

EMBOLISMO POR COLESTEROL

Dres. Sandra Pérez T.,* Elda Giansante,*
Omaira de Camejo,* Manuel Camejo**

Dres. Sandra Pérez T., Elda Giansante, Omaira de Camejo y Manuel Camejo. **Embolismo por colesterol.** Derm. Venez, 2000, 38: 38-43

RESUMEN

El embolismo por colesterol es un trastorno raro producto de la irrupción en la circulación sanguínea de la matriz rica en colesterol de una placa de atheroma dando origen a cristales de colesterol que van a alojarse en la microcirculación y van a producir trastornos derivados de la obstrucción y la respuesta inflamatoria a dicho nivel. Los signos y síntomas son múltiples pudiendo llegarse a confusiones en el diagnóstico el cual sugiere muchas veces trastornos vasculíticos u obstructivos de la microvasculatura. El diagnóstico final se establece por histopatología de tejidos afectados, especialmente la piel. Se presentan dos casos diagnosticados por nuestro servicio confirmando la gran morbilidad que conlleva este trastorno.

Palabras clave: Embolismo, Colesterol.

ABSTRACT

Cholesterol Embolism

Cholesterol embolism is an uncommon condition. Cholesterol crystals that originate from atheromata fall into the circulation and behave as emboli. Symptoms and signs are confusing because all depends on the site in which emboli finally lodge. Definitive diagnosis may be established by biopsy and observation of crystals of cholesterol or of the empty spaces that they leave after standard processing. Authors present two cases. Both patients eventually died.

Key words: Cholesterol, Embolism.

INTRODUCCIÓN

La embolización por cristales de colesterol es un trastorno poco frecuente que se deriva de la irrupción en la circulación sanguínea de la matriz rica en colesterol de una placa de atheroma. Los cristales de colesterol generalmente miden entre 100 y 200 μ m y se alojan en las arteriolas de pequeño calibre causando obstrucción y generando una respuesta inflamatoria con el consecuente daño isquémico del tejido afectado. Las manifestaciones clínicas son múltiples, dependiendo del órgano comprometido y están relacionadas

con un alto porcentaje de morbilidad, siendo desalentadora la respuesta a las diferentes modalidades terapéuticas probadas hasta ahora.

En este artículo describiremos dos pacientes con lesiones cutáneas por embolismo de colesterol, que hemos tenido ocasión de estudiar en nuestro servicio y que detallan e ilustran los aspectos más resaltantes de esta patología.

CASO N° 1. Paciente femenina de 65 años de edad, diabética, hipertensa y portadora de cardiopatía isquémica; hospitalizada en el Servicio de Cardiología por episodio de Angina Inestable por lo que se le practica cateterismo cardíaco evidenciándose enfermedad coronaria obstructiva de tres vasos. Aproximadamente a los diez días de dicho procedimiento la paciente presenta súbitamente máculas purpúricas

* Servicio de Dermatología. UCV - Hospital Universitario de Caracas

** Servicio de Endocrinología - UCV - Hospital Universitario de Caracas.

y dolorosas en dedos de ambos pies que se fueron extendiéndose progresivamente al resto de las plantas y tercio inferior de ambas piernas con posterior aparición de úlceras necróticas en regiones pretibiales y necrosis del quinto dedo del pie derecho. La paciente además tenía hábitos tabáquicos acentuados y durante su hospitalización recibía tratamiento con heparina. El examen físico reveló una paciente obesa, en regulares condiciones generales, con Tensión Arterial (TA) de 200/130 mmHg que había aumentado súbitamente y no se controlaba con tratamiento convencional. Máculas violáceas de forma irregular en hélix y antihélix de pabellón auricular izquierdo (Fig. 1). Máculas



Fig. 1. Manchas violáceas en hélix y antihélix.

violáceas, reticulares que confluían dando un aspecto livedoide a bordes laterales, talones y pulpejos de las falan ges dista les de ambos pies.

Necrosis seca del quinto dedo de pie derecho. Placas eritematovioláceas, circulares con centro necrótico y ulceración, localizadas en regiones pretibiales (Fig. 2). Los pulsos pedios eran palpables y simétricos y a la fundoscopia se observaron dos cuerpos refringentes que ocluían parcialmente la luz de dos arteriolas retinianas (Fig. 3). Las anormalidades de laboratorio incluían leucocitosis con eosinofilia de 10,5%, VSG de 86 mm en la 1ª hora y 100 mm en la 2ª hora con un IK de 68. Se detectó hematuria 2+ y proteinuria 2+ con Creatinina de 4,4 mgr% y una Depuración de Creatinina en 5cc/min. Factor reumatoideo, crioglobulinas y ANA eran negativos. Se plantearon como diag-



Fig. 2. Localización inusual de placas violáceas con centro necrótico.

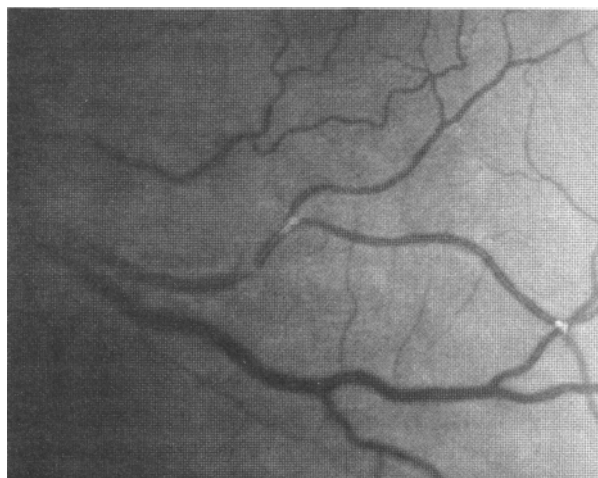


Fig. 3. Cuerpos refringentes que ocluyen parcialmente la luz de arteriolas retinianas.

nósticos iniciales Púrpura medicamentosa, Microangiopatía diabética y Embolismo por colesterol. Se tomó una muestra de piel afectada para estudio histológico convencional evidenciándose vasos sanguíneos con engrosamiento de su pared e hiperplasia endotelial; espacio luminal ocupado por material fibrinoide adherido a algunas zonas de la pared vascular, observándose finalmente espacios fusiformes intraluminales que corresponden al sitio ocupado por los cristales de colesterol. El estado general de la paciente se deterioró de forma rápidamente progresiva, con evidencia de

falla sistémica múltiple, falleciendo dos semanas después de nuestra evaluación.

CASO N° 2: Paciente femenina, 67 años, hospitalizada en el servicio de Cardiología por infarto de miocardio en cara postero-inferior complicado con trastorno de conducción lo que ameritó terapia trombolítica con estreptoquinasa a su ingreso. Quince días después de su ingreso es evaluada por nuestro servicio por presentar coloración violácea difusa, de aspecto purpúrico, dolorosa, en dedos y tercio distal de plantas que se extendió progresivamente hasta abarcar la totalidad de las mismas. La paciente era hipertensa de larga data con tratamiento irregular y poseía hábitos tabáquicos moderados. Durante la hospitalización la paciente se quejaba de dolor agudo en hemiabdomen superior, recurrente, en banda, el cual era sugestivo de pancreatitis. Al examen físico se apreciaba una paciente en malas condiciones generales, con TA de 190/120 mmHg refractaria a tratamiento convencional y múltiples máculas violáceas confluyentes (Fig. 4), de aspecto reticular que no desapare-

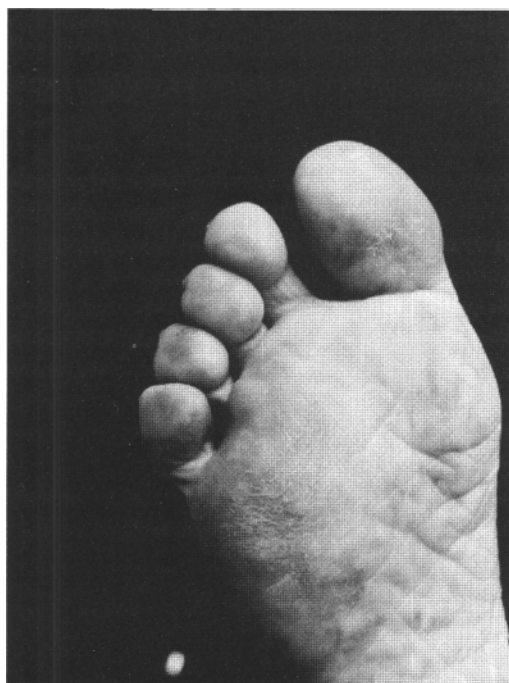


Fig. 4. Eritema violáceo de aspecto livedoide en tercio distal de pies.

cían con la diascopia, dolorosas a la digitopresión, localizadas en plantas y pulpejos de dedos de ambos pies (Fig. 5). Los pulsos pedios estaban presentes y discretamente disminuidos en amplitud; no se realizó fundoscopia por cataratas bilaterales. Los análisis de laboratorio evidenciaron leucocitosis con eosinofilia de 11,8%; VSG de 60 mm en la 1ª h y 100 mm en la 2ª h IK de 55; la creatinina era de 6,97 mg% y su depuración de 12 cc/min; un valor de amilasas

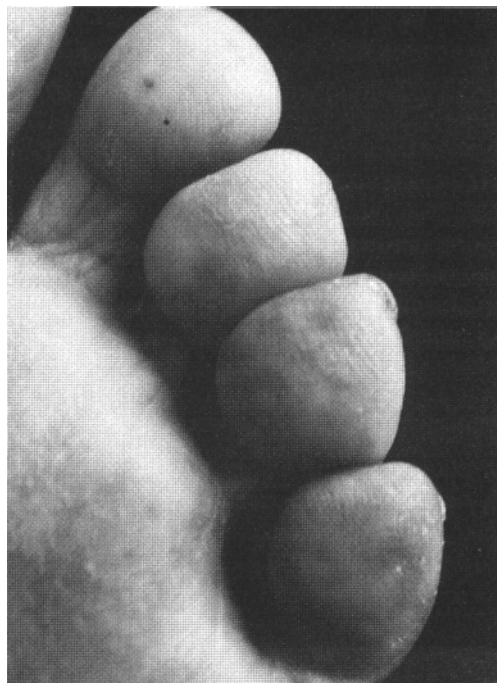


Fig. 5. Características "dedos azules" del embolismo por colesterol.

en 582 U/L; se observó hematuria 2+ y proteinuria 2+. Factor reumatoideo, crioglobulinas, ANA y complejos inmunes circulantes negativos. Se planteó como diagnóstico Embolismo por colesterol el cual fue confirmado con biopsia de piel que demostró la presencia de una arteriola de pequeño calibre con hendiduras biconvexas en su interior (Fig. 6). La paciente presentó serias complicaciones derivadas de su cuadro de pancreatitis aguda e insuficiencia renal falleciendo tres semanas después.

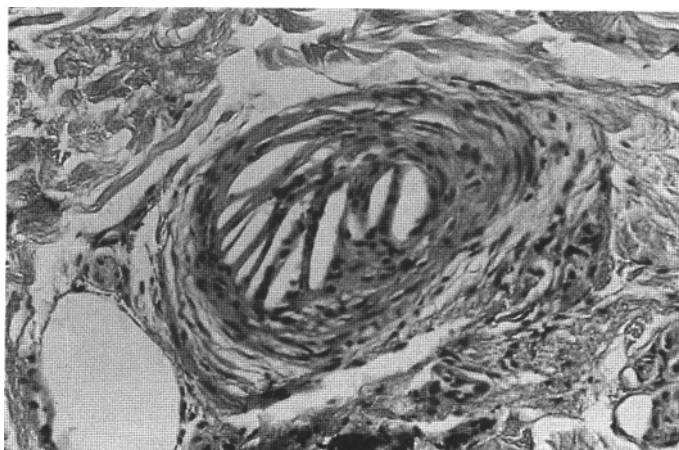


Fig. 6. Hendiduras biconvexas en una matriz fibrinoide dentro de Arteriolas.

DISCUSIÓN

El embolismo de colesterol se define como el desplazamiento a través de la circulación de cristales de colesterol provenientes de una placa de ateroma erosionada y que van a alojarse en la luz de las arteriolas de pequeño calibre, desencadenando un proceso inflamatorio en las paredes de los vasos sanguíneos afectados produciéndose la consiguiente obstrucción vascular. Desde el punto de vista fisiopatológico, la presencia de dichos cristales en la microcirculación puede generar una respuesta inflamatoria a cuerpo extraño de forma sistémica produciéndose la liberación de sustancias proinflamatorias con efectos quimiotácticos y activadores del complemento confiriéndole a esta patología carácter de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que puede llevar a una falla multiorgánica.

La embolia por colesterol es más frecuente en hombres y en personas mayores de 60 años que tengan además en su historia personal factores de riesgo tales como hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico e hipertensión, es decir, todos aquellos factores de riesgo para enfermedad ateroembólica^{7,9} ya que se requiere la presencia de placas de ateroma para el desarrollo de la enfermedad. Se describen igualmente factores desencadenantes como la realización de procedimientos vasculares invasivos como arteriografías, colocación de balones intraaórticos, angioplastias, cateterismos, revascularización coronaria¹⁰⁻¹⁴ y el uso de agentes trombolíticos y anticoagulantes, describiéndose más frecuentemente en relación con el uso de estreptokinasa¹⁸ y activador tisular del plasminógeno,^{19,40} al igual que con el uso de la heparina y la warfarina.⁴ En el primer caso presentado, la paciente era portadora de enfermedad ateromatosa sintomática; había sido sometida a un procedimiento cardiovascular invasivo lo que probablemente produjo un trauma directo sobre alguna placa de ateroma ocasionando la exposición del interior rico en colesterol a la circulación sanguínea; a este fenómeno hay que agregarle además el hecho de recibir posteriormente tratamiento anticoagulante con heparina lo que interferiría con la formación de un tapón plaquetario adecuado. En el segundo caso, la paciente indudablemente tuvo una ruptura espontánea de una placa de ateroma lo que le ocasionó el evento coronario agudo, recibiendo de forma inmediata un agente trombolítico que obstaculizó la formación de un trombo de fibrina y plaquetas liberándose el contenido a la circulación y produciéndose como evento final una embolización sistémica de colesterol.

Las manifestaciones clínicas de la embolización por colesterol son muy variadas y van a depender de la localización anatómica de la placa de ateroma ulcerada o traumatizada y de la extensión de la oclusión en el órgano afectado. Si la placa de ateroma se encuentra en carótidas o aorta ascendente los signos y síntomas serán evidenciados en la esfera retiniana y/o neurológica, y si la lesión se ubica en aorta descendente o ilíacas las alteraciones estarán relacionadas con vísceras intraabdominales y miembros inferiores respectivamente. Múltiples reportes señalan como órganos más

afectados al riñón (50-74%), páncreas (51%), tracto gastrointestinal (27%), bazo (43%), piel (35%), SNC (15%), los músculos (20%) y las glándulas suprarrenales (17%).^{7,9,20,21,15} Cuando la embolización afecta el riñón y el tracto gastrointestinal se puede inferir razonablemente que la aterosclerosis ulcerativa de la aorta es particularmente severa. Las manifestaciones clínicas cutáneas generalmente aparecen a los pocos días o hasta 3 ó 4 semanas de la exposición a algún desencadenante^{2,4} y consisten principalmente en livedo reticularis (49%), cianosis (35%), dedos púrpuras (10%), gangrena (35%), úlceras (17%), placas y nódulos (10%).^{2,4, 22} Dichas manifestaciones son de distribución simétrica, distales, dolorosas y característicamente, aún cuando sugieren un trastorno isquémico severo, los pulsos periféricos son palpables.^{8,22} Las úlceras son usualmente múltiples y confinadas a los dedos de los pies, pero en casos aislados pueden observarse unilateralmente en porción inferior de las piernas como en uno de los casos presentados.

El compromiso renal observado en esta patología es bastante común y comprende principalmente hipertensión arterial severa de inicio súbito y de difícil control, alteraciones del sedimento urinario e insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva que lleva en un 80% de los casos a hemodiálisis.^{9,20,23,24} La afectación gastrointestinal se ha observado principalmente en pacientes con enfermedad renal simultánea y consiste en dolor abdominal, sangramiento digestivo superior e inferior, diarrea y pancreatitis; siendo el colon el segmento más afectado²¹ en un 42% de los casos con lesiones tipo infarto mesentérico, ulceración, perforación, síndromes de mala absorción, dispepsia etc. La pancreatitis suele ser hemorrágica y de curso fatal. Otros órganos que eventualmente pueden ser afectados comprenden la retina (10%) expresándose como amaurosis fugaz y/ o hemianopsias^{25,26} y el compromiso del SNC el cual ha sido ampliamente reseñado en la literatura neurológica caracterizándose por estados confusionales y ataques isquémicos transitorios. Pueden afectarse igualmente pero con mucha menos frecuencia las glándulas suprarrenales observándose signos de insuficiencia de las mismas, los genitales con necrosis peneana²⁷ y la médula ósea lo que ocasiona cuadros de aplasia medular que han sido reportados en casos aislados.²⁸

Existen otros signos y síntomas que siempre están presentes pero son más inespecíficos tales como hipertermia, debilidad generalizada, mialgias, pérdida de peso y cefalea.¹¹ Desde el punto de vista paraclínico las alteraciones características más frecuentes son: elevación de la VSG, leucocitosis con eosinofilia moderada y trombocitopenia; alteraciones del sedimento urinario con microhematuria y proteinuria junto a todas las pruebas de funcionalismo renal, hipocomplementemia y elevación de las amilasas, transaminasas y enzimas musculares como signos de compromiso específico orgánico.^{1,7,8,9} La eosinofilia suele observarse relacionada con la afectación renal hasta en un 80% de los casos y se cree que es debida a la activación de la fracción C5a del complemento, el cual es un potente quimiotáctico para

eosinófilos;³⁷ mientras que la trombocitopenia puede ser causada por la agregación plaquetaria masiva y activación del complemento que se genera en esta patología.³⁸ Con relación a los casos presentados se puede ver que predominaron las alteraciones cutáneas, renales y pancreáticas las cuales al estar presentes confieren un pronóstico desalentador ya que la mayoría de las veces producen alteraciones irreversibles aumentando el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Debido al compromiso multisistémico de esta patología, el diagnóstico implica un gran reto para el médico tratante ya que son muchas las enfermedades que pueden ser planteadas como diagnóstico inicial, en especial todas aquellas patologías sistémicas que sugieran procesos vasculíticos subyacentes como poliarteritis nodosa, vasculitis por hipersensibilidad, enfermedades por complejos inmunes, dermatomiositis y otras enfermedades del colágeno;^{2,3,4,1,39} igualmente la embolización por colesterol puede diagnosticarse erróneamente como un proceso de obstrucción de microvasculatura como en casos de crioglobulinemias, endocarditis bacteriana, microangiopatía diabética, coagulación intravascular diseminada y sepsis.^{3,6,7}

La confirmación histológica es el patrón de oro para establecer el diagnóstico; las muestras pueden ser obtenidas de piel afectada, músculo, riñón y tracto gastrointestinal, siendo la biopsia de piel el método más directo, más rápido e inocuo para el paciente. El hallazgo más característico es la presencia de espacios fusiformes o biconvexos dentro de una matriz eosinofílica y que corresponden a los espacios dejados por los cristales de colesterol durante el procesamiento de la muestra; dichos cristales sólo pueden ser observados a través de técnicas especiales de preparación y congelamiento de las muestras, cristalografía por rayos X y análisis químicos.¹ No es raro observar trombosis fibrinoide, proliferación endotelial o fibrosis en los vasos afectados junto con una reacción gigantocelular y un infiltrado leucocitario eosinofílico cercanos al material depositado,^{2,36,39} igualmente pueden evidenciarse hallazgos histológicos de vasculitis necrotizante de pequeños vasos.⁵ Es importante que la biopsia sea lo suficientemente profunda para abarcar el tejido subcutáneo y poder valorar adecuadamente las pequeñas arteriolas;³⁶ sin embargo, el que resulte negativa en un primer momento no descarta el diagnóstico, si no que obliga a realizar y observar múltiples cortes seriados a diferentes niveles para evidenciar las hendiduras intraluminales típicas.

Las alternativas terapéuticas son escasas y de resultados poco alentadores; la tendencia actual es ser conservador en el tratamiento y ofrecer un manejo más médico que quirúrgico. En el primer caso hay consenso en cuanto a la omisión de la terapia anticoagulante/trombolítica y el evitar procedimientos vasculares invasivos^{1,2,7,8,9,22} y sólo se planteará resolución quirúrgica en aquellos casos en que se identifique una fuente embólica activa o remoción de grandes lesiones ateromatosas con alto riesgo de ruptura espontánea cuidando de proteger a las arterias renales si la lesión está por encima de su nivel.^{29,30}

Se han descrito otras modalidades terapéuticas, algunas con resultados anecdóticos como simpatectomía lumbar¹ esteroides,^{2,7,11} antiagregantes, vasodilatadores, dextranos^{1,7} sin

beneficio alguno. Más recientemente se ha postulado el uso de procoagulantes o hemostáticos como la Vitamina K, el Ácido Tranexámico y los análogos de la prostaciclina;^{31,32} y por otro lado, se ha promovido el tratamiento con hipolipemiantes como las estatinas (lovastatina, simvastatina) las cuales provocan una disminución de la producción de colesterol (por inhibición de la enzima reductasa del Acetil CoA) con regresión de la aterosclerosis intravascular y modulan la proliferación de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos por bloqueo de la síntesis de ADN.¹¹⁻¹³ El uso de estos medicamentos es promovido a partir de la presentación de casos aislados por lo que se requieren estudios más extensos para confirmar la verdadera utilidad de estas sustancias.

El pronóstico de esta patología puede ser variable, dependiendo de la extensión del compromiso embólico. Con el compromiso visceral intraabdominal se han descrito tasas de mortalidad entre 64 y 81 %¹⁻⁷ y las tasas de morbilidad son igualmente desalentadoras por las complicaciones y secuelas que implica esta enfermedad. La falla renal, la hipertensión severa, gangrena, dolor extremo, diálisis, laparotomias y amputaciones sobreagregados a una enfermedad aterosclerótica subyacente limita en grado importante la posibilidad de tratar exitosamente a estos pacientes.

El embolismo por colesterol es una complicación no muy ampliamente reconocida de las terapias trombolíticas y anticoagulantes y de los procedimientos cardiovasculares invasivos; se reportan incidencias realmente bajas de 1,9 a 17,6%^{3,7,39} probablemente por no ser diagnosticada correctamente dada la variedad de sus manifestaciones clínicas y la poca especificidad de los hallazgos de laboratorio. Este fenómeno tiene una incidencia paradójicamente baja si tomamos en cuenta la gran frecuencia con que se realizan los procedimientos anteriormente descritos. Por otro lado, llama la atención que siendo una patología con manifestaciones cutáneas en un alto porcentaje sea raramente reportada en la literatura dermatológica. Por lo tanto, esta patología requiere tener el conocimiento adecuado del espectro clínico para poder diagnosticar precozmente dicha entidad, teniendo los dermatólogos un papel importante ya que estamos en capacidad de identificar las lesiones cutáneas típicas y además podemos proveer el diagnóstico definitivo mediante el estudio histopatológico de la piel afectada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Dahlberg P, F recentese D and Cogbill T: Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 1989; 105:737746.
- 2.- Chester D, Rudolph A and McGavran M: Livedo reticularis due to multiple cholesterol emboli. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 235-242.

- 3.- Cross S.: How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* 1991; 44: 859-861.
- 4.- Falanga V, Fine M and Kapoor W: The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1194-1198.
- 5.- Sipkens Y, Westendorp R, van Kemenade F et al. Vasculitis due to Cholesterol Embolism. *Am J Med* 1997; 102: 302-303.
- 6.- Rhodes J. Cholesterol crystal embolism: an important "new" diagnosis for the general physician. *Lancet* 1996; 347: 1641.
- 7.- Fine M, Kapoor W and Falanga V: Cholesterol crystal embolization: A review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987; 38: 769-84.
- 8.- Sklar J and Taira J: Cholesterol emboli syndrome. *Int J Dermat* 1993; 32: 607-609.
- 9.- Glascock R, Ritz E et al: Acute renal failure, hypertension and skin necrosis in a patient with streptokinase therapy. *Am J Nephrol* 1984; 4: 193-200.
- 10.- Saklayen M, Gupta S, Suryaprasad A et al: Incidente of atheroembolic renal failure after coronary angiography. A prospective study. *Angiology* 1997; 48: 609-613.
- 11.- Escudero X, Montuy V and Varela M. Ateroembolia sistémica múltiple. Un síndrome a tomar en cuenta en la era de la revascularización miocárdica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1997; 65: 428-434.
- 12.- Rosansky S, Deschamps E: Multiple cholesterol emboli syndrome after angiography. *Am J Med Sci* 1984; 288: 45-48.
- 13.- Gaines P, Cumberland D Kennedy A et al: Cholesterol embolism: a lethal complication of vascular catheterization. *Lancet* 1988; i:168-170.
- 14.- Freund NS: Cholesterol emboli syndrome following cardiac catheterization. *Postgrad Med J* 1990; 8 7: 55-60.
- 15.- Rivera E, Castro S Azon A and Masana L: Cholesterol embolism: A fatal complication after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1575.
- 16.- Pochmalick G, Feldmand L, Meunier P et al: Cholesterol embolization syndrome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 58-59.
- 17.- Schwartz M and McDonald C. Cholesterol embolization syndrome: Ocurrente after intravenous Streptokinase for acute myocardial infarction. *JAMA* 1987; 258: 1934-1935.
- 18.- Queen M, Biem J Moe G and Sugar L: Development of cholesterol embolization syndrome after intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:1042-1043.
- 19.- Shapiro L: Cholesterol embolization after treatment with tissue plasminogen activator. *N Engl J Med* 1989; 320: 1270.
- 20.- Ludmerer K and Kissane J: Cyanotic feet and renal failure in a 67 year old men. *Am J Med* 1983; 75: 509- 517.
- 21.- Moolenaar W, Lamers C: Cholesterol crystal embolization to the alimentary tract. *Gut* 1996; 38: 196-200.
- 22.- Vargas E, Ping L, Cure R y Moragas J. Embolización por cristales de colesterol. *Piel* 1992; 7:186-188.
- 23.- McGowen J and Greenberg A: Cholesterol atheroembolic renal disease. *Am J Nephrol* 1986; 6.: 135-139.
- 24.- Smith M, Ghon M and Henry A: The clinical spectrum of renal cholesterol embolization. *Am J Med* 1981; 71; 174-180.
- 25.- Bruno A, Jones W, Austin J et al: Vascular outcome in men with asymptomatic retinal cholesterol emboli. *Intern Med* 1995; 122:249-253.
- 26.- Gittinger J and Kershaw G: Retinal cholesterol emboli in the diagnosis of renal atheroembolism. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1265-1267.
- 27.- Quintart C, Treille S Lefebvre, P et al: Penile necrosis following cholesterol embolism. *Br J Urol* 1997; 80: 347-348.
- 28.- Slavin R, Gonzales J and Marín O: Atheromatous emboli to the lumbosacral spinal cord. *Stroke* 1975; 6: 411-416.
- 29.- Fisher D, Clogett G, Brigham R et al: Dilemmas in dealing with the blue toe syndrome: aortic versus peripheral source. *Am J Surg* 1984; 148:836-839.
- 30.- Lee B, Broncato R, Thoden W et al: Blue digit syndrome: Urgent indication for digital salvage. *Am J Surg* 1984; 147: 418-422.
- 31.- Radauceanu, A, Avignon A, Ribstein J et al: Use of a prostacyclin analogue in cholesterol crystal embolism. *Diabet Med* 1998; 15: 262-263.
- 32.- Kawakami Y, Hirose K Watanabe Y et al: Management of multiple cholesterol embolization syndrome. A case report. *Angiology* 1990; 41: 248-252.
- 33.- Cabili S, Hochman I and Goor Y: Reversal of gangrenous lesions in the blue toe syndrome with lovastatin. A case report. *Angiology* 1993; 44:821-825.
- 34.- Woolfson R and Lachmann H: Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 1998; 351; 1331-1332.
- 35.- Stehbens W: Atheroembolism of cholesterol crystal embolization. *Arch Intern Med* 1997; 157: 244.
- 36.- Becker K, Schwartz R and Rothenberg J: Leg ulceration and the cholesterol embolus. *J Med* 199 7; 28: 38 7-392.
- 37.- Cosio F, Zager R and Sharma H: Atheroembolic renal disease causes hypocomplementaemia. *Lancet* 1985;2: 118-121.
- 38.- Moolenaar W and Lamers C: Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1996; 156:653-657.
- 39.- Kang K, Botella R and White C: Subtle clues to the diagnosis of cholesterol embolism. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 380-384.
- 40.- Scully R, Mark E et al: Cholesterol Embolism. *N Engl Med* 1998; 339; 329-337.