 1996.
5. Daniel P, Abba I: Anticardiolipin antibody coagulation disorders. Clinical Immunology s.489-490, 1991.
6. Jenette JC, Falk RJ: Smallvessel vasculitis. N Engl J Med 337:1512, 1997.
7. Angello V, Abel G: Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with cryoglobulinemia. Arthritis Rheum 40:2007, 1996.
8. Thadhani RI, Camargo Jr CA, Xavier RJ, Fang LS, Bazari H: Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. Med Baltimore 74:350-358, 1995.
9. Izumu C, Kondo H, Tamura T, Inoko M, Kitaguchi S, Himura Y, et al: Clinical evaluation of cholesterol embolization syndrome after cardiac catheterization. J Cardiol 31:201-206, 1998.
10. Belenfant X, d'Auzac C, Bariety J, Jacquot C: Cholesterol crystal embolism during treatment with low-molecular-weight heparin. Presse Med 26:1236-1237, 1997.
11. Gupta BK, Spinowitz BS, Charytan C, Wahl SJ: Cholesterol crystal embolization-associated renal failure after therapy with recombinant tissue plasminogen activator. Am J Kidney Dis 21:659-662, 1993.
12. Rivera Manrique E, Castro Salomo A, Azon A, Masoliver A, Marin LM: Cholesterol embolism: a fatal complication after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction [letter]. Arch Intern Med 158:1575, 1998.
13. Mayo RR, Swartz RD: Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. Am J Med 100:524-529, 1996.
14. Woolfson RG, Lachmann H: Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin [letter]. Lancet 351:1331-1332, 1998.
15. Ferrari E, Taillan B, Drai E, Morand P, Baudouy M: Investigation of the thoracic aorta in cholesterol embolism by transoesophageal echocardiography. Heart 79:133-136, 1998.
16. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C: Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. Am J Kidney Dis 33:840-850, 1999.
17. Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH: Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. Surgery 105:737-746, 1989.
18. Lye WC, Cheah JS, Sinniah R: Renal cholesterol embolic disease. Am J Nephrol 13:489-493, 1993.