

Enfermedad por émbolos de cristales de colesterol

María T. Bordel^a, Juan C. Álvarez^b, María M. Used^b y Félix Carrasco^c

^aServicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos. Ferrol. A Coruña. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos. Ferrol. A Coruña. España.

^cServicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos. Ferrol. A Coruña. España.

Resumen.—La enfermedad por émbolos de cristales de colesterol (EECC) es una entidad poco frecuente, que aparece principalmente en varones mayores de 60 años con arteriosclerosis generalizada, tras la realización de procedimientos angiográficos, cirugía vascular o más raramente, con el tratamiento anticoagulante oral, con heparina o con fibrinolíticos. Se presenta el caso de un paciente con diversos factores de riesgo para la EECC, que presentó la tríada patognomónica de dolor en piernas y pies, *livedo reticularis* y pulsos pedios palpables. El diagnóstico se basó en la visualización de cristales de colesterol en las arteriolas de la biopsia cutánea. Debido a la frecuencia con la que aparecen las manifestaciones cutáneas y a la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental el conocimiento de aquéllos para el diagnóstico de estos procesos.

Palabras clave: émbolos de colesterol, arteriosclerosis, embolización, colesterol, anticoagulantes orales.

CHOLESTEROL CRYSTAL EMBOLISM

Abstract.—Cholesterol crystal embolism (CCE) is an infrequent entity that primarily appears in males over the age of 60 with generalized arteriosclerosis after angiographic procedures, vascular surgery or, more rarely, with oral anticoagulant treatment with heparin or with fibrinolytics. We present the case of a patient with several risk factors for CCE, who presented with the pathognomonic triad of leg and foot pain, livedo reticularis and palpable pedal pulses. The diagnosis was based on the fact that cholesterol crystals were seen in the arterioles in the skin biopsy. Due to the frequency with which the skin manifestations appear and the importance of early diagnosis and treatment, an awareness of these crystals is fundamental in diagnosing these processes.

Key words: cholesterol embolism, arteriosclerosis, embolization, cholesterol, oral anticoagulants.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por émbolos de cristales de colesterol (EECC) aparece en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo cardiovascular y que padecen enfermedad arteriosclerótica de las arterias de gran calibre. Aunque puede ocurrir de forma espontánea, por lo general es una complicación iatrogénica tras la manipulación diagnóstica y/o terapéutica del sistema vascular, como cateterismos arteriales, arteriografías o cirugía cardiovascular. De forma excepcional puede aparecer también en pacientes que han recibido tratamiento con anticoagulantes orales y/o heparina tras la fibrinólisis.

Es una enfermedad multisistémica de curso agudo o subagudo que puede afectar a la piel, al músculo, al bazo, al sistema gastrointestinal y al sistema nervioso central¹. Clínicamente se presenta con una sintomatología inespecífica y de intensidad variable, que oscila desde formas clínicas que pasan totalmente desapercibidas hasta casos de extrema gravedad.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 78 años de edad, tenía antecedentes personales de hipertensión arterial, polimialgia reumática, tuberculosis pulmonar correctamente tratada y aneurisma de la aorta abdominal de 31 mm de diámetro, por debajo de las arterias renales. En abril de 2004 se le diagnosticó una fibrilación auricular crónica, por lo que inició tratamiento con derivados dicumarínicos (Sintrom®). Un mes después, el paciente acudió aquejando dolor importante y continuo en los miembros inferiores, junto con la aparición de lesiones cutáneas en ambos pies.

En la exploración física se observaban lesiones eritematovioláceas reticuladas, de morfología livedoide, dispuestas de forma parcheada en las plantas de los pies. Estas lesiones se disponían de forma bilateral y simétrica en ambos pies y se acompañaban de frialdad y cianosis digital, más intensa en el tercer dedo del pie izquierdo (fig. 1). Los pulsos periféricos estaban conservados.

En las exploraciones complementarias se observaron los siguientes resultados: hemograma: leucocitos, 9.790 (75,5 % N, 12,4 % L, 5,6 % M, 3,8 % E); hemoglobina, 10,4 g/dl; plaquetas, 203.000/ μ l, y velocidad de sedimentación globular (VSG), 89 mm primera hora. Bioquímica: urea, 216 mg/dl; creatinina, 5,4 mg/dl; sodio, 134 mEq/l; potasio, 5,5 mEq/l; GOT, 55 U/l y GPT, 60 U/l. Sistemático de orina: proteinuria, hematuria y aclaración de creatinina en orina de 24 h de 11 ml/min.

Correspondencia:

M.^ª Teresa Bordel.

Martínez Villergas, 6, 1.º B. 49003 Zamora. España.

maitebordel@aevd.es

maitebordel@yahoo.es

Recibido el 26 de octubre de 2004.

Aceptado el 3 de febrero de 2005.



Fig. 1.—Lesiones livedoides en las plantas de ambos pies, dispuestas de forma simétrica.

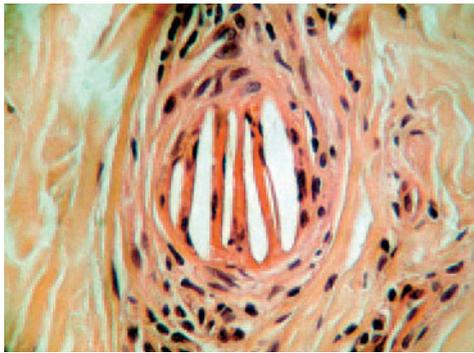


Fig. 2.—Cristales de colesterol enclavados intraluminalmente en una arteriola de la dermis profunda. Se observa un engrosamiento de la íntima y fibrosis perivascular asociada. (Hematoxilina-eosina, $\times 100$.)

Proteinograma: proteínas totales, 6,2 g/l; albúmina, 64%; α_1 -G, 3,5%; α_2 -G, 9,8%; β -G, 11,2%; γ -G, 12,8%. Complemento: C_3 , 115 (normal, 87-177 mg/dl); C_4 , 39 (normal, 15-45). Las pruebas de coagulación y el examen oftalmológico fueron normales.

Una biopsia cutánea de una lesión livedoide localizada en el tercer dedo del pie izquierdo reveló la presencia de cristales de colesterol enclavados en el interior de la luz en las pequeñas arteriolas de la dermis media y profunda (fig. 2). La evolución del enfermo fue satisfactoria, precisando de hemodiálisis para restablecer la función renal conjuntamente con un tratamiento sintomático. Actualmente aún continúa en programa de diálisis renal.

DISCUSIÓN

La arteriosclerosis es una enfermedad de las arterias de mediano y gran calibre, caracterizada por la presencia de placas de ateroma. Estas placas están compuestas por una cápsula fibrosa que cubre un núcleo de detritos necróticos, cristales de colesterol extracelulares y macrófagos². Hay placas ateroscleróticas vul-

nerables que presentan una cápsula fibrosa delgada y un gran núcleo rico en lípidos; el estrés mecánico o hemodinámico lleva a la rotura de la cápsula y a la liberación del núcleo, que contiene cristales de colesterol que se van a depositar en pequeñas arterias de cualquier órgano, incluso en las de diámetro inferior a 2 mm, siendo la aorta abdominal la más afectada³⁻⁵.

La rotura de lesiones vasculares ateroscleróticas puede ser secundaria a una calcificación de la placa de ateroma o a una hemorragia repentina en su interior. Esta situación se produce bien de forma espontánea², o bien tras la existencia de factores desestabilizadores o desencadenantes, como son las maniobras angiointensivas o el uso de anticoagulantes y fibrinolíticos³⁻⁵. Es posible que el tratamiento trombolítico tenga un papel fundamental en la producción de la hemorragia aguda intraplaca, la cual es responsable de la posterior rotura y embolización de los cristales de colesterol. En el lugar de impactación del émbolo de colesterol en los pequeños vasos, se produce una reacción inflamatoria endotelial, que evoluciona desde un infiltrado de células mononucleares y de células gigantes en las primeras 48 h, hasta la fibrosis del endotelio en los siguientes 2 a 7 días. Secundariamente a esta reacción a cuerpo extraño aparecen granulomas con macrófagos, células gigantes y eosinófilos. Se activa el complemento con agregación de los polimorfonucleares, se liberan radicales libres y se produce una hipocomplementemia transitoria⁶. Los cristales de colesterol son resistentes a la acción de los macrófagos, por lo que pueden ser identificados incluso varios meses después⁷.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variadas, dependiendo de los órganos afectados, de la localización anatómica de la placa de ateroma original y de la cuantía de cristales que se han desprendido. Puede haber formas localizadas, que producen signos inespecíficos (fiebre, mialgias o cefaleas) o, por el contrario, simular una enfermedad sistémica con manifestaciones biológicas e inmunológicas de difícil diagnóstico⁶. Puesto que la localización más frecuente suele ser la aorta abdominal, son los riñones, las vísceras abdominales y la piel de las extremidades inferiores los órganos más afectados, aunque también se pueden afectar otros órganos como el cerebro, músculo esquelético y retina. Las lesiones cutáneas son el hallazgo físico más frecuente y ocurren entre el 35 y el 96 % de los casos. Son a menudo la forma de presentación de la enfermedad^{5,8,9}. Las más frecuentes son livedo reticular de comienzo súbito (49 %) y los dedos purpúricos (síndrome del dedo azul)^{3,5,8-10}. Otras manifestaciones menos frecuentes son gangrena (35 %), cianosis (28 %), lesiones ulceradas (17 %), nódulos infiltrados (10 %), púrpura (9 %) o hemorragias en astilla^{11,12}. La aparición de los síntomas varía en función de los mecanismos desencadenantes. Además, son fluctuantes en el tiempo y varían de extensión y de intensidad de una semana a otra. Si el mecanismo desencadenante es el tratamiento con anticoagulantes orales, los síntomas de EECC son tar-

díos, de aparición en semanas o incluso meses, pues estos agentes farmacológicos no rompen rápidamente la capa de fibrina sino que la desestabilizan lentamente¹³, dificultando aún más el diagnóstico. Las formas más graves son aquellas que derivan de la impactación de los cristales de colesterol en las arterias viscerales. Dentro de ellas, las manifestaciones renales son las más frecuentes (50 %) y las más significativas desde el punto de vista pronóstico¹⁴, produciendo una insuficiencia renal rápidamente progresiva, hipertensión arterial rebelde al tratamiento¹⁵, proteinuria y hematuria. Otras manifestaciones son dolor abdominal inespecífico, hemorragias digestivas, pancreatitis aguda o infartos esplénicos⁹. De forma excepcional, cuando el émbolo parte del cayado aórtico, puede ser causa de infarto agudo de miocardio o de accidentes cerebrovasculares¹⁶.

Desde el punto de vista analítico, aumento de VSG, hipocomplementemia y eosinofilia. Puede coexistir también un grado variable de anemia y de trombopeenia. La confirmación diagnóstica se realiza por la visualización histológica de los cristales de colesterol en los vasos sanguíneos¹⁷. Se recurrirá a la biopsia muscular si hay una alta sospecha clínica de EECC sin existir lesiones de afectación cutánea. El pronóstico de la EECC viene determinado por una alta morbimortalidad, debido a una escasa respuesta al tratamiento. La mortalidad se eleva hasta el 81 %¹⁸, siendo las causas más frecuentes el fracaso cardíaco (36,6 %) y el fracaso multiorgánico (17 %). Por el contrario, la insuficiencia renal tan sólo es responsable del 2,4 % de los fallecimientos. En casos de supervivencia, la morbilidad también es alta, siendo precisa en un gran número de pacientes diálisis (27 %), amputación de parte de los miembros inferiores (13 %) e incluso resecciones intestinales (10,4 %)⁶.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad. El uso de anticoagulantes orales y de heparina está absolutamente contraindicado en pacientes con antecedentes de EECC. Se han utilizado diferentes terapéuticas como corticoides, antiagregantes plaquetarios, vasodilatadores, cirugía, simpatectomía, colchicina e iloprost (análogo de las prostaciclina), que son de dudosa eficacia o están en fase de investigación, pero que pueden ser útiles de forma aislada¹⁹. Recientemente se ha sugerido que la terapia con simvastatina y pentoxifilina son beneficiosas en el tratamiento de la EECC²⁰. En la actualidad carecemos de un protocolo terapéutico consensuado por lo que la actitud tomada en la mayoría de los casos es expectante, limitándose al tratamiento sintomático de las diferentes complicaciones que vayan surgiendo (diálisis, antihipertensivos) y vigilando la evolución del cuadro clínico, que condicionaran el pronóstico final de estos pacientes^{3,8,9}.

BIBLIOGRAFÍA

- Sing I, Killen PD, Leichtman AB. Cholesterol emboli presenting as acute allograft dysfunction after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:165-70.
- Kaplan K, Millar JD, Cancilla PA. "Spontaneous" atherobolic renal failure. *Arch Intern Med*. 1962;221:218-21.
- Pennington M, Yeager J, Skelton H, Smith J. Cholesterol embolization syndrome: cutaneous histopathological features and the variable onset of symptoms in patients with different risk factors. *Br J Dermatol*. 2002;146:511-7.
- Pochmalicki G, Meunier P, Feldman L, et al. Diffuse cholesterol embolism after fibrinolysis for myocardial infarction. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1993;86:263-6.
- 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;44:659-63.
- Donohue KG, Saap L, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: an atherosclerotic disease with frequent and varied cutaneous manifestations. *JEADV*. 2003;17:504-11.
- Warren BA, Vales O. The ultrastructure of the reaction of arterial walls to cholesterol crystals in atheroembolism. *Br J Exp Pathol*. 1976;57:67-77.
- Cruz Vicente JM. Enfermedad ateroembólica (embolismo por cristales de colesterol). *An Med interna (Madrid)*. 1997;14:257-62.
- Santamaría A, Perello A, Berenguer A, Vera-Sempere FJ, Calabuig JR. Embolismo por cristales de colesterol. A propósito de un caso. *An Med Interna (Madrid)*. 2001;18:201-4.
- Finch TM, Ryatt KS. Livedo reticularis caused by cholesterol embolization may improve with simvastatin. *Br J Dermatol*. 2000;143:1319-20.
- Vargas E, Puig L, Curell R, De Moragas JM. Embolización por cristales de colesterol. *Piel*. 1992;7:186-8.
- 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.
- Geraets DR, Hoehms JD, Burke TG, Grover-MacKay M. Thrombolytic-associated cholesterol emboli syndrome: case report and literature review. *Pharmacotherapy*. 1995; 15:441-50.
- Chester Kalter D, Rudolph A, McGavran M. Livedo reticularis due to multiple cholesterol emboli. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:235-42.
- De la Casa Monje R, Martínez Ara J, Cardenal A, Picazo ML. Embolismo por cristales de colesterol. Aparición tardía de la insuficiencia renal. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:597-8.
- García Cors M, Montull S, Blanco M, et al. Ateroembolismo de colesterol. Accidente cerebro-vascular agudo e insuficiencia renal aguda como forma de presentación. *An Med Interna (Madrid)*. 1986;3:281-4.
- Mangamoni AM, Venturini M, Scolari F, et al. The importance of skin biopsy in the diverse clinical manifestations of cholesterol embolism. *Br J Dermatol*. 2004;150:1230-1.
- Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in English literature. *Angiology*. 1987;38:769-84.
- Pusey CD. Commentary: iloprost for cholesterol emboli syndrome. *BMJ*. 2002;324:609.
- Gómez de La Fuente E, Vicente Martín FJ, Álvarez Fernández JG, et al. Embolismo por cristales de colesterol con fracaso renal agudo, diagnosticado por las lesiones cutáneas. *Actas Dermosifiliogr*. 2002;93:379-83.