

# KOLESTEROLSKA EMBOLIZACIJA I BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA: PRIKAZ BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE

## CHOLESTEROL CRYSTAL EMBOLISM AND RENAL INSUFFICIENCY: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

SILVA PUKŠIĆ, VIŠNJA HARIŠ, DANICA LJUBANOVIĆ, ŽELJKO ĐURAŠEVIĆ, KREŠIMIR GALEŠIĆ\*

**Deskriptori:** Kolesterolna embolija – dijagnostika, komplikacije, farmakoterapija; Bubrežno akutno zatajenje – etiologija; Sindrom plavog prsta – etiologija; Kortikosteroidi – terapijska uporaba; Koronarna angiografija – neželjeni učinci

**Sažetak.** Kolesterolna embolizacija kao uzrok bubrežnog zatajivanja sve se više prepoznaje kao iatrogena komplikacija invazivnih vaskularnih procedura. U radu prikazujemo 58-godišnjeg bolesnika s tipičnim trijasom – stanjem nakon učinjene koronarne angiografije, subakutnom prezentacijom bubrežne insuficijencije i karakterističnim kožnim lezijama (livedo reticularis i sindrom plavih prstiju) koji je sugerirao ovaj entitet. Potvrдна dijagnoza postavljena je temeljem biopsije bubrega gdje su nađeni kolesterolni kristali uglavljeni u bubrežnim arterijama. Kod našeg bolesnika razvila se teška bubrežna insuficijencija koja je zahtijevala nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom. Primjena glukokortikoida i statina nije uspjela zaustaviti progresiju bubrežnog zatajivanja. Bolesnik je umro zbog razvoja akutnog infarkta miokarda. Zbog porasta broja koronarnih angiografija poglavito u osoba starije dobi moguće je očekivati i veću incidenciju kolesterolne embolizacije. Važno je pomišljati na ovaj sindrom radi ranog prepoznavanja bolesti, što je ključno u terapijskom smislu te definiranja visokorizičnih bolesnika u kojih bi se mogao razmotriti drugi vid koronarne dijagnostike.

**Descriptors:** Embolism, cholesterol – diagnosis, complications, drug therapy; Kidney failure, acute – etiology; Blue toe syndrome – etiology; Adrenal cortex hormones – therapeutic use; Coronary angiography – adverse effects

**Summary.** Cholesterol crystal embolism with renal impairment is increasingly recognised as an iatrogenic complication of invasive vascular procedures. We present a 58-year old patient in whom the presence of a classic triad of precipitating event (coronary angiography), subacute presentation of renal failure and cutaneous lesions (livedo reticularis and »Blue Toe syndrome«) suggested this entity. The confirmatory diagnosis was made by means of renal biopsy which revealed cholesterol crystals lodged in arteries. In our patient severe renal insufficiency requiring hemodialysis ensued. Glucocorticoid and statin therapy failed to recover the renal function. The patient died from acute myocardial infarction. Invasive cardiac procedures are increasing in number especially in the elderly population so higher incidence of cholesterol crystal embolism could be expected in the future. Increased awareness of this syndrome is necessary for early recognition, which is crucial for treatment, and defining the high – risk patient in whom other modalities of coronary diagnostics could be considered.

Liječ Vjesn 2009;131:254–259

Sindrom kolesterolne embolizacije multisistemski je poremećaj uzrokovan mikroembolizacijom kolesterolskih kristala iz erodiranog aterosklerotskog plaka aorte ili njezinih većih ogranaka. Klinička slika varira u rasponu od asimptomatskih kožnih lezija do multiorganskog zatajivanja, no tipično se prezentira ishemijskom lezijom kože donjih ekstremiteta (livedo reticularis, sindrom plavog/purpurnog prsta, ulkusi, gangrena) i subakutnom bubrežnom insuficijencijom.<sup>1,2,13</sup> Bubrež je često zahvaćeni organ zbog velikog protoka krvi renalnim arterijama te upravo zbog njihova izvorišta u abdominalnoj aorti.<sup>2</sup> Kada je patolog Flory 1945. godine nakon autopsijskih studija prvi put prikazao osnovnu patofiziologiju ovog sindroma te ju korelirao s težinom aterosklerotske bolesti aorte, sindrom je uglavnom bio spontanog nastanka.<sup>3</sup> Danas u eri invazivnih vaskularnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka kolesterolna embolizacija sve se više prepoznaje kao iatrogena komplikacija. Kontrastna nefropatija kao uzrok akutnog zatajenja bubrega vrlo je dobro poznata komplikacija angiografskih postupaka, uključivši koronarnu angiografiju, dok je oštećenje bubrega uzrokovano kolesterolskom embolizacijom zbog svojih specifičnih kliničkih karakteristika još uvijek nedovoljno dijagnosticiran poremećaj premda je u osnovi bitno teži i prognostički nepovoljniji.

U radu je prikazan bolesnik u kojeg se nakon učinjene koronarografije razvila bubrežna insuficijencija sa subakut-

nom prezentacijom i sindrom plavih prstiju kao posljedica embolizacije kristalima kolesterola.

### Prikaz bolesnika

Pacijent star 58 godina hospitaliziran je u Internu kliniku zbog opće slabosti i boli u nogama. Anamnestički se dobiju podaci o dugogodišnjoj arterijskoj hipertenziji, šećernoj bolesti koja je prisutna zadnjih desetak godina i hiperlipidemiji. U dva navrata prebolio je infarkt miokarda (16 i 8 godina prije sadašnje hospitalizacije). Prije godinu dana verificirana mu je karotidna ateroskleroza sa stenozom obiju unutrašnjih karotidnih arterija. Od lijekova uzimao je antagonist angiotenzinskih receptora karvedilol, trimetazidin, simvastatin u dozi od 20 mg, acetilsalicilnu kiselinu, tiazidski diuretik, a za regulaciju šećerne bolesti unatrag godinu dana uzimao je inzulin. Od subjektivnih tegoba navodi u zadnjih godinu dana smetnje po tipu intermitentne klau-dikacije na oko 300 metara hodne pruge, osobito u lijevoj

\* Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb (Silva Pukšić, dr. med.; Višnja Hariš, dr. med.; Željko Đurašević, dr. med.; prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.), Odjel za patologiju, Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb (doc. dr. sc. Danica Ljubanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Pukšić, Klinička bolnica »Dubrava«, Avenija Gojka Suška 6, 10000 Zagreb

Primljeno 23. veljače 2008., prihvaćeno 17. ožujka 2009.

nozi. Zbog boli u prsištu po tipu stabilne angine pektoris hospitaliziran je šest tjedana ranije u drugoj ustanovi radi invazivne kardiološke obrade i procjene koronarne bolesti.

Koronarografija je učinjena desnim femoralnim pristupom. Nalaz je upozorio na trožilnu koronarnu bolest zbog čega je preporučena kardiokirurški zahvat. U istom aktu učinjena je i angiografija distalne aorte i ilijačnih arterija na kojoj su viđeni grubi iregulariteti duž navedenih krvnih žila, bez značajnih suženja. Odmah nakon zahvata bolesnik je osjetio jaku bol u lumbalnoj regiji, u mišićima obiju natkoljenica i potkoljenica te u području punkcijskog mjesta u desnoj ingvinalnoj regiji. Zbog navedenih tegoba učinjen je obojeni dopler desne femoralne regije kojim se isključio tromboembolički incident, a nisu nađeni ni znakovi pseudoaneurizme na mjestu punkcije femoralne arterije. Ultrazvučnim nalazom srca, učinjenim prije invazivne kardiološke obrade, u srčanim šupljinama nisu nađene trombotske ili tumorske mase.

Od laboratorijskih pretraga učinjenih tijekom hospitalizacije nalaz krvne slike bio je uredan, vrijednost kreatinina kod otpusta iznosila je 146  $\mu\text{mol/l}$ , a klirens kreatinina (Cockcroft-Gault) 56 ml/min. U bolesnika je odranije bila poznata kronična bubrežna insuficijencija blagog stupnja, no točan podatak o vrijednosti kreatinina neposredno prije zahvata nije nam bio dostupan.

Nakon otpusta iz bolnice bolesnik je i dalje osjećao bol u obje potkoljenice te mu se bezbolna hodna pruga ograničila na 50 metara, povremeno je osjećao bol u abdomenu. U razdoblju od 2 tjedna nakon zahvata počinje primjećivati lividitet prstiju obaju stopala.

Šest tjedana nakon zahvata tijekom redovitoga kontrolnog pregleda kod dijabetologa zamijećena je progresija bubrežnog zatajivanja, vrijednost kreatinina tada je iznosila 251  $\mu\text{mol/l}$ . Tjedan dana kasnije zbog lošeg općeg stanja, osjećaja slabosti i daljnjih boli u nogama upućen je na pregled u hitnu službu naše ustanove gdje je i hospitaliziran.

Kod prijma bolesnik je uredna stanja svijesti, bez neurološkog deficita, blijede kože i vidljivih sluznica, afebrilan, kardiopulmonalno kompenziran, krvni tlak iznosio je 155/85 mmHg, puls 80/min. Palpatorno je abdomen mekan i bezbolan bez uočene organomegalije. U statusu se izdvaja izražen lividitet svih prstiju obaju stopala uz početne gangrenozne promjene drugog prsta desnog stopala. Periferni pulsovi nad obje femoralne arterije prisutni su uz čujan vaskularni šum lijevo; na stopalima su pulsovi oslabljeni. Na distalnim dijelovima tabana uočena je mrežolika plavičasta diskoloracija kože, *livedo reticularis* (slika 1. i 2). Na drugim dijelovima tijela promjene po tipu liveda reticularis nisu nađene. Laboratorijski nalazi su pokazali povišene upalne pokazatelje, umjerenu mikrocitnu anemiju, a u diferencijalnoj krvnoj slici izdvajala se blaža eozinofilija od 7,7%. Najviša izmjerena vrijednost eozinofilije tijekom hospitalizacije iznosila je 8,7% – registrirana tjedan dana kasnije. Parametri bubrežne funkcije upozorili su na daljnju progresiju bubrežnog zatajivanja u odnosu na ambulantne nalaze, kreatinin je iznosio 315  $\mu\text{mol/l}$ , urea 19,5 mmol/l. U sedimentu urina nađena su 2–3 E, 3–4 L. Proteinurija u 24 sata iznosila je 0,46 g/l. U imunoelektroforezi serumskih proteina bile su uredne vrijednosti IgG, IgM i IgA. U serološkim imunološkim nalazima nađena je uredna vrijednost komponenti serumskog komplementa C3 i C4, a vrijednosti reumatoidnog faktora (RF), antinuklearnog faktora (ANA) te antineutrofilnih citoplazmatskih antitijela (ANCA) bile su negativne. Nije utvrđena krioglobulinemija. Ostali biokemijski parametri navedeni su na tablici 1.



Slika 1. Dorzalna strana stopala – cijanoza prstiju (sindrom plavog prsta/prstiju) i *livedo reticularis* na dorzalnoj strani distalnog dijela stopala (strelica)

Figure 1. Dorsal side of the foot-cyanosis of toes («Blue Toe Syndrome») and *livedo reticularis* on distal part of the foot (arrow)



Slika 2. Plantarna strana stopala – cijanoza prstiju i *livedo reticularis* distalnog dijela tabana

Figure 2. Plantar side of the foot-cyanosis of toes and *livedo reticularis* on distal part of the foot

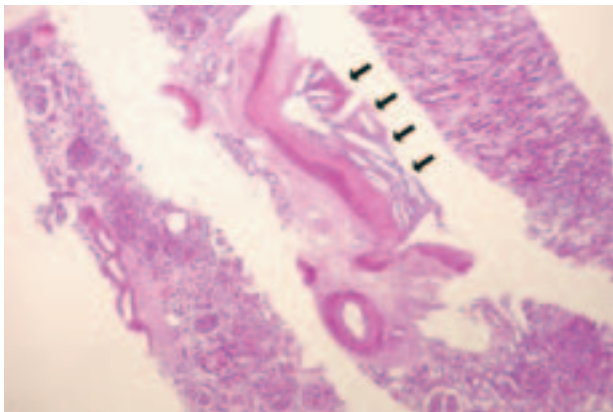
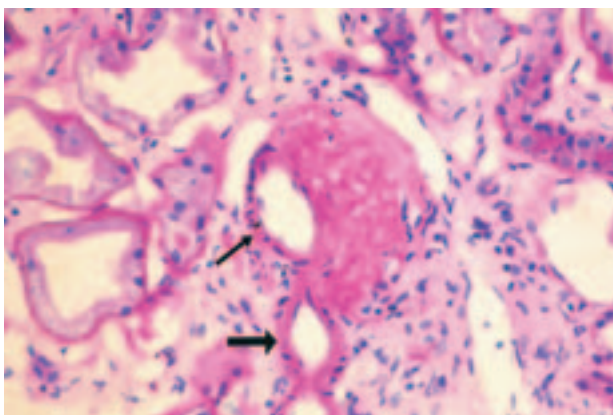
Radiogram srca i pluća bio je uredan. U elektrokardiogramu registriran je sinusni ritam frekvencije 80/min s patološkim Q-zupcima u inferiornim odvodima.

Ultrazvuk (UZ) i dopler arterija donjih ekstremiteta pokazali su urednu prohodnost u zdjelničnim arterijama, u obje aa. femorales communes, u desnoj a. femoralis superficialis i obje desne tibijalne arterije. Lijevo se prikazala značajna stenoza a. femoralis superficialis na dva nivoa te značajna stenoza poplitealne arterije. Objе tibijalne arterije lijevo bile su prohodne. Digitalna pletizmografija nogu upućivala je na izrazito smanjenu perfuziju svih prstiju obaju stopala.

Na UZ te CT-u aorte, učinjenom bez uporabe kontrasta, nije evidentirano aneurizmatско proširenje. Vidljivi su bili aterosklerotski plakovi miješanog i tvrdog tipa, no bez značajne redukcije lumena. Dopler renalnih arterija upozorio je na stenozu lijeve renalne arterije. Ultrazvučnim prikazom oba su bubrega bila uredne veličine i izgleda parenhima. Na gastroskopiji nije nađeno znakova starog ili svježeg krvarenja i u daljnjem tijekom hospitalizacije bolesnik nije imao abdominalnih smetnja. Oftalmoskopski, pro-

Tablica – Table 1. *Nalazi laboratorijskih pretraga bolesnika kod prijma / Patient's laboratory data on admission*

Pretraga/Test	Izmjerena vrijednost/ Measured value	Referentna vrijednost/ Reference value	Pretraga/Test	Izmjerena vrijednost/ Measured Value	Referentna vrijednost/ Reference value
SE/ESR	53 mm/h	3–23 mm/h	GUK/glucose	8,6 mmol/l	4,4–6,4 mmol/l
Eritrociti/RBC	$3,23 \times 10^{12}/l$	$4,34–5,7 \times 10^{12}/l$	HbA1c	7%	4,3–5,8%
Hb	88 g/l	138–175 g/l	Uk. bilirubin/total bilirubin	10,9 $\mu\text{mol}/l$	3–20 $\mu\text{mol}/l$
MCV	81,8 f/l	83–97,2 f/l	AST	10 U/l	11–38 U/l
HCT	0,264 l/l	0,415–0,530 l/l	ALT	9 U/l	12–48 U/l
Leukociti/WBC	$8,4 \times 10^9/l$	$3,4–9,7 \times 10^9/l$	GGT	9 U/l	11–55 U/l
Eozinofili/Eosinophils	7,7 %	0–7 %	AF/AP	62 U/l	60–142 U/l
• nakon 5 dana /after 5 days	8,7 %	0–7 %	LDH	162 U/l	< 240 U/l
Trombociti/platelet	$306 \times 10^9/l$	$156–424 \times 10^9/l$	CK	64 U/l	< 177 U/l
Fe	4,8 $\mu\text{mol}/l$	11–32 $\mu\text{mol}/l$	Amilaza/amylase	5 U/l	23–92 U/l
UIBC	34,5 $\mu\text{mol}/l$	25–54 $\mu\text{mol}/l$	Fibrinogen	4,7 g/l	2–4,5 g/l
TIBC	39,3 $\mu\text{mol}/l$	49–72 $\mu\text{mol}/l$	Uk. proteini/total protein	71 g/l	65–85 g/l
Feritin/feritine	283 $\mu\text{g}/l$	16–250 $\mu\text{g}/l$	Albumini/albumin	40 g/l	35–52 g/l
CRP	65 mg/l	< 5 mg/l	Kolesterol/total cholesterol	3,5 mmol/l	< 5 mmol/l
Urea/ BUN	19,5 mmol/l	2,8–8,3 mmol/l	HDL	1,1 mmol/l	> 1 mmol/l
Kreatinin / creatinine	315 $\mu\text{mol}/l$	79–125 $\mu\text{mol}/l$	LDL	2,3 mmol/l	< 3 mmol/l
• nakon 7 dana /after 7 days	416 $\mu\text{mol}/l$		Trigliceridi/triglycerides	1,3 mmol/l	< 1,7 mmol/l
• nakon 16 dana /after 16 days	624 $\mu\text{mol}/l$				
• nakon 21 dan /after 21 days	765 $\mu\text{mol}/l$				

Slika 3. Kolesterolske pukotine u lumenu arkuatne arterije (strelice). Kolesterol je otopljen tijekom izrade preparata i ostale su karakteristične pukotine. (PAS-bojenje,  $\times 100$ )Figure 3. Cholesterol clefts in the lumen of an arcuate artery (arrows). Cholesterol is dissolved during the processing of the section, leaving characteristic clefts. (PAS stain,  $\times 100$ )Slika 4. Kolesterolske pukotine u potpuno vezivno promijenjenom glomerulu (tanka strelica) i aferentnoj arterioli (debela strelica). (PAS-bojenje,  $\times 400$ )Figure 4. Cholesterol clefts in the completely sclerosed glomerulus (thin arrow) and afferent arteriole (thick arrow). (PAS stain,  $\times 400$ )

mjene na fundusu odgovarale su hipertenzivnoj retinopatiji I-II. stupnja, znakovi embolije retinalnih arterija nisu nađeni.

Na temelju kliničke slike i prikazanih rezultata dijagnostičke obrade postavljena je sumnja na kolesterolsku embolizaciju s kutanim i renalnim zahvaćanjem (vrijednost kreatinina iznosila je  $493 \mu\text{mol}/l$ ). S obzirom na progresiju bubrežne insuficijencije i nejasan uzrok zatajenja bubrežne funkcije, uz ultrazvučno uredan nalaz bubrega u bolesnika je učinjena biopsija bubrega. U uzorku biopiranog cilindra bubrežnog parenhima, na svjetlosnoj mikroskopiji, nađena je intersticijska fibroza i tubularna atrofija umjerenog do znatnog stupnja, dok su tubuli pokazivali znakove opsežnog akutnog oštećenja.

U jednoj interlobularnoj arteriji te u primljenom dijelu lumena arkuatne arterije nađeni su brojni kolesterolski kristali oko kojih su se mjestimice vidjele orijaške stanice tipa stranog tijela i granulacijsko tkivo (slika 3). Kolesterolski kristali nađeni su i u jednom potpuno vezivno promijenjenom glomerulu i njemu pripadajućoj arterioli (slika 4). Učinjenom imunofluorescentnom mikroskopijom glomeruli, krvne žile i intersticiji bili su negativni za sva standardna primijenjena protutijela. Na elektronskoj mikroskopiji ultrastruktura glomerula bila je uredna. Učinjena je i biopsija kože na terenu kožnih promjena, no prvi uzorak nije bio dijagnostičan, a na ponovnu biopsiju nismo se odlučili zbog pojačanog i produljenog krvarenja s mjesta biopsije.

S obzirom na literaturne podatke o mogućoj koristi od primjene glukokortikoida odlučili smo se za terapiju metilprednizolonom u dozi od 125 mg iv. tijekom 3 dana, potom 80 mg iv. u slijedeća 3 dana te 40 mg iv. tijekom 4 dana nakon čega je nastavljena peroralna primjena istog lijeka u dozi od 32 mg svaki drugi dan. Od početka hospitalizacije bolesnik je bio na terapiji simvastatinom u dozi od 40 mg. Kod započinjanja liječenja vrijednost kreatinina iznosila je  $624 \mu\text{mol}/l$ , a budući da se peti dan nakon terapije prati daljnje napredovanje pogoršanja bubrežne funkcije (kreatinin  $765 \mu\text{mol}/l$ , urea  $63,5 \mu\text{mol}/l$ ) uz znakove volumnog opterećenja, započeto je nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom. U nastavku hospitalizacije je uz kontrolu volumnog opterećenja diureticima Henleove petlje nastav-



ljena hemodijalizna potpora. Vrijednosti kreatinina između dijaliza kretale su se oko 460  $\mu\text{mol/l}$ . Nalaz na stopalima bio je stacionaran.

Dvadeset i drugi dan nakon početka liječenja bolesnik se žali na bol u prsištu, evidentira se porast kardioselektivnih enzima bez promjena u EKG-u te se postavi dijagnoza infarkta miokarda bez ST-elevacije. Istog dana bolesnik ulazi u kardiorespiratorni arest, primijenjene mjere kardiopulmonalne reanimacije nisu postigle uspjeh nakon čega pacijent umire.

### Rasprava

Kolesterolska embolizacija nastaje nakon rasapa kolesterolskih kristala iz destabiliziranog aterosklerotskog plaka na aorti ili njezinim većim ograncima. Iako može nastati spontano, danas se najčešće, u 76–79% prema literaturnim navodima, prepoznaje kao iatrogena komplikacija invazivnih vaskularnih procedura odnosno primjene antikoagulant-

ne i fibrinolitičke terapije te kardiovaskularnih operacija.<sup>1,4</sup> Neposredni povod destabilizaciji aterosklerotskog plaka objašnjava se mehaničkom manipulacijom stijenke aorte prilikom angiografskih zahvata odnosno kod postupaka vaskularne/koronarne kirurgije. Antikoagulantna/fibrinolitička terapija može pak spriječiti stvaranje odnosno razgraditi protektivne trombe koji prekrivaju nestabilne, ulcerirane plakove.<sup>5</sup> Bolesnici s povećanim rizikom su osobe starije životne dobi (većinom iznad šezdeset godina života) s prisutnim čimbenicima rizika od ateroskleroze (pušenje cigareta, šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija), odnosno dokazana aterosklerotska bolest aorte (tablica 2). Za razliku od šireg pojma ateromembolije koji uključuje embolizaciju velikih dijelova ateromatoznog plaka koji sadržavaju eritrocite i fibrinske agregate te okludiraju veće sistemske arterije (makroembolizacija), kolesterolski kristali su mnogo manji i zato mnogo opasniji jer je moguća njihova šira redistribucija te tako multisistemska prezentacija bolesti (mikroembolizacija). Zahvaćene ciljane arterije su između 50–200  $\mu\text{m}$  dijametra, a tipičan patohistološki nalaz su bikonveksne igličaste pukotine unutar lumena krvne žile koje nastaju kada se kolesterol otopi prilikom pripreme histološkog preparata.<sup>1</sup> Ovisno o anatomske lokalizaciji plaka zahvaćeni ciljni organi mogu biti CNS, retina, gastrointestinalni trakt, muskuloskeletni sustav, dok su najčešće manifestacije bolesti bubrežne i kožne. Najčešći simptomi i znakovi kolesterolske embolizacije prikazani su na tablici 3.

Od kutanih promjena opisani su livedo reticularis, noduli, purpura, zatim sindrom plavog/purpurnog prsta/prstiju na donjim ekstremitetima koji označava perifernu ishemiju koja može napredovati od ulkusa pa sve do opsežnih gangrenoznih promjena stopala tzv. »trash feet«. Učestalost kutanih promjena varira od 35 do 96%, a u bolesnika s renalim zahvaćenjem učestalost kutanih lezija iznosi 90–96%.<sup>1,4</sup> Bubrezi su često sijelo emboličkog incidenta zbog izvorišta renalnih arterija u abdominalnoj aorti koja je i najčešće aterosklerotski promijenjena te zbog velikog protoka krvi koji iznosi 1/5–1/4 srčanog minutnog volumena pa se bubrežna insuficijencija opisuje u oko 50% zahvaćenih bolesnika.<sup>1</sup> Kolesterolski kristali se zaglave u arkuatnim i interlobular-

Tablica 2. Kolesterolska embolizacija s bubrežnom manifestacijom: rizični faktori i prethodne bolesti

Table 2. Cholesterol embolism with renal involvement: risk factors and medical history<sup>1,4</sup>

Rizični faktori / Risk factors	Prethodne bolesti / Medical history
muški spol / male gender	aneurizma abdominalne aorte / abdominal aortic aneurysm
dob > 60 godina / age > 60 years	periferna vaskularna bolest / peripheral vascular disease
hipertenzija / hypertension	koronarna bolest srca / coronary artery disease
pušenje cigareta / tobacco use	kongestivno zatajivanje srca / congestive heart failure
šećerna bolest / diabetes mellitus	ishemijska nefropatija / ischemic nephropathy
bijela rasa / white race	stenozna renalne arterije / renal artery stenosis
hiperlipidemija / hyperlipidemia	cerebrovaskularna bolest / cerebrovascular disease

Prilagođeno iz/Adjusted from: Scolari F, Tardanico R, Zani R i sur. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. Am J Kidney Dis 2000;36:1089–109

Tablica 3. Najčešći simptomi i znakovi kolesterolske embolizacije

Table 3. The commonest clinical symptoms and signs of cholesterol embolism<sup>1,4-6,19,20</sup>

OPĆI SIMPTOMI / SYSTEMIC SYMPTOMS	GASTROINTESTINALNI TRAKT / DIGESTIVE SYSTEM
iznenadna jaka bol u nogama/lumbalnoj regiji / sudden severe leg/lumbar pain	abdominalna bol / abdominal pain
klaudikacija / claudication	mučnina, povraćanje / nausea/vomiting
povišena temperatura / fever	malapsorpcija / malabsorption
bol u mišićima / myalgia	proljevi / diarrhea
mršavljenje / weight loss	gastrointestinalno krvarenje / gastrointestinal bleeding
opća slabost / general malaise	crijevni infarkti / intestinal infarctions
anemija / anemia	akutni pankreatitis / acute pancreatitis
BUBREG / KIDNEY	porast serumskih transaminaza / increase in serum transaminase
akutna, subakutna ili kronična bubrežna insuficijencija / acute, subacute or chronic renal insufficiency	akalkulozni kolecistitis / acalculous cholecystitis
nekontrolirana/maligna hipertenzija / accelerated/ malignant hypertension	ŽIVČANI SUSTAV / CENTRAL NERVOUS SYSTEM
proteinurija, rijetko nefrotskog ranga / proteinuria, rarely of nephrotic range	glavobolja / headache
hematurija / hematuria	TIA / transitory ischemic attack
bubrežni infarkt – rijetko / renal infarction – rarely	CVI / cerebrovascular infarction
KOŽA / SKIN	konfuzna stanja / confusional states
livedo reticularis	paraliza / paralysis
cijanoza prstiju stopala – sindrom plavog/ljubičastog prsta / toe cyanosis-blue/purple toe syndrome	amaurosis fugax
gangrena prstiju stopala / gangrene of toes	OČI / EYES
ulceracije / ulceration	embolije retinalne arterije / retinal artery embolism
noduli / nodules	
purpura / purpura	

Prilagođeno iz/Adjusted from: Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. J Am Soc Nephrol 2001;12:1781–7.

nim arterijama, dok se rjeđe mogu naći u aferentnim arterioloma i u glomerulima.

U akutnim lezijama kristali se nalaze unutar amornog debrisa bogatog lipidima i krvnim ugruškom, kasnije se razvije upalna reakcija obilježena infiltracijom polimorfonuklearima i eozinofilima, dok se u još kasnijoj fazi nalaze orijaške stanice tipa stranog tijela uz endotelnu proliferaciju i vezivnu infiltraciju oko kristala što sve postupno dovede do obliteracije žilnog lumena.<sup>1</sup> Opisana su tri tipa prezentacije bubrežnog oštećenja kod kolesterolske embolizacije.<sup>1,2</sup> U *akutnom tipu* postoji nagli razvoj akutnog bubrežnog zatajivanja, obično unutar 7 dana nakon trigerirajućeg postupka, što je posljedica masivne embolizacije. U ovom tipu postoji multiorganska prezentacija bolesti, a bubreg je iznimno rijetko jedini zahvaćeni organ, što je bitna razlika u odnosu na kontrastnu nefropatiju. Najčešći je pak *subakutni tip* gdje se bubrežna insuficijencija razvija polagano progresivno tijekom nekoliko tjedana, što se objašnjava već navedenom upalnom reakcijom i postupnom obliteracijom žilnog lumena, dok je drugi mogući mehanizam javljanje recidivnih rasapa kristala iz »target« lezije. *Kronični tip* je sporo progresivna forma, javlja se rjeđe i uglavnom je vezan uz spontanu kolesterolsku embolizaciju. Klinički se često zbog toga može zamijeniti s ishemijskom nefropatijom ili nefroangiosklerozom.

Kad se akutno bubrežno zatajenje javlja nakon neke od invazivnih angioloških procedura, najčešće se pomišlja na kontrastnu nefropatiju koja je danas najpoznatiji i najprepoznavaniji uzrok akutne renalne lezije nakon navedenih zahvata s učestalošću od 4 do 15% ovisno o prisutnosti rizičnih faktora.<sup>8</sup> Porast kreatinina unutar 24 sata nakon izlaganja kontrastnom sredstvu te dosezanje vršnih vrijednosti prosječno do 5 dana nakon zahvata i većinom benigni tijek sa normalizacijom bubrežne funkcije u periodu od 10 do 14 dana uglavnom sugeriraju ovaj poremećaj.<sup>1,9</sup> Razvoj bubrežne insuficijencije kod kolesterolske embolizacije pokazuje većinom subakutni tijek s postepenim pogoršanjem u periodu od 1 do 42 dana nakon inicijalne embolizacije zbog čega se teže i rjeđe prepoznaje.<sup>10</sup> Često je udružena s nekom od kutanih manifestacija od relativno benignih kao što je livedo reticularis sve do pojave sindroma plavih/ljubičastih prstiju odnosno razvoja periferne gangrene koja može zahtijevati amputaciju dijela zahvaćenog ekstremiteta.

Od laboratorijskih nalaza opisuju se porast sedimentacije eritrocita, rani postproceduralni porast CRP-a te eozinofilija u diferencijalnoj krvnoj slici, što može pomoći u ranoj dijagnozi. Eozinofilija je obično tranzitorna, a ako perzistira, može se posumnjati na recidivne embolizacije.<sup>1,10</sup> Negativan ANCA bez hematurije u sedimentu urina isključuju u ovom slučaju sistemski vaskulitis. U moguću diferencijalnu dijagnozu dolazi u obzir i intersticijski nefritis uzrokovan lijekovima, odnosno samim kontrastom.<sup>11</sup> Može se naći i hipokomplementemija koja je obično blaga i prolazna, a njezino značenje ostaje još uvijek nejasno.<sup>1</sup>

Karakterističan trijas koji uključuje okidač (triger) u obliku nekog od angiografskih zahvata te bubrežno zatajivanje i kožne lezije<sup>1</sup> uglavnom upućuje na ovaj sindrom kao što je bilo i kod našeg bolesnika.

Terapijske mogućnosti kod sindroma kolesterolske embolizacije još su uvijek uvelike ograničene na simptomatske mjere koje kod bubrežnog zatajivanja uključuju strogu kontrolu arterijske hipertenzije primjenom antagonista angiotenzinskih receptora i vazodilatatora, kontrolu volumnog opterećenja diureticima Henleove petlje te po potrebi dija-

liznu potporu uz ukidanje antikoagulantne terapije pogotovo ako se ona smatra potencijalnim okidačem.<sup>4</sup>

Postoje podaci o korisnosti primjene statina, s obzirom na njihov učinak na stabilizaciju aterosklerotskih plakova,<sup>12,13</sup> zatim glukokortikoida i prostaciklina.<sup>14-16</sup> Djelotvornost glukokortikoida temelji se na činjenici da ulogu u progresiji bolesti ima upravo upalna reakcija tipa stranog tijela koja se razvija na dislocirane kolesterolske kristale. Iloprost (prostaciklinski analog) vrlo je učinkovit vazodilatator i antitrombotični lijek koji je pokazao učinkovitost u liječenju primarno perifernih lezija, no odgovarajući učinak postignut je i u sprječavanju progresije bubrežnog zatajivanja.<sup>17</sup> Do danas međutim još ne postoje veliki kontrolirani klinički pokusi o učinkovitosti navedenih terapijskih mjera niti postoje definirani terapijski protokoli.

Naš je bolesnik od početka hospitalizacije primao simvastatin u dozi od 40 mg, a nakon što se postavila dijagnoza na temelju biopsije bubrega, započeto je liječenje metilprednizolonom, što smo provodili tijekom dvadeset i dva dana njegova boravka na našem odjelu. Primijenjenom terapijom nije se postigao odgovarajući rezultat te je kod bolesnika započeto i nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom. Periferne lezije također su pokazivale stacionaran tijek. Relativan neuspjeh navedene terapije može se objasniti zakasnelim započinjanjem liječenja (bolesnik je hospitaliziran 7 tjedana nakon incidentnog događaja). Nalaz biopsije bubrega upozorio je na već uznapredovale promjene s izraženom intimalnom hiperplazijom i granulacijskim tkivom te fibrozom oko kolesterolskih kristala te posljedičnom obliteracijom lumena zahvaćenih arterija s još vrlo malo ostatnog upalnog infiltrata na kojima bi glukokortikoidi mogli postići svoj pozitivni učinak. Do sada su opisivani povoljni rezultati u primjeni glukokortikoida u ranim fazama bolesti.<sup>14-16</sup> Dodatan nepovoljni prognostički parametar u našeg bolesnika su udružena renovaskularna i periferna vaskularna bolest koje su dodatno utjecale na smanjen protok zahvaćenim arterijama i tako vjerojatno pridonijele težini kliničke slike.

Prema literaturnim podacima ateroembolijsko oštećenje bubrega koje zahtijeva liječenje dijalizom javlja se u 28–61% bolesnika.<sup>1</sup> Trećina bolesnika s bubrežnim zatajivanjem pokazuje određeni oporavak bubrežne funkcije.<sup>1</sup> Stopa mortaliteta u ranijim izvještajima iznosila je 65–87%.<sup>19</sup> Smatralo se da bolest ima vrlo lošu prognozu, no ti su rezultati temeljeni na autopsijskim istraživanjima koja su uključivala uglavnom bolesnike s difuznim embolizmom i multiorganskim zatajivanjem. Novije kliničke studije u kojima se terapija bazira na agresivnim suportivnim mjerama pokazale su jednogodišnju stopu preživljenja od 79%,<sup>4</sup> odnosno 61–69%.<sup>1</sup> Primjena glukokortikoida i iloprost zahtijeva daljnje kliničke pokuse, podaci o njihovoj učinkovitosti za sada se temelje samo na opisu pojedinačnih slučajeva. Koronarna angiografija, učinjena femoralnim pristupom, najčešći je angiografski postupak koji uzrokuje kolesterolsku embolizaciju.<sup>13</sup> Učestalost ateroembolijskog oštećenja bubrega nakon invazivnih kardijalnih procedura u velikim je retrospektivnim studijama iznosila od 0,6 do 0,9%.<sup>11</sup> U Fukumotovoju prospektivnoj studiji iz 2003. godine<sup>18</sup> učestalost kolesterolske embolizacije kao komplikacije kardijalne kateterizacije iznosila je 1,4% – od toga 48% bolesnika je imalo kutanu manifestaciju, a 64% se prezentiralo renalnim zatajivanjem, što se podudara s retrospektivnim studijama.

U zaključku, može se upozoriti na porast broja vaskularnih intervencijskih zahvata, poglavito koronarnih angiografija, pogotovo u populaciji starije životne dobi pa se može

očekivati u budućnosti i veća učestalost pojave sindroma kolesterolske embolizacije. Ovaj rad upozorava na nužnost ranog prepoznavanja bolesti te potrebe definiranja visokorizičnih bolesnika prije odluke o invazivnoj obradi. Jedan od mogućih parametara prema literaturnim podacima moglo bi biti mjerenje preproceduralne razine CRP-a kao markera nestabilnih aterosklerotskih lezija.<sup>11,18</sup> U tih bolesnika mogle bi se razmotriti druge tehnike kao što je transbrahijalni pristup kojim se zaobilazi abdominalna aorta odnosno drugi dijagnostički modaliteti kao što je MSCT-koronarna angiografija.

#### LITERATURA

1. *Scolari F, Tardanico R, Zani R i sur.* Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1089–109.
2. *Meyrier A.* Cholesterol crystal embolism: Diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006;69:1308–12.
3. *Flory CM.* Arterial occlusion produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 1945;21:549–65.
4. *Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C.* Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:840–50.
5. *Modi KS, Rao VK.* Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1781–7.
6. *Donohue KG, Saap L, Falanga V.* Cholesterol crystal embolization: an atherosclerotic disease with frequent and varied cutaneous manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:504–1.
7. *Khan AM, Jacobs S.* Trash feet after coronary angiography. *Heart* 2003;89:e17.
8. *Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C.* Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med* 2003;14:426–31.
9. *McCullough PA, Adam A, Becker CR i sur.* Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:5K–13K.
10. *Hara S, Asada Y, Fujimoto S i sur.* Atheroembolic renal disease: clinical findings of 11 cases. *J Atheroscler Thromb* 2002;9:288–91.
11. *Bashore TM, Gehrig T.* Cholesterol emboli after invasive cardiac procedures. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:217–8.
12. *Wolfson RG, Lachmann H.* Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 1998;351:1331–2.
13. *Scolari F, Ravani P, Gaggi R i sur.* The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* 2007;116:298–304.
14. *Mann SJ, Sos TA.* Treatment of atheroembolization with corticosteroids. *Am J Hypertens* 2001;14:831–4.
15. *Venzon RP, Bromet DS, Shaer GL.* Use of corticosteroids in the treatment of cholesterol crystal embolization after percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent placement. *J Invas Cardiol* 2004;16:222–3.
16. *Takahashi T, Konta T, Nishida W, Igarashi A, Ichikawa K, Kubota I.* Renal cholesterol embolic disease effectively treated with steroid pulse therapy. *Intern Med* 2003;42:1206–9.
17. *Elinav E, Chajek-Shaul T, Stern M.* Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *Br Med J* 2002;324:268–9.
18. *Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A.* Cholesterol Embolism Study (CHEST) Investigators. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:211–6.
19. *Fine MJ, Kapoor W, Falanga V.* Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987;38:769–84.
20. *Drost H, Buis B, Haan D, Hillers JA.* Cholesterol embolism as a complication of left heart catheterisation. Report of seven cases. *Br Heart J* 1984;52:339–42.

\* \* \*

## Vijesti News

**Dragi kolege,**

**jedna od planiranih aktivnosti koje sam izložio u kampanji za predsjednika HLZ-a bilo je obnavljanje okupljanja liječnika u Klubu u podrumu HLZ-a.**

**Pozivam Vas da se okupimo**

**u Klubu HLZ-a u nedjelju,  
13. prosinca 2009. godine u 10 sati.**

**Prvi sastanak ćemo iskoristiti da se dogovorimo što zapravo želimo i kako ćemo to ostvariti. Postoji mogućnost slobodnog druženja, turnira u belu, turnira u šahu, a vjerojatno i različitih drugih aktivnosti. Dolazim s nekoliko setova karata za belu. U pripremi je postavljanje aparata za kavu u prizemlju, pa će prema tome vjerojatno do tada biti moguće kupiti kavu. Međutim za prvi puta, ponosite sa sobom sve što mislite da bi Vam moglo pomoći da se svi zajedno ugodno osjećamo.**

**Vaš predsjednik  
prof. dr. sc. Željko Metelko**