

Kolesterol Embolizasyon Sendromu: Sıklığı Artan Ancak Tanı Oranı Artmayan Bir Sendrom

Dr. Hülya Akhan KAŞIKÇIOĞLU, Doç. Dr. Neşe ÇAM
Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

ÖZET

Kolesterol embolizasyon sendromu; böbrek, deri, beyin, göz, gastrointestinal sistem ve ekstremiteler gibi birçok organa kolesterol kristallerinin embolizasyonu sonucunda ortaya çıkan ve birçok sistemi etkileyebilen bir hastalıktır.

Vasküler cerrahi, vasküler radyolojik girişimler, trombolitik tedavi ve antikoagülasyon hastalığı başlatan faktörler olarak tesbit edilmiştir. Tanısının konulmasındaki güçlükler, hastalığa özgü tedavinin olmayışı ve yüksek mortalitesi ile kolesterol embolizasyon sendromu sıklıkla gözden kaçan önemli bir sorundur. Risk altındaki popülasyonun sayısının artışı ve hastalığın çoğunlukla iyatrojenik olması nedeni ile gelecekte hem akut renal yetersizliğin hem de diğer klinik tabloların nedeni olarak daha sık kolesterol embolizasyon sendromunun saptanması kaçınılmaz görülmektedir.

Bu derlemede kolesterol embolizasyon sendromunun klinik tablosu, tanı ve tedavisi gözden geçirilecektir. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 647-651

Anahtar kelimeler: Kolesterol embolisi, koroner anjiyografi, böbrek yetersizliği

Kolesterol embolizasyon sendromu (KES), ateroembolik hastalık, "purple toe" sendromu, "blue toe" sendromu ya da kolesterol kristal embolizmi isimleriyle bilinen hastalık ilk kez 1844 yılında Dahlerup ve Fenger tarafından Hollandalı heykeltıraş Thorwaldsen üzerinde yapılmış olan bir otopside tesbit edilmiştir (1,2). Flory'e kadar bu sendrom hakkında bilinenler çok az olmakla birlikte, 1945 yılında bir otopsi vakasında gösterildikten sonra parçalanmış aterosklerotik plaklarından ayrılan 55-900 mikrometrelik çapa sahip kolesterol kristalleriyle arteriyollerin oklüzyonu olarak tarif edilmiştir (2,3).

KES, aorta ve majör dallarının aterosklerotik plaklarından kopan kolesterol kristallerinin embolizasyonunun nedeni olduğu sistemik bir hastalıktır. Majör damar anjiyografisi ve anjiyoplastisi, koroner bypass operasyonu dahil vasküler cerrahi girişimler,

kardiyopulmoner resusitasyon, antikoagülan kullanımı ve trombolitik tedaviyi takiben görülebilmese karşın spontan olarak da görülebileceği bildirilmiştir (1, 3-11). En sık tesbit edilen neden femoral arter yoluyla yapılan anjiyografi işlemidir (8). Hastaların yaklaşık üçte birinde birkaç saat veya birkaç hafta öncesinde tetikleyici faktörlere maruz kalma öyküsü vardır. Antikoagülan tedavi olguların yaklaşık %16'sından sorumludur (1). Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sık görülür. Yaşla birlikte sıklığı artar. 50 yaşın altında görülmesi nadirdir. Beyaz ırkta, siyah ırktan daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (4).

KES risk faktörleri; hipertansiyon, diyabetes mellitus, aort anevrizması ve aterosklerotik hastalıktır (4). Ribera Pibernat ve arkadaşları tarafından bildirilen 16 olguluk bir seride hastaların tümünde, mevcut semptomatik aterosklerotik hastalık yanı sıra ateroskleroz için en az iki risk faktörü (hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus, hiperlipidemi) saptanmıştır (12). Yapılan otopsi çalışmalarında minimal aterosklerozlu hastalarda kolesterol embolisi ile histolojik böbrek tutulumu %0-4, ciddi aortik aterosklerozlu ya da abdominal aort anevrizmalı hastalarda %15-30, aortik anevrizmektomi yapılanlarda %77 oranında bildirilmiştir (10). Bu yüksek tutulum oranlarına rağmen klinik olarak belirgin kolesterol embolizasyonu oldukça nadir saptanmaktadır. Hollanda'da KES sıklığı yılda milyonda 6 olarak bildirilmesine rağmen, literatürde artık nadir görülen bir hastalık olmadığı, nekropsilerin %2-8'inde bulunduğu bildirilmektedir (1,2). Subklinik olguların sıklığı ve kesin tanının biyopsiyle konulması, girişim ile hastalığın başlangıcı arasındaki uzun zaman intervali (tipik olarak 1-4 hafta, nadiren birkaç ay) tanının genellikle atlanmasına neden olmaktadır.

Altta yatan temel mekanizma; spontan ya da yukarıda bahsedilen iyatrojenik travmalarla aterosklerotik plağın endotelial yüzeyinin hasarlanması ile, alttaki ekstraselüler, kolesterol kristallerinden zengin matrisin arteriyel sirkülasyona geçerek küçük arteriyol-

Alındığı tarih: 30 Temmuz 2002, revizyon 3 Eylül 2002
Yazışma adresi: Doç. Dr. Neşe Çam, Göztepe İstasyon cad. Karanfil sok. No: 8/3, Göztepe, İstanbul
Tlf: (0533) 516 4048 Faks: (0216) 330 7473
e-posta: nesecam@hotmail.com

lere ve kapillerlere yerleşmeye başlamasıdır. Böbrekte arkuat ve interlobuler arterlere oturur ve oklüzyon distalinde enfarktlara neden olur (9,10). Bunu takiben lokal enflamatuvar cevap ve bazen eozinofilik infiltrasyon oluşur (3,4). 48 saat içerisinde yabancı cisim dev hücreleri reaksiyonu ortaya çıkar (2). Sonuç olarak intravasküler tromboz, endotel proliferasyonu ve fibrozis gelişir (3,4). Bu ikincil cevap olayın başlangıcından aylar sonra görülebilen böbrek fonksiyonlarının ilerleyici bozulmasını ve olguların %70-80'inde bildirilen eozinofilinin de sebebini açıklayabilir (4).

Trombolitik ajanlarla ilgili KES sendromunu açıklayan en uygun mekanizma; trombolitik ajanlarla koagulyucu trombin pıhtısının çözünmesi ve subintimal kanama nedeniyle kolesterol kristallerinin serbestleşmesidir (8,13). Bu nedenle, yaygın aterosklerotik hastalığı olanlarda streptokinaz ve doku plazminojen aktivatörü uygulaması sonrası bu sendromun gelişme riski artmıştır (11,13). Warfarin ve heparin kullanımını sonrası ortaya çıkan KKE olguları da bildirilmiştir (12,13).

KLİNİK TABLO

Klinik olarak KES akut ya da subakut tablo ve sessiz kronik tablo şeklinde iki majör formda ortaya çıkabilir.

Sessiz "kronik" tablo: Genellikle spontan olarak ortaya çıkar. Spesifik tanı koydurucu bulgular olmaksızın aylar içinde yavaşça böbrek yetersizliğine ilerlemesiyle karakterizedir (8,9,15). Bu hastalarda böbrek biyopsisi yapılmadıkça tanı genellikle atlanmaktadır.

Akut ya da subakut tablo; etyolojide rol oynayan uygulamaları takiben çok sayıda organ tutulumuyla seyreden klinik durumdur. Tipik görünümü; böbrek ve barsakların iskemik hasarı, özellikle bacaklarda "livedo retikularis", periferik nabızların normal olmasına rağmen mor gangrene parmaklar, splinter hemoraji ve periferik kan eozinofilisi şeklinde olmasına rağmen hastalığın ortaya çıkış şekli farklı olabilir (1,4,8). Semptom ve bulgularının çeşitliliği ile sistemik bir hastalığı taklit edebilir. Hastalık en sık böbrek tutulumu ile kendisini gösterir. İlerleyici böbrek yetersizliği ana bulgu olup olguların %50'sinde görülür ve bunların %40-50'si diyaliz gerektirir (6,9,10,14). KES nedeniyle oluşan böbrek yetersizliği genellikle yavaş seyirlidir. Tetikleyen faktöre maruz kalma ve hastalığın ortaya çıkışı arasında uzun bir zaman intervali vardır. Bu interval sıklıkla 1-4 hafta nadiren birkaç aydır (16,17). Bu sürenin uzunluğu bir çok tanı hatasına neden olmakla birlikte KES'yi özellikle anjiyografi sonrası oluşan kontrast nefropatisinden ayırma da yararlı olabilir. Kontrast nefropatisine bağlı böbrek yetersizliği genellikle kontrast maddeye maruz kaldıktan hemen sonra kreatinin düzeylerinin artması ve ortalama 7-10 günde pik yapıp haftalar sonra bazal değerlere dönmesi ile

karakterizedir (10). KES nedeniyle oluşan böbrek yetersizliği ise genellikle yavaş başlar. Azotemi genellikle 1-4 hafta sonra gözlenir ve takip eden birkaç ayda kötü yönde bir gidiş gösterir (10). Hastaların böbrek yetersizliğinin seyri değişkendir (8,16,17). Böbrek fonksiyonlarının erken bozulması bu hastalarda daha yüksek mortalite hızıyla ilişkili bulunmuş ve böbrek fonksiyonlarının geri dönüşü için kötü bir prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi seyrek olup, bu oran Goriz ve arkadaşları tarafından %11.5 bildirilmiştir (6). Literatürde hakim olan ortak görüş üremiden ölümün sık olduğu şeklindedir (3,6,10). Bolero ve arkadaşları kolesterol embolizmine bağlı böbrek yetersizliği gelişen 22 hastada ölüm oranını %50 bildirmiştir (17). Ancak bazı çalışmalarda hastaların bir kısmında böbrek fonksiyonlarında geçici bir düzelmeye olduğu, hatta birkaç ay sonra diyalize gerek duymadığı bildirilmektedir (10). Bu düzelmeye böbrek hasarlanmasının daha az ciddi olduğu olgularda görülür (6,17). Bu iyileşme genellikle yavaştır ve spontan gidişi değiştirebilen spesifik bir tedavi yoktur.

Hipertansiyon, böbrek tutulumu olan KES'li hastalarda daha sıktır ve hastaların %50'sinden fazlasında görülür (10,15). Sıklıkla epizodiktir, kontrolü zordur ve renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir (14). Hastaların çoğunda daha önce kontrol altında olan hipertansiyonun alevlenmesi şeklinde gözlenmiştir. Nadiren böbrek yetersizliği başlangıcı ile eş zamanlı gelişebilir. Hipertansiyonun epizodik karakteri, tekrarlayan emboliler nedeniyle (10).

KES'nin diğer hedef organı deridir. Yaklaşık olarak olguların 1/3'ünde deri tutulumu görülür (1,4,15). Tıkanmış deri arteriyelleri genellikle alt ekstremitelerde lokal olarak perfüzyonu değiştirir ve olguların %50'sinde livedo retikularis görülür. Livedo retikularisin bazı olgularda sırtüstü yatar pozisyonda çok belirgin olmadığı ve gözden kaçabileceği, buna karşılık dik pozisyonda yapılan muayenede daha sık saptanabileceği bildirilmektedir (18). Bunun dışında siyanoz, purpura, hassas nodüller, ülserasyonlar ve sonunda gangren gelişebilir (9). Ayrıca, deri hiperplazisi ve atrofisi, seboreik keratozis, liken ruber planus, prepsium ülseri ve bazalyoma ile ilişkili KES olguları da bildirilmiştir (2,11).

Gastrointestinal sistemde; anjiyodisplazi, erozyon, ülserasyon, nekroz ve perforasyon, polipoid rejenerasyon ve fibröz stenoza kadar mukozal hasar ve tamirin tüm evreleri bildirilmiştir (2,19,20). Gastrointestinal kanama vakaların %10'unda saptanmıştır (1,3,10). Mezenterik iskemik nedeniyle karın ağrıları görülebilir. Diğer gastrointestinal sistem bulguları; dalak enfarktüsü, pankreatit, gangrenöz akalkülöz nekrotizan kolesistitir (3,9,21).

Ayrıca vakaların %10-25'inde kolesterol embolizmi nedeniyle retinada "Hollenhorst plakları" olarak da bilinen turuncu renkli plaklara, hatta retinal iskemik nedeni ile görme kaybına neden olmaktadır (7-10,22,23). Beyin tutulumu da nadir değildir ve serebral enfarktlara neden olur (9,10,24). Bunun dışında miyokard enfarktüsü, orşit, hemorajik sistit gibi tablolara neden olabilir (10). Sürrenal bezi, prostat, karcinoma, tiroid, lenf nodu, kemik iliği, korpus kavernozum penis, mediasten ve uterus tutulumları da bildirilmiştir (2).

Ayrıca son yıllarda, pulmoner hemoraji ile kendini gösteren pulmoner kolesterol embolizmi vakaları yayınlanmıştır

(3). Pulmoner kolesterol embolizmi oldukça nadirdir ve genellikle arteriyovenöz fistül varlığında ortaya çıkmaktadır. Ancak yayınlanan bir olguda açık akciğer biyopsisi ile hem pulmoner hem bronşiyal arterlerde kolesterol embolileri tesbit edilmiş ve saptanabilen bir şant olmadan da pulmoner kolesterol embolizmi tablosu ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Pulmoner arteriyel sisteme kolesterol kristallerinin girişinin arteriovenöz şantlar yoluyla olabileceği ya da pulmoner arter ve dallarındaki aterom plaklarından kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (3).

LABORATUVAR ve TANI

Değişik laboratuvar testleri spesifik olmamalarına rağmen KKE'nin tanısının konulmasında yardımcı olabilir. Hastaların çoğunda eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) artmış olarak saptanmış ve 1/3'ünden fazlasında 100 mm/saat değerinin üzerinde bulunmuştur. KES'li hastaların %80'inden fazlasında azotemi bulunmuş ve sıklıkla anormal idrar analizi bulgularının eşlik ettiği gözlenmiştir. Bu bulgular; %63 proteinüri, %41 hematüri, %29 piyüri ve %10 silendirüri olarak bildirilmiştir (4,9).

Diğer anormal laboratuvar bulguları ise; normositik normokromik anemi, lökositoz, özellikle eozinofili, artmış CRP düzeyi, hipokomplementemidir (3,7,14). Çeşitli serilerde eozinofilinin hastaların yaklaşık olarak %25-75'inde görüldüğü bildirilmiştir (2,3). Görülme sıklığının farklı olması eozinofilinin geçici doğası ile ilişkili olabilir.

Bazı çalışmalarda trombosit agregasyonu ve kompleman aktivasyonunun trombositopeniyi indüklediği gösterilmiştir (2,9,14). Vaskülit tanısı için %95 duyarlılığı olan ANCA'nın (antineutrophil cytoplasmic antibodies) KES' de bulunmaması nedeniyle, hastalığın aktif fazında ayırıcı tanıda önemlidir (8).

Hastalığın kesin tanısı deri, kas, lenf nodu, kemik iliği, mide ve böbrek gibi etkilenmiş olan doku ve organların biyopsisiyle konur (1-5,9,10,14,15). Böbrek sık tutulumu nedeni ile biyopsi için en sık kullanılan organdır (3).

Histolojik preparatların rutin hazırlıkları sırasında kolesterol kristalleri çözünür ve yerinde iğne şeklinde lakünler bırakır. Bu nedenle etkilenmiş olan arteriyolün transvers kesitlerinde; intimal kalınlaşma, yabancı cisim dev hücreleri, trombosit kümeleri ve fibrin örtüsü tarafından çevrelenmiş bikonveks iğne şeklinde lakünler gözlenir (1,2,9).

Lipidlerin histolojik preparasyonu sırasında çözünmeleri ve kolesterol mikroembolizminin fokal bir lezyon olması nedeni ile multipl kesitler dikkatlice tetkik edilmedikçe kimi zaman biyopsi bile tanı koymada yetersiz kalabilir (9).

Ayrıca karakteristik Hollenhorst plaklarının gözlenmesi nedeniyle KKE'nin tanısında oftalmoskopi noninvazif diyagnostik bir teknik olabilir (7).

AYIRICI TANI

KES, yaşlı hastalarda anjiyografi gibi herhangi bir vasküler girişim sonrası ortaya çıkan akut böbrek yetersizliğinin ayırıcı tanısında kuvvetle düşünülmelidir.

Hemen hemen tüm sistemleri etkilemesi nedeniyle, hastalığın ayırıcı tanısında sistemik vaskülitler, glomerulonefrit, tüberküloz, maligniteler, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve subakut bakteriyel endokarditten atriyal miksoma ve pulmoner, renal sendromlara kadar çok çeşitli hastalıklar düşünülmelidir (2,3,10).

KORUNMA ve TEDAVİ

Hastalığın mortalitesi yüksektir ve çeşitli yayınlarda %64-81 olarak bildirilmektedir (1,3-5,14). Özellikle böbrek yetersizliği gelişen olgularda prognoz daha kötüdür (10,15). Belenfan ve arkadaşları tarafından renal tutulumu olan 67 olguda hastane içi mortalite %16, sağ kalım oranı ise 1 yılda %87, 4 yılda %52 olarak bildirilmiştir (25). Hastalık için tasarlanmış terapötik olarak etkili bir rejim yoktur. Tedavi antikoagülandan kaçınma ve destek tedavisi şeklinde sınırlanmıştır (18,25). Bazı yayınlarda plak stabilize edici etkinliği nedeni ile lipid düşürücü ajanların etkili olabileceği bildirilmiş ancak kesin öneriler yapılamamıştır (1,4,26). Hipokomplementemi ve eozinofilinin eşlik ettiği bazı olgularda kortikosteroid tedavisi uygulandığı ve etkili olduğu bildirilmiştir (27-29). Bununla birlikte bu tedavinin etkin olmadığı hatta mortaliteyi artırdığını bildiren yayınlar da vardır (3,4). Son dönem böbrek yetersizliği gelişen bir olguda transplantasyon ile olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir (30). Düşük doz dopamin infüzyonu, pentoksifilin ve tiklopidinin faydalı olabileceğine dair görüşler bildirilmesine rağmen bu konuda yeterli çalışma yoktur (3,9).

Hipertansiyonun kontrol altına alınması da tedavinin önemli bir parçasıdır (6,9,15). Diyaliz gerektiren böbrek yetersizliği hastalarda antikoagülan kullanılmadan yapılabildiği için peritoneal diyaliz, hemodiyalize göre daha fazla tercih edilebilir (8).

Hastalığı tedavi edemediğimiz için erken tanı ve korunma esastır. Böylece sonraki epizotları önleyebiliriz. Klinik olarak aşikar KES varlığında her türlü vasküler girişimden ve antikoagülasyondan çok gerekli olmadıkça kaçınılmalıdır (4). Aortun ciddi aterosklerotik hastalığı; kardiyak kateterizasyon, vasküler girişimler ve cerrahi sonrası KES için özellikle risk oluşturmaktadır. Transözofageal ekokardiografi ile aortun aterosklerotik hastalığının tanınması hem vasküler işlem riskini saptamada hem de KES düşünülen hastalarda tanıya yardımcı olabilir (31,32).

Spiral tomografik anjiyografi, manyetik rezonans anjiyografi ve renkli Doppler inceleme gibi yeni tanı araçları vasküler hastalığı olan hastaların çoğunda invazif olmayan değerlendirmeye olanak sağlayabilir (9). Dikkatli anjiyografik teknik, azalmış kateter manipülasyonu, daha yumuşak ve esnek kateterlerin kullanımıyla majör anjiyografik girişimler sonrası kolesterol embolizasyonu azalacaktır. Bununla birlikte KES spontan olarak da görülebilir ve bu olgularda tanı atlanabilir.

SONUÇ

Önümüzdeki yıllarda, hem akut böbrek yetersizliğinin hem de bahsettiğimiz diğer klinik tabloların nedeni olarak KES ile daha sık karşılaşacağımızı düşünüyoruz. Birçok veri bu görüşü desteklemektedir; bunlardan birincisi, ortalama yaşam süresinin uzaması nedeniyle aortik aterosklerozlu yaşlı bireylerin sayısının giderek artışıdır. İkincisi, bu sendroma sebep olduğu bilinen vasküler cerrahi uygulamalar ve anjiyografi gibi invazif vasküler girişimler günümüzde birçok hastanenin rutin pratiğine girmesidir. Üçüncüsü, akut miyokard enfarktüsünde trombolitik tedavinin kullanımının yaygınlaşmış olmasıdır. İlave olarak, atriyal fibrilasyondaki önemi nedeniyle anti-koagülan kullanımı da artmıştır.

Özetle; KES, özellikle aterosklerozlu yaşlı hastalarda görülen, birçok organı etkileyebilen bir hastalıktır ve femoral arter yoluyla yapılan anjiyografi en sık bildirilen nedensel girişimdir ki, KES için risk altın-

daki popülasyon arttığından ve hastalık iyatrojenik kaynaklı olduğundan, başta kardiyologlar ve nefrologlar olmak üzere tüm hekimler gelecekte daha sık olarak KES ile karşılaşacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rhodes JM: Cholesterol crystal embolism : an important " new" diagnosis for the general physician. Lancet 1996; 347:1641-6
2. Moolenaar W, Lamers BHW: Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. Arch Intern Med 1996; 156:653-7
3. Sabatine MS, Oelberg DA, Mark EJ, Kanarek D: Pulmonary cholesterol crystal embolization. Chest 1997; 112:1687-92
4. Dupont PJ, Lightstone L, Ckutterbuck EJ, Gaskin G: Lesson of the week: Cholesterol emboli syndrome. BMJ 2000; 321:1065-7
5. Manrique ER, Salomo AC, Masoliver AA, Marin LM: Cholesterol embolism: A fatal complication after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction . Arch Intern Med 1998; 158:1575-82
6. Gorris JL, Sancho A, Garches R, Amoros F, Crespo JF, Pallardo LM: Recovery of renal function after renal failure due to cholesterol crystal embolism. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:2261-2
7. Gittinger JW, Kershaw GR: Retinal cholesterol emboli in the diagnosis of renal atheroembolism. Arch Int Med 1998; 158:1265-7
8. Scholari F, Brachi M, Valzorio B, et al: Cholesterol atheromatous embolism: an increasingly recognized cause of acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1607-12
9. Zuccala A, Zucceli P: A renal disease frequently found at postmortem ,but rarely diagnosed in vivo. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:1762-7
10. Smith MC, Ghose MK, Henry AR: The clinical spectrum of renal cholesterol embolization. Am J Med 1981; 71:174-80
11. 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
12. Ribera Pibernat M, Bigata Viscasillas X, Fuentes Gonzales MJ, Bielsa Marsol I, Ferrandiz Foraster C: Cholesterol embolism disease: study of 16 cases. Rev Clin Esp 2000; 200:659-63
13. Shapiro LS: Cholesterol embolization after treatment with tissue plasminogen activator. N Engl J Med 1989; 321:1270-2
14. Meyrier A, Buchet P, Simon P, Fernet M: Atheromatous renal disease. Am J Med 1988; 85:139-46
15. Banning AP, Orr WP, Gribbin B: Cholesterol embolisation. Heart 1998; 79:113-4

16. **Scolari F, Tardanico R, Zani R, et al:** Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1089-109
17. **Boero R, Borca M, Iadarola GM, et al:** Acute kidney failure caused by cholesterol atheroembolism. *Minerva Urol Nefrol* 2000; 52:119-22
18. **Chaudhary K, Wall BM, Rasberry RD:** Livedo reticularis: an underutilized diagnostic clue in cholesterol embolization syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321:348-51
19. **Beaulieu S, Bauer P, Vuong PN:** Anal ulceration caused by cholesterol crystal embolus. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25:826-7
20. **Fujiyama A, Mori Y, Yamamoto S, et al:** Multiple spontaneous small bowel perforations due to systemic cholesterol atheromatous embolism. *Intern Med* 1999; 38:580-4
21. **Paraf F, Fabiani JN, Laurian C, Bruneval P:** Ischemic cholecystitis from cholesterol crystal embolism. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:577-80
22. **Blanco VR, Moris C, Barriales V, Gonzalez C:** Retinal cholesterol emboli during diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51:323-5
23. **Lee SY, Lee JJ, Kohn AC, Chee SP:** Branch retinal artery occlusion secondary to a Hollenhorst plaque. *Singapore Med J* 2000; 41:401-4
24. **Ezzeddine MA, Primavera JM, Rosand J, Hedley-Whyte ET, Rordorf G:** Clinical characteristics of pathologically proved cholesterol emboli to the brain. *Neurology* 2000; 54:1681-3
25. **Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C:** Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:80-50
26. **Yonemura K, Ikegaya N, Fujigaki Y, Suzuki H, Togawa A, Hishida A:** Potential therapeutic effect of simvastatin on progressive renal failure and nephrotic-range proteinuria caused by renal cholesterol embolism. *Am J Med Sci* 2001; 322:50-2
27. **Boero R, Pignataro A, Rollino C, Quarello F:** Do corticosteroids improve survival in acute renal failure due to cholesterol atheroembolism? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 441-9
28. **Mann SJ, Sos TA:** Treatment of atheroembolization with corticosteroids. *Am J Hypertens* 2001; 14:831-4
29. **Hasegawa M, Kawashima S, Shikano M, 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
30. **Kammerl MC, Fischeder M, Zulke C, et al:** Renal transplantation in a patient with end stage renal disease due to cholesterol embolism. *Transplantation* 2001; 71:149-51
31. **Ferrari E, Taillan B, Drai E, Morand P, Baudouy M:** Investigation of the thoracic aorta in cholesterol embolism by transoesophageal echocardiography. *Heart* 1998; 79:133-6
32. **Orr WP, Banning AP:** Aortic atherosclerotic debris detected by trans-oesophageal echocardiography: a risk factor for cholesterol embolization. *QJM* 1999; 92:341-6