

# Embolismo por cristales de colesterol, con fracaso renal agudo o subagudo, diagnosticado por las lesiones cutáneas

Enrique Gómez de la Fuente, Francisco Javier Vicente Martín, José Gregorio Álvarez Fernández, Miriam Sols Candela, María Rodríguez Vázquez, Fernando Pinedo Moraleda\* y José Luis López Estebanz

Unidades de Dermatología y \*Anatomía Patológica. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón (Madrid).

**Resumen.**—El embolismo por cristales de colesterol (ECC) es una complicación de la enfermedad arterioesclerótica en la que el desprendimiento de fragmentos de placas de ateroma, principalmente de grandes arterias, provoca oclusión de pequeños vasos. Puede desencadenarse espontáneamente, tras maniobras vasculares invasivas o tras terapéuticas anticoagulantes/fibrinolíticas.

Presentamos cinco pacientes con ECC, manifestado en forma de insuficiencia renal aguda o subaguda, diagnosticado a través de las lesiones cutáneas acompañantes. Todos tenían factores de riesgo para ateromatosis; en cuatro hubo factores desencadenantes y en un caso el embolismo fue espontáneo. Todos los pacientes se encuentran vivos hasta la fecha aunque con secuelas de intensidad variable.

El ECC es un proceso multisistémico, grave, en el que puede afectarse cualquier órgano. Debe sospecharse en todo paciente de edad avanzada con factores cardiovasculares de riesgo que haya sido sometido a un agente precipitante y/o desarrolle fallo renal acompañado de lesiones cutáneas características. Debido a la frecuencia de las manifestaciones cutáneas y a la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental la presencia del dermatólogo en el diagnóstico de estos procesos.

**Palabras clave:** émbolos de colesterol, arterioesclerosis, fallo renal.

Gómez de la Fuente E, Vicente Martín FJ, Álvarez Fernández JG, Sols Candela M, Rodríguez Vázquez M, Pinedo Moraleda F, López Estebanz JL. Embolismo por cristales de colesterol, con fracaso renal agudo o subagudo, diagnosticado por las lesiones cutáneas. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(6):379-83.

## CHOLESTEROL CRYSTAL EMBOLISM, WITH ACUTE OR SUBACUTE RENAL FAILURE, DIAGNOSED BY CUTANEOUS MANIFESTATIONS

**Abstract.**—Cholesterol crystal embolism (CCE) is a complication of atherosclerotic disease caused by the occlusion of small arteries by cholesterol crystal emboli deriving from eroded atherosclerotic plaques of large arteries. Atheroembolization may occur spontaneously, or after either vascular procedures or anticoagulant/thrombolytic therapy.

We report five patients presented with renal failure and diagnosed by accompanying cutaneous manifestations. All of them had vascular risk factors. In four cases triggering events were present and one case occurred spontaneously. All patients are alive to date, but with variable sequels.

CCE is a multisystemic and serious disease that affects many organs. This diagnosis should be considered among elderly patients with cardiovascular risk factors and precipitating factors who develop renal failure and typical cutaneous manifestations. Due to both, frequency of cutaneous manifestations and importance of an early diagnosis, the role of dermatologist is basic in the diagnosis of these processes.

**Key words:** cholesterol embolism syndrome, atherosclerotic disease, renal failure.

## INTRODUCCIÓN

El embolismo por cristales de colesterol (ECC), también denominado ateroembolismo, es una complicación de la enfermedad arterioesclerótica en la que se produce desprendimiento de fragmentos de placas de ateroma, principalmente de grandes arterias, provocando oclusión de pequeños vasos<sup>1,2</sup>.

Aunque puede ocurrir espontáneamente, una gran parte de los casos son una complicación yatrogénica de procedimientos vasculares invasivos (angioplastia,

cateterismos, cirugía aórtica, etc.) o de tratamientos anticoagulantes o fibrinolíticos<sup>2,5</sup>. Cuando hay un factor precipitante la clínica puede presentarse varias semanas después de éste. Su incidencia es desconocida, afectando más a hombres con factores de riesgo para arterioesclerosis y la edad media es de 66-72 años. Su frecuencia oscila entre 0,79% y 4,4% en poblaciones no seleccionadas y entre 4% y 75% en poblaciones de riesgo<sup>6,8</sup>. En los últimos años se ha incrementado el número de casos publicados debido al aumento de la población de riesgo y al mayor empleo de los factores desencadenantes así como al mayor conocimiento de la enfermedad.

Debido a la diversidad e inespecificidad de sus manifestaciones clínicas se requiere una elevada sospecha diagnóstica, por lo que en la mayoría de los casos publicados el diagnóstico se ha realizado *post mortem*<sup>2</sup>.

### Correspondencia:

Enrique Gómez de la Fuente. Unidad de Dermatología. Fundación Hospital Alcorcón. C./ Budapest, 1. 28922 Alcorcón (Madrid). Correo electrónico: egomezf@fh.alcorcon.es

Aceptado el 29 de marzo de 2002.

**TABLA I: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CINCO PACIENTES CON EMBOLISMO POR CRISTALES DE COLESTEROL**

Caso	1	2	3	4	5
Sexo/edad	Hombre/62	Hombre/56	Mujer/56	Hombre/74	Hombre/77
Factores de riesgo	Tabaco, HTA, DM-2	Hiperlipidemia, tabaco, HTA	Hiperlipidemia, tabaco, HTA	Hiperlipidemia, HTA, tabaco, DM-2	Tabaco, HTA
Desencadenante	Cirugía de revascularización	Cateterismo	Cateterismo	Espontáneo	Coronariografía
Clínica de ateromatosis	IAM	Ángor	IAM, claudicación intermitente	IRC	Ángor, IRC, claudicación intermitente
Manifestaciones cutáneas	Necrosis dedo de pie	Livedo en pies	Dedos cianóticos	Mínima livedo sólo en ortostatismo	Mínima livedo sólo en ortostatismo
Manifestaciones extracutáneas	IRA, ACV	IRA, astenia, claudicación	IRA (hemodiálisis)	IRC reagudizada, claudicación	IRC reagudizada, ACV, HTA
Supervivencia (meses)/secuelas	12 vivo/ IRC, hemiparesia	22 vivo/ amputación dedo, IRC (diálisis)	20 vivo/ IRC (no diálisis)	4 vivo/ IRC (diálisis)	3 vivo/ IRC (diálisis)

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio; IRC: insuficiencia renal crónica; IRA: insuficiencia renal aguda; ACV: accidente cerebrovascular.

El diagnóstico clínico se realiza en el 60% de los casos cuando hay lesiones cutáneas y en torno al 20% cuando no las hay.

Presentamos cinco pacientes con ECC, manifestado en forma de insuficiencia renal aguda o subaguda y diagnosticado a través de las lesiones cutáneas acompañantes.

#### DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Se trata de cinco pacientes, cuatro varones y una mujer, con edad relativamente avanzada y factores de riesgo para enfermedad ateroembólica cuyas características clínicas se resumen en la tabla 1. En cuatro de los casos había algún factor desencadenante, mientras que en el otro proceso ocurrió de forma espontánea. La totalidad de los casos fueron remitidos por el Servicio de Nefrología como consecuencia de fracaso renal agudo o subagudo acompañado de lesiones cutáneas. En todos los casos las lesiones estaban localizadas en los pies (figs. 1, 2, 3 y 4) y el diagnóstico se obtuvo mediante biopsia de las mismas (fig. 5). En ocasiones eran lesiones apenas perceptibles, como en los casos 4 y 5, donde únicamente se apreciaba una ligera livedo sólo en ortostatismo, siendo el alto grado de sospecha el que permitió el diagnóstico. En el caso 5 se habían realizado previamente dos biopsias renales que no fueron concluyentes. En los cinco casos se realizó examen de fondo de ojo, no apreciándose depósitos de cristales de colesterol en ninguno de ellos. En todos ellos se instauró tratamiento sintomático y de soporte y hasta la fecha todos los pacientes continúan vivos, aunque con secuelas de intensidad variable.

#### DISCUSIÓN

En el ECC las manifestaciones clínicas se deben a la obstrucción de pequeñas arteriolas periféricas. Las lesiones isquémicas resultantes suelen ser múltiples y a menudo afectan diversos órganos. Puesto que los cambios ateromatosos más severos ocurren en la aorta abdominal y en las arterias ilíacas y femorales, la mitad inferior del cuerpo es la más frecuentemente afectada.



Fig. 1.—Caso 1: lesión inespecífica, necrótica, en dedo levemente violáceo.



Fig. 2.—Caso 2: lesiones liveloides en dedos y plantas de ambos pies.

Las lesiones cutáneas son el hallazgo físico más frecuente y ocurren entre un 35% y un 75%. La livedo reticular es la alteración más frecuente (50%) y puede que sólo sea evidente en bipedestación como en dos de nuestros casos. Otras manifestaciones son acrocianosis o síndrome de los dedos azules, gangrena, ulceración, nódulos, púrpura, petequias o hemorragias subungueales en astillas<sup>1,9-14</sup>.

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son leucocitosis con eosinofilia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación. No obstante, pueden darse otras alteraciones según qué órganos se afecten.

Puede darse cualquier síntoma en función de los órganos afectados: fiebre, caquexia, fallo renal, amaurosis, accidente cerebrovascular, sangrado digestivo, pancreatitis, mialgia, claudicación, hemoptisis y un largo etcétera. De todos ellos el riñón es el mejor marcador de afectación visceral. La vascularización del córtex renal depende de arteriolas terminales y su afectación conduce a una disminución irreversible de la función glomerular<sup>15</sup>. Las manifestaciones más frecuentes son insuficiencia renal (aguda o subaguda) e



Fig. 3.—Caso 3: cianosis digital, más intensa en dedos cuarto y quinto (síndrome de los dedos azules).



Fig. 4.—Caso 4: mínimas lesiones liveloides, apenas apreciable tras ortostatismo.

hipertensión arterial (HTA), lo que junto con las lesiones cutáneas hacen sospechar el diagnóstico como en nuestros casos.

El ECC se acompaña de una alta morbilidad y mortalidad, reflejo del marcado daño cardiovascular por ateromatosis. La mortalidad al año del diagnóstico varía del 38%, cuando sólo hay afectación periférica, al 80% si hay afectación visceral, siendo el principal factor pronóstico la intensidad de la afectación renal<sup>2,3,16</sup>. En nuestros casos queremos destacar, aunque el tiempo transcurrido no es demasiado largo, la nula mortalidad, quizá debido a un diagnóstico precoz. La precocidad del diagnóstico permitió un rápido tratamiento, encontrándose en la actualidad los cinco pacientes vivos, aunque con secuelas (insuficiencia renal crónica, hemiparesia, amputación de dedos de pies); no obstante, se ha producido recuperación de la función renal en dos de ellos, lo que les ha permitido abandonar la hemodiálisis.

Los cinco pacientes tenían factores de riesgo y todos habían presentado manifestaciones clínicas de enfermedad ateromatosa. Como en la literatura, la edad de

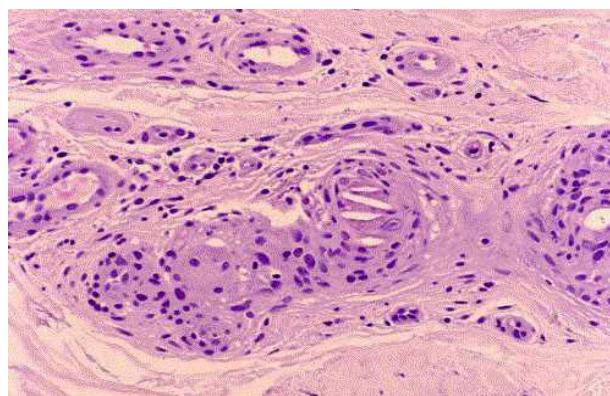


Fig. 5.—Arteriolas en dermis reticular donde se observan hendiduras biconvexas que corresponden a la imagen en negativo de los cristales de colesterol. Se observa también proliferación endotelial que ocluye la luz vascular.

presentación es a partir de la quinta década. El diagnóstico se obtuvo por la tríada clásica de lesiones cutáneas acompañadas de HTA y/o insuficiencia renal aguda o subaguda. Fue la biopsia cutánea la que permitió el diagnóstico, evitando otras maniobras o tratamientos más agresivos y/o contraproducentes.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con numerosos procesos debido a la clínica tan variada: vasculitis, tromboangiitis obliterante, crioglobulinemia, conectivopatías, necrosis por cumarínicos, anticuerpos antifosfolípidos, embolismos sépticos, etc.<sup>17, 18</sup>.

El diagnóstico se hace a partir de la clínica y la confirmación histológica de algún órgano afecto, el cual suele ser la piel por la frecuencia con la que se afecta y por su accesibilidad. La biopsia debe hacerse de las lesiones cutáneas, aunque cuando la sospecha clínica es elevada pueden observarse los cristales de colesterol en lesiones mínimas e inespecíficas e incluso en piel aparentemente sana. En la histología se observan en la luz de las arteriolas hendiduras en forma de aguja correspondientes a los cristales de colesterol disueltos durante el proceso de fijación. En ocasiones se observa respuesta inflamatoria de tipo cuerpo extraño que contribuye a la mayor obstrucción del vaso. Cuando no se obtiene la imagen descrita es aconsejable la seriación de la pieza y en caso de no hallarse así, la repetición de la biopsia<sup>9</sup>.

Otras técnicas útiles son el examen del fondo de ojo, aunque sólo detecta ECC en un 10%-20% de los casos y la realización de técnicas de imagen en las arterias aorta, ilíacas y femorales para detectar las placas de ateroma.

Es fundamental la participación del dermatólogo para realizar un diagnóstico precoz evitando otras maniobras más agresivas, lo que permitirá instaurar una terapéutica lo más temprana posible, lo que quizá puede contribuir a aumentar la supervivencia.

Dicho tratamiento incluye eliminar factores precipitantes (terapia anticoagulante o fibrinolítica y nuevas maniobras intravasculares), disminuir factores de riesgo (tratar HTA y usar antilipidemiantes) y medidas de soporte (que incluyen nutrición parenteral y hemodiálisis si son necesarias)<sup>19</sup>. En 1999, Belenfant et al publicaron el único estudio prospectivo hasta la fecha, el cual muestra un aumento de la supervivencia con las anteriores medidas y el uso de corticoesteroides en pacientes con evidencia analítica de inflamación (aumento de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular [VSG], fibrinógeno, alteraciones del complemento) y en aquellos pacientes con nuevos episodios de ECC<sup>20</sup>. No obstante, en otros estudios previos el uso de corticoesteroides no estuvo asociado a un aumento de la supervivencia<sup>2</sup>.

Existen comunicaciones aisladas de otras terapéuticas, ninguna de ellas evaluada de una forma crítica, pero que podrían ser útiles en determinadas circuns-

tancias: pentoxifilina (reduce la viscosidad sanguínea y aumenta la flexibilidad del eritrocito), ilioprost (análogo de la prostaciclina con propiedades vasodilatadoras y antiplaquetarias), inhibidores de la HMG-CoA reductasa (inhibe la síntesis de colesterol), e incluso aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) junto con los anteriores<sup>21-25</sup>.

La cirugía tiene su papel en la eliminación de las lesiones isquémicas y en ocasiones en la eliminación de la fuente embolígena para evitar nuevos episodios, pero hay que valorar cuidadosamente el riesgo/beneficio de estas intervenciones<sup>26</sup>.

Un punto importante es la prevención, de modo que en los pacientes de riesgo debería realizarse *screening* de ateromatosis por medio de técnicas de imagen no invasivas (ecocardiografía {ECO}, resonancia magnética nuclear {RMN}, etc.)<sup>27</sup>. En pacientes de riesgo que vayan a someterse a cateterismos/angioplastias debería valorarse el abordaje braquial. En este sentido Karalis et al comunican un 17% de ECC en pacientes de riesgo con cateterización femoral comparado con 0% (0/11) en aquéllos con abordaje braquial<sup>28</sup>.

Para finalizar, querríamos destacar unas conclusiones:

- Debe sospecharse ECC en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo para ateromatosis y que hayan sido sometidos a procedimientos vasculares invasivos o terapia anticoagulante o fibrinolítica.
- Es fundamental un diagnóstico precoz para instaurar un tratamiento temprano y tratar de evitar las complicaciones graves.
- Debido a la frecuente afectación cutánea el dermatólogo es fundamental en el diagnóstico del ECC.
- La biopsia de lesiones cutáneas es un método diagnóstico fiable y con pocas complicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Flory CM. Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 1945;21: 549-64.
2. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987;38:769-84
3. Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH. Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 1989;105:737-46.
4. Borrego L, Gil R, Mazuecos A. Cholesterol embolism to the skin. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:424-6.
5. Del Río E, Vázquez Veiga H, Martín de Hijas C, Gorospe MA, Sánchez Yus E. Necrosis cutánea por embolización de cristales de colesterol. *Actas Dermosifiliogr* 1993;84:303-6.
6. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1996;156:653-7.

7. Cross SS. How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* 1991;44:859-61.
8. Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med* 1996;100:524-9.
9. Falanga V, Fine MJ, Kapoor WN. The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* 1986;122:1194-8.
10. Hyman BT, Landas SK, Ashman RF. Warfarin-related purple toes syndrome and cholesterol microembolization. *Am J Med* 1987;82:1233-7.
11. Vanhooteghem O, Papadopoulos T, Sass U. Clinical manifestations of cholesterol crystal embolism with subungual haemorrhages: a possible relationship? *Dermatology* 1996;192:395-7.
12. Revenga Arranz F, García Bracamonte B, Quintana Martínez I, Rodríguez Peralto JL, Iglesias Díez L. Embolismo de colesterol con afectación cutánea: presentación de tres casos. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:269-71.
13. Ribera Pibernat M, Bigatá Viscasillas X, Fuentes González MJ, Bielsa Marsol I, Ferrándiz Foraster C. Enfermedad por émbolos de colesterol: estudio de 16 casos. *Rev Clin Esp* 2000;200:659-63.
14. Abajo Blanco P, Feal Cortizas C, Valks R, Fraga Fernández J, Fernández Herrera J, García Díez A. Enfermedad por émbolos de colesterol. Presentación de tres casos. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:305-10.
15. Scolari F, Regina T, 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.
16. Thadani R, Camargo C, Xavier R, Fang L, Bazari H. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 biopsy-proven cases. *Medicine* 1995; 74:350-8.
17. Lie JT. Cholesterol atheromatous embolism. The great masquerader revisited. *Pathol Annu* 1992;27:17-50.
18. Vargas E, Puig L, Currel R, Moragas JM. Embolización por cristales de colesterol. *Piel* 1992;7:186-8.
19. Rhim E, Raugi GJ. Cutaneous manifestations of cholesterol embolism. *Medicine Journal* (en línea) 2001 24 junio (fecha de acceso 31 de Julio 2001); 2 (6). URL disponible en: <http://www.emedicine.com/derm/topic628.htm>.
20. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:840-50.
21. Carr ME Jr, Sanders K, Todd WM. Pain relief and clinical improvement temporally related to the use of pentoxifylline in a patient with documented cholesterol embolia. A case report. *Angiology* 1994;45:65-9.
22. Tsunoda S, Daimon S, Miyazaki R. LDL apheresis as intensive lipid-lowering therapy for cholesterol embolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1041-2.
23. Radauceanu A, Avignon A, Ribstein J. Use of a prostacyclin analogue in cholesterol crystal embolism. *Diabet Med* 1998;15:262-3.
24. Cabili S, Hochman I, Goor Y. Reversal of gangrenous lesions in the blue toe syndrome with lovastatin. A case report. *Angiology* 1993;44:821-5.
25. Finch TM, Ryatt KS. Livedo reticularis caused by cholesterol embolization may improve with simvastatin. *Br J Dermatol* 2000;143:1319-20.
26. Keen R, McCarthy W, Shireman P, Feinglass J, Pearce WH, Durham JR, et al. Surgical management of atheroembolization. *J Vasc Surg* 1995;21:773-81.
27. Amarenco P, Cohen A, Baudrimont M, Bousser MG. Transesophageal echocardiographically detection of aortic arch disease in patients with cerebral infarction. *Stroke* 1992;23:1005-9.
28. Karalis DG, Quinn V, Victor MF, Ross JJ, Polansky M, Spratt KA, et al. Risk of catheter-related emboli in patients with atherosclerotic debris in the thoracic aorta. *Am Heart J* 1996;131:1149-55.