

Kolesterol Embolisi: Gözden Kaçabilen bir Tanı

Cholesterol Embolism: An Overlooked Diagnosis

ÖZ

Anjiyografi sonrası rastlanılan akut böbrek yetmezliğinin ayırıcı tanısında öncelikle radyokontrast nefropatisi düşünülse de, kolesterol embolisinin ayırıcı tanıda bulunması gerektiği unutulmamalıdır. Kolesterol embolisi, yaygın ateroskleroza olan yaşlı, erkek popülasyonda sık görülen, multisistemik bir hastalıktır.

Koroner anjiyografi sonrası renal fonksiyonlarında bozukluk tespit edilen ve tedrici olarak böbrek yetmezliği ilerleyen bir olgu sunumu ile kolesterol embolisi sendromuna (KES) dikkat çekmek istiyoruz. Ayırıcı tanıda bazen gözden kaçsa da ilerleyici böbrek yetmezliğine yol açabilen bu durum unutulmamalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kolesterol embolisi, Akut böbrek yetmezliği, Anjiyografi

ABSTRACT

Acute renal failure following angiography is usually due to radiocontrast nephropathy; however, cholesterol embolism should be kept in mind when making the differential diagnosis. Cholesterol embolism is a multisystem disease, usually seen in elderly men who have severe atherosclerosis. In this case report, we describe a patient with cholesterol embolism who had a typical clinical history of progressive renal failure. We hope that this case report will emphasize the importance of this overlooked syndrome.

KEY WORDS: Cholesterol embolism, Acute renal failure, Angiography

GİRİŞ

Anjiyografi sonrası rastlanılan akut böbrek yetmezliğinin ayırıcı tanısında öncelikle radyokontrast nefropatisi düşünülse de kolesterol embolisinin ayırıcı tanıda bulunması gerektiği unutulmamalıdır. Kolesterol embolisi, yaygın ateroskleroza olan yaşlı, erkek popülasyonda sık görülen, multisistemik bir hastalıktır. Her türlü kardiyovasküler invaziv girişim, antikoagülan ve trombolitik tedavi sonrası görülebileceği gibi spontan da gelişebilmektedir. En sık klinik prezentasyonu subakut böbrek yetersizliğidir (1-3).

Koroner anjiyografi sonrası renal fonksiyonlarında bozukluk tespit edilen ve tedrici olarak böbrek yetmezliği ilerleyen bir olgu sunumu ile kolesterol embolisi

sendromuna (KES) dikkat çekmek istiyoruz. Ayırıcı tanıda bazen gözden kaçsa da özellikle invazif kardiyovasküler girişim sonrası ilerleyici böbrek yetmezliğine yol açabilen bu durum unutulmamalıdır.

OLGU SUNUMU

Altmış dört yaşında erkek hasta, Temmuz 2010 da sağ ayak ikinci ve üçüncü parmakta soluklaşma, sonrasında morarma şikayeti ile hastanemiz dışında özel bir sağlık merkezine başvurmuş. Alt ekstremitelerde arteriyel Doppler ultrasonografide trifazik akım, yaygın aterosklerotik kalsifik plaklar izlenmiş, ancak oklüzyon saptanmamış. Bu bulgular nedeniyle pentoksifilin başlanmış. Koroner arter hastalığı, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve 30 paket/yıl sigara anamnezi

Sinem Nihal ESATOĞLU¹

Dilek KESKİN¹

Selma ALAGÖZ¹

Ayşe Selcen BAY¹

Haydar DURAK²

Nurhan SEYAHİ¹

Mehmet Rıza ALTIPARMAK¹

Kamil SERDENGEÇTİ¹

- 1 İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 2 İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 12.04.2011

Kabul Tarihi : 17.06.2011

Yazışma Adresi:

Nurhan SEYAHİ

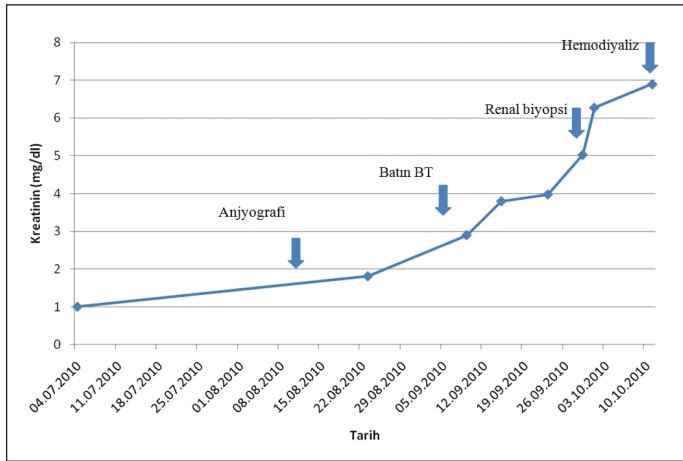
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel : 0 212 414 30 00

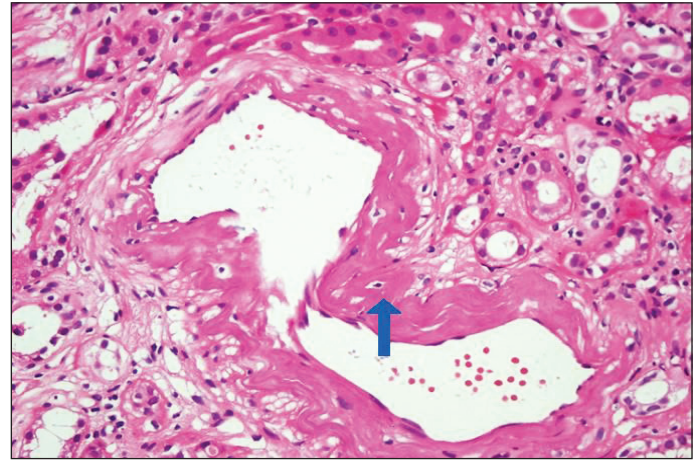
E-posta : nseyahi@yahoo.com

nedeni ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılmış. İnferior duvarda iskemi saptanmış. Bu nedenle, 10 Ağustos'da koroner anjiyografi yapılmış. Sol ön inen arter stent içi %60-70 oranında restenoz görülmüş. Koroner anjiyografi öncesi üre 34 mg/dl, kreatinin 1,07 mg/dl imiş. Anjiyografi sonrası 23 Ağustos'da üre 36 mg/dl, kreatinin 1,81 mg/dl' ye yükselmiş (Şekil 1). Karın ağrısı gelişen hastaya yarı doz kontrastlı batın tomografisi çekilmiş. Bu incelemede, abdominal aortada yaygın kalsifik ve nonkalsifik aterom plakları görülmüş. Anjiyografi ve kontrastlı çekim sonrası üre, kreatinin değerlerinde artış devam eden hasta 17 Eylül'de tarafımıza sevk edildi (Şekil 1). Başvurudaki fizik muayenesinde kan basıncı 170/100 mmHg, nabız 96/dk, ateş 36.4 C idi. Kardiak muayenesinde S1, S2 doğal, tüm odaklarda 2/6 sistolik üfürüm duyuldu. Periferik arter nabızları bilateral palpe edildi. Diğer sistem muayenelerinde patolojik özellik yoktu. Tam kan sayımında lökosit 9300/mm³, eozinofil 430/mm³ (normal

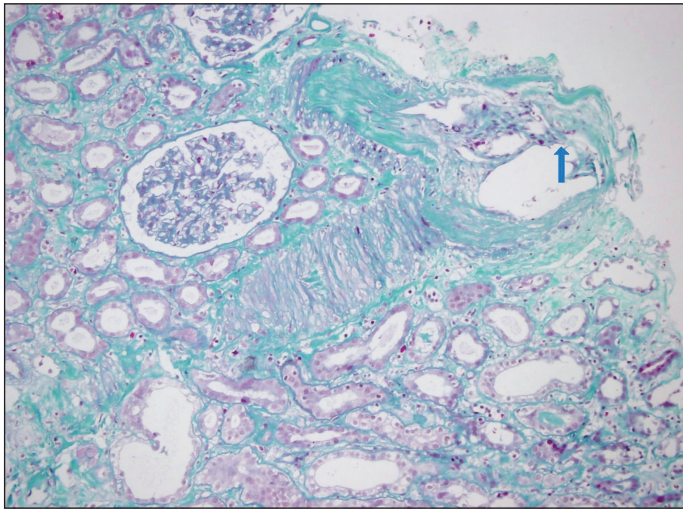
aralığı: 0-500 mm³), hgb 12,7 gr/dL, hct %37,3, plt 225000/mm³, sedimentasyon: 34 mm/saat, üre 94 mg/dL, kreatinin 3,8 mg/dL, sodyum 131 mmol/L, potasyum 5 mmol/l, kalsiyum 9,4 mg/dl, LDH 280 IU/L, CRP 23,9 mg/L saptandı. ANA, ANTI-ds DNA, RF, ANCA negatif, C3 ve C4 düzeyi normal aralıktaydı. Statin kullanmakta olan hastanın lipit profili normaldi. Immünglobülin E düzeyi 59,4 IU/ml (normal aralığı: <100 IU/mL) idi. Günlük idrar çıkışı 3000 ml, kreatinin klirensi 15,2 mL/dk, 459 mg/gün proteinürisi mevcuttu. İdrar mikroskopisinde 1 eritrosit saptandı. Üriner ultrasonografide bilateral böbrek parankim ekosunda grade 1 artış tespit edildi. Sol renal arter çıkımı doppler ile seçilemedi, rezistif indekste artış görüldü. Dinamik ve statik böbrek sintigrafisinde sağ böbrek fonksiyonu %57, sol böbrek fonksiyonu %43 olarak saptandı. Renal arter stenozu lehine bulgu saptanmadı. Göz dibi incelemesinde grade II-III hipertansif retinopati tespit edildi. Klinikteki takipler boyunca



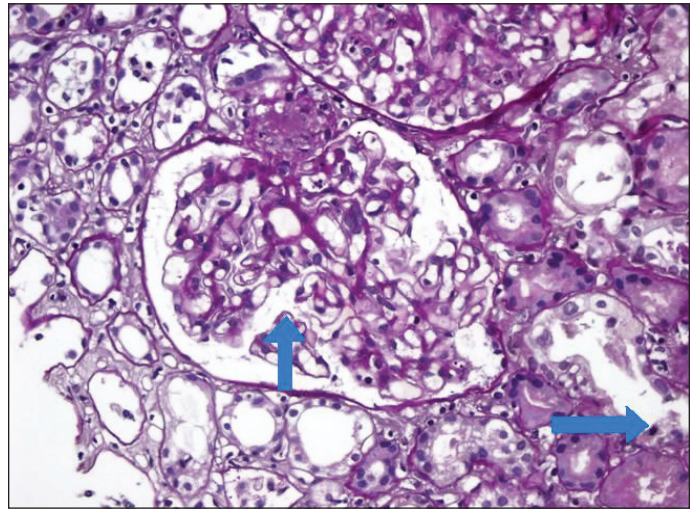
Şekil 1: Hastanın klinik takipleri boyunca kreatinin değerlerinin seyri.



Şekil 3: Bir küçük çaplı arterde belirgin intimal kalınlaşma (H.E x400).



Şekil 2: Bir orta çaplı arter bifurkasyon seviyesinde intimal kalınlaşma, lumende kolesterol kristali ve çevresinde iltihabi reaksiyon, çevredeki glomerülde normal görünüm (Masson Trikrom Boyası x200).



Şekil 4: Normal görünümde glomerül ve tubulus (PAS x400).

hastanın renal fonksiyon parametreleri tedrici olarak bozuldu. Hastanın böbrek yetmezliğinin etiyojisi mevcut klinik ve laboratuvar bulgularıyla kesin olarak açıklanamadığı için ateroembolik hastalık ön tanısı ile Eylül 2010' da renal biyopsi yapıldı. Histopatolojik incelemesinde orta çaplı arterlerin bazılarında kolesterol embolisi bulguları, mevcut arterlerin çoğunda orta-ileri derecede intimal kalınlaşma, hafif interstisyel ödem saptandı (Şekil 2, 3). Glomerüller normal görünümdeydi (Şekil 4). İmmünfloresan incelemede birikim görülmedi. Hastanın renal fonksiyonları progressif olarak bozulduğu için hemodiyaliz açısından arteriovenöz fistül açıldı. Antihipertansif, antihiperlipidemik, antiagregan tedavisine devam edildi ve hemodiyaliz programına alındı. 4 ay sonra hemodiyaliz ihtiyacı kalmayan hasta evre 4 kronik böbrek yetersizliği tanısı ile izlenmektedir.

TARTIŞMA

KES, yaygın ateroskleroza olan yaşlı, erkek popülasyonda sık görülen, mortalitesi %81'e ulaşabilen multisistemik bir hastalıktır (1). Hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, aterosklerotik damar hastalığı, erkek cinsiyet, 60 yaş üstünde olmak KES için bilinen risk faktörleridir (1). Hastamız diabetes mellitus dışındaki diğer risk faktörlerini taşımaktaydı.

KES, kardiyak kateterizasyon, koroner anjiyografi, aortografi, kardiyovasküler cerrahi gibi her türlü kardiyovasküler invaziv girişim ve kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası, trombolitik ve antikoagülan tedavide iyatrojenik olarak görülebilir. Spontan gelişebileceği de bildirilmiştir (2,3). En sık femoral yolla yapılan anjiyografi sonrası gelişmektedir (1,3). Hastamıza da femoral yolla koroner anjiyografi yapılmıştı.

KES genellikle yaygın ateroskleroz varlığında gelişmektedir. Dolayısıyla aterosklerozda rol oynayan risk faktörleri KES için de geçerlidir (1,4). Aterom plakları başlıca fibrin, trombosit, nekrotik selüler debris ve kolesterol kristalleri içermektedir (5). Spontan ve iyatrojenik nedenlerle oluşan hemodinamik stres, inflamasyon, hemoraji plağın stabilizasyonunu bozarak erozyonuna ve rüptürüne sebep olmaktadır. Açığa çıkan kolesterol kristalleri arteriyal dolaşıma katılarak 100-200 mikrometre çapındaki arteriyollerini tıkar. Tıkanma sonucunda eozinofilik infiltrasyon ve dev hücre formasyonu içeren inflamasyon iskemiye neden olur. Lokal vazospastik mediatörler doku iskemisini ve organ hasarını daha da artırır (1,6,7,11).

KES'de en sık tutulan organlar böbrek, dalak, pankreas, barsaklar, adrenal bezler ve karaciğerdir. Subakut böbrek yetersizliği renal tutulumun en sık prezentasyonudur (1). En sık ekstrarenal bulgu kütanöz lezyonlardır (8). Livedo retikularis, akrosiyanoz, bacak ülserleri ve dijital gangrenler, nodül, palpabl purpura görülebilmektedir. Genellikle periferik nabızlar palpe edilebilirler (6,9). Gastrointestinal sistem tutulumu sıklıkla iskemi ve kanama şeklindedir (8). Retinada tipik Hollenhorst plakları görülebilir (3,9). Bizim hastamızda koroner anjiyografi sonrası progressif böbrek yetersizliği gelişti. Fundoskopik

incelemede hipertansif retinopati dışında bulgu saptanmadı. Kreatinin değerinin anjiyografiden bir hafta sonra tedrici olarak artması nedeni ile hastada KES ayırıcı tanıya alındı.

Laboratuvar incelemelerinde lökositoz, eozinofili, anemi, trombositopeni, sedimentasyon artışı, azotemi, hipokomplementemi, hiperlipidemi ve diğer organ tutulumlarına bağlı anormal bulgular görülebilir. Kolesterol kristallerinin antijenik stimülasyonuna neden olarak antinükleer antikor ve romatoid faktör pozitif saptanabilir (1,4,6). Literatürde ANCA pozitifliği ile beraber olan KES bildirilmiştir (12). İdrar analizinde nefrotik düzeye ulaşılabilen proteinüri, hematüri, piyüri, silendirüri gibi nonspesifik bulgular saptanabilir (1,4,6). Bizim hastamızda CRP ve sedimentasyon yüksekliği saptandı, ancak eozinofili yoktu ve romatolojik belirteçleri negatif idi. Statin kullanmakta olan hastada hiperlipidemi görülmedi.

Tanıda böbrek, cilt ya da kas biyopsisi ile kolesterol kristallerinin varlığı kullanılabilir (4). Literatürde sadece klinik ile tanı konulmuş vakalar da mevcuttur (6). Bizim vakamızda tanı renal biyopsi ile konmuştur.

Hastalığın spesifik tedavisi halen bulunmamaktadır. Gelişen uç organ hasarına yönelik destek tedavisi ve KES den korunmak için sekonder profilaksi, tedavinin iki ana amacını oluşturmaktadır. Sekonder profilakside aterosklerotik risk faktörlerini ortadan kaldırmak hedeflenir (2). Steroid tedavisinin KES'de yeri tartışmalıdır. Hipokomplementemi ve eozinofilinin olduğu olgularda yararı olabileceği bildirilmişken mortaliteyi arttırdığına dair yayınlar da mevcuttur (10). Statin tedavisi plak stabilizasyonunu sağladığı için yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak kesin yararı gösterilmemiştir. Diyaliz gerektiren hastalarda antikoagülan kullanılmadan yapılabildiği için periton diyalizi önerilmektedir (6). LDL aferezinin cilt ve beyin hasarı üzerine faydalı etkileri bildirilmiştir. İloprostun vazodilatör ve antiagregan etkisinden yararlanılarak tedavide uygulandığına ve etkin olduğuna dair yayınlar mevcuttur (7). Hastamıza antihiperlipidemik, antiagregan, antihipertansif tedavi uygulandı ve hemodiyaliz tedavisine başlandı. 4 aylık hemodiyaliz programı sonrasında hastanın diyaliz ihtiyacı ortadan kalktı. Hastanın kreatinin değeri 2,5 mg/dl ye kadar gerilemiştir ve halen evre 4 kronik böbrek yetersizliği tanısı ile poliklinikten izlenimine devam edilmektedir. Literatürde de bir süre hemodiyalize girdikten sonra hemodiyaliz ihtiyacı ortadan kalkan vakalar bildirilmiştir (8).

KES in klinik spektrumu geniş olup, birçok sistemik hastalığı taklit edebileceği için tanıda güçlük çekilmektedir. Tanı için öncelikle klinik şüphe gereklidir. Yüksek mortalitesi, kanıtlanmış etkin tedavisinin olmaması nedeni ile KES için risk faktörü taşıyan hastalarda, kardiyovasküler her türlü invaziv girişim öncesi, kar zarar durumu değerlendirilerek endikasyon konulmalıdır. Angiografi gibi invazif kardiyovasküler işlemler sonrası gelişen akut böbrek yetmezliğinin ayırıcı tanısında mutlaka akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Scolari F, Ravani P: Atheroembolic renal disease. *Lancet* 2010; 375 (9726): 1650-1660
2. Kronzon I, Saric M: Cholesterol embolization syndrome. *Circulation* 2010; 122 (6): 631-641
3. Kocabay G, Avcı D, Görçin S, Büyükbabani N, Ecder T: Koroner anjiyografi sonrası gelişen kolesterol kristal embolisi sendromu. *İst Med J* 2005; 68 (2): 50-52
4. Aktürk S, Aydın D, Kılıç H, Özdemir N, Kavaklı B: Kolesterol embolisine bağlı multiorgan yetmezlikli bir olgu. *J Kartal TR* 2001; 12 (2): 76-78
5. Oe K, Araki T, Nakashima A, Sato K, Konno T, Yamagishi M: Late onset of cholesterol crystal embolism after thrombolysis for cerebral infarction. *Intern Med* 2010; 49 (9): 833-836
6. Kumar A, Turney JH: Vasculitis look-alikes: Variants of renal atheroembolic disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (8): 2053
7. Karadağ B, Dönentaş A, Özkan H, Erdinçler DS, Beğler T, Yüksel H: İloprost ile tedavi edilebilen bir kolesterol emboli sendromu olgusu. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 76-78
8. Gutiérrez Solís E, Morales E, Rodríguez Jornet A, Andreu FJ, Rivera F, Vozmediano C, Gutiérrez E, Igarzábal A, Enguita AB, Praga M: Atheroembolic renal disease: Analysis of clinical and therapeutic factors that influence its progression. *Nefrologia* 2010; 30 (3): 3170-3123
9. Natkunarajah J, Simpson L, Chong H, Millington GW, Marsden RA: Mottled legs. Cholesterol emboli syndrome (CES). *Clin Exp Dermatol* 2010; 35 (3): 70-71
10. Kaşıkçıoğlu HA, Çam N: Kolesterol embolizasyon sendromu: Sıklığı artan ancak tanısı oranın artmayan bir sendrom. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 647-651
11. Biesenbach P, Gremmel T, Hörl WH, Kain R, Säemann MD: Gross proteinuria and subacute renal failure after coronary angiography—a case report of cholesterol crystal embolization. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122 (7-8): 251-254
12. Maejima H, Noguchi T, Tanei R: Cholesterol embolism associated with MPO-ANCA. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (4): 539-540