

Ischémie aiguë distale chez un patient dialysé : la maladie des emboles de cholestérol

A patient under hemodialysis with acute distal ischaemia : cholesterol crystal embolism

F. Mignon, A. Chaick, P. Raynal, A. Vereerstraeten et M. Vanhaeverbeek

Service de Médecine Interne, C.H.U. Charleroi, Site André Vésale, Montigny-le-Tilleul

RESUME

Un homme de 61 ans est admis pour prise en charge de lésions ischémiques distales du pied droit avec nécrose du cinquième orteil. Les lésions sont apparues quelques jours avant l'hospitalisation. On lui connaît une pathologie athéromateuse sévère ainsi que des anévrismes artériels multiples de l'aorte abdominale et des membres inférieurs. Il présente également de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire et on lui a découvert une insuffisance rénale terminale, 18 mois avant son admission, dont l'étiologie reste incertaine. Il est hémodialysé depuis un mois. On suspecte une artériopathie oblitérante sévère mais le bilan montre une perméabilité artérielle distale, ce qui nous fait évoquer une pathologie embolique. L'exclusion d'une cardiopathie emboligène, la présence d'une hyperéosinophilie et la mention d'un livedo dans les notes d'une consultation antérieure nous amènent à proposer le diagnostic d'emboles de cholestérol qui sera confirmé par l'examen anatomopathologique de l'orteil nécrosé. Il s'agit d'une pathologie rare et sous-diagnostiquée en raison de sa présentation clinique très variable. Il est important de reconnaître cette affection afin de prévenir les fréquentes récurrences. La mortalité, en aigu, est d'environ 15 %, ce qui montre l'importance de la prise en charge "agressive" de ces patients.

Il n'existe pas de traitement spécifique ; il est d'abord supportif puis vise à contrôler l'évolution de la maladie cardiovasculaire sous-jacente et à éviter tant que possible la chirurgie vasculaire, les angiographies et traitements anticoagulants ou fibrinolytiques qui constituent des facteurs déclenchants potentiels retrouvés dans plus de 30 % des cas.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 532-5

ABSTRACT

A 61-year old man was admitted in our hospital for distal ischaemic lesions of the right foot with necrosis of the fifth toe. The lesions appeared a few days before admission.

He was known for severe atheromatous disease and multiple aortic and femoro-popliteous aneurysms. He presented also numerous cardiovascular risk factors and a terminal chronic kidney disease was found 18 months earlier.

The etiology of the kidney disease was not clear. The patient received hemodialysis since one month. We suspected a severe peripheral arterial disease but the investigations showed preserved distal arterial blood flow what made us think about a thromboembolic disease. We ruled out a potential embolic cardiopathy and, after finding eosinophilia and a previous consultation report of livedo, we suggested the diagnosis of cholesterol crystal embolisation. It was confirmed by the macroscopic examination of the necrotic toe. It's a rare and under-diagnosed pathology with a variable presentation.

Though, it's important to detect this affection early as possible to prevent the frequent recurrences. The acute mortality is about 15 %. There is no specific treatment, but an aggressive control of the atheromatous disease is important. We must also avoid the known potential triggering factors : vascular surgery, angiography and anticoagulant or thrombolytic medications.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 532-5

Key words : embolisation, atheromatous disease, cholesterol crystal, ischaemic lesions, eosinophilia

INTRODUCTION

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est fréquente dans la pathologie athéromateuse et se complique volontiers de nécroses distales. Néanmoins, la thrombose artérielle n'est pas la seule complication de l'athéromatose sévère. En effet, la fragmentation des plaques d'athérome peut également donner lieu à des accidents ischémiques distaux d'origine embolique. Ces incidents emboliques regroupent deux entités physiopathologiques, l'une consistant en l'embolisation d'un caillot le plus souvent unique formé en surface d'une plaque instable et allant boucher une artère de moyen ou large calibre, c'est la pathologie thromboembolique. L'autre, communément appelée "maladie des emboles de cholestérol", résulte de l'embolisation de multiples fragments cholestéroliques au départ d'une plaque effritée allant se loger au niveau d'artérioles distales. Cette entité est beaucoup plus rare que la première mais probablement sous-diagnostiquée en raison de sa diversité clinique et de la possible confusion avec d'autres pathologies plus fréquentes.

CAS CLINIQUE

Un homme de 61 ans est admis dans le Service de Médecine Interne pour prise en charge d'une nécrose du 5^{ème} orteil du pied droit et des lésions ischémiques associées des 3^{ème} et 4^{ème} orteils homolatéraux. Ces lésions sont apparues quelques jours avant l'hospitalisation sans notion de traumatisme. Parmi les antécédents pertinents du patient, on retrouve une pathologie polyanévrismale artérielle abdominale et des membres inférieurs, associée à une maladie athéromateuse sévère, un tabagisme toujours actif, une hypercholestérolémie, de l'hypertension artérielle et enfin une insuffisance rénale terminale découverte 18 mois auparavant et d'origine peu claire. Les diagnostics évoqués étaient une néphroangiosclérose ou une vasculite, une biopsie rénale n'ayant pas été réalisée. Le patient est hémodialysé depuis environ un mois. Il décrit également la survenue d'épisodes paroxystiques et spontanément résolutifs de cyanose et de claudication distale depuis environ deux ans. Une artériopathie oblitérante distale est suspectée chez ce patient dans un premier temps mais la palpation des artères périphériques, le pouls capillaire préservé et enfin le Doppler artériel montrant des flux distaux normaux ont fait reconsidérer le diagnostic et envisager une pathologie embolique. Il n'y a pas d'histoire d'arythmie ou de pathologie cardiaque et notamment valvulaire ; par contre, le patient présente une athéromatose diffuse sévère et l'échographie artérielle confirme les anévrismes sus- et sous-rénaux de l'aorte abdominale ainsi que des axes fémoro-poplités bilatéralement. On retrouve également un rapport antérieur de consultation décrivant la présence de livedo au niveau des membres inférieurs. Pour rappel, il s'agit d'un rash réticulaire "en carte géographique" rouge-bleu selon le degré d'altération de la microcirculation locale. La consultation était, à l'époque, justifiée par une claudication distale du pied droit sans

lésion nécrotique. Les deux diagnostics différentiels les plus probables à ce moment sont la périartérite noueuse et la maladie des emboles de cholestérol, deux pathologies rarissimes. La biologie montre une hyperéosinophilie (890/ μ l) et un syndrome inflammatoire modéré (CRP : 2,5 mg/dl). On ne retrouve ni facteur anti-nucléaire (FAN) ni anticorps dirigé contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Le complément est diminué (C3 à 35 mg/dl). Ces différents éléments biologiques sont plus en faveur de la deuxième hypothèse. Les hémocultures "à blanc" reviennent négatives. L'échocardiographie ne montre pas de cardiopathie emboligène. Le fond d'œil révèle une rétinopathie hypertensive légère mais pas de lésion embolique. L'orteil nécrosé sera réséqué ; l'examen anatomopathologique confirme le diagnostic d'emboles cholestéroliques avec obstructions artériolaires distales. Les lésions des deux autres orteils resteront stables et non nécrotiques. Les suites opératoires sont favorables. Le traitement antihypertenseur est poursuivi ainsi qu'une statine et du clopidogrel.

DISCUSSION

La maladie des emboles de cholestérol est rare ; son incidence est estimée de 0,5 à 3 % au sein des populations à risque, c'est-à-dire chez les patients athéromateux ou présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire non contrôlés¹⁻⁵. Parmi les sujets identifiés, on retrouve 61 % d'hypertendus, 44 % ont une athéromatose connue et 25 % ont un anévrisme de l'aorte abdominale⁴. C'est justement l'aorte abdominale qui est le site responsable le plus fréquemment identifié (55 % des cas)³. Le diagnostic est à évoquer particulièrement chez ce type de patient ayant subi récemment un cathétérisme endovasculaire^{3,6}, une chirurgie vasculaire^{3,7}, une anticoagulation^{8,9} ou une thrombolyse¹⁰. Cependant, un facteur déclenchant incriminable n'est retrouvé que dans 45 % des cas^{3,6,11}. Il s'agit d'une pathologie systémique dont la présentation clinique est très variable et dépend de l'importance et de la localisation du réseau artériolaire embolisé. Les manifestations cutanées (34 %) consistent en livedo, "blue toe syndrome"⁴ et nécroses distales avec nécessité d'amputation dans 10 % des cas. La triade caractéristique comprend une douleur distale associée à des signes ischémiques plus ou moins importants, un livedo et une préservation des pouls périphériques^{4,12}. L'atteinte rénale (50 %) donne une insuffisance rénale soit progressive (semaines à mois) soit aiguë (jours) avec besoin d'hémodialyse dans 10 % des cas^{4,6,7}. Cette atteinte rénale est probablement sous-diagnostiquée en raison de l'incrimination d'autres étiologies possibles et plus fréquentes comme la néphropathie aux produits de contraste et la nécrose tubulaire aiguë¹³. Les ischémies mésentériques sont une autre présentation (20 %)^{4,14}. Le diagnostic se base sur une haute probabilité clinique et l'élimination des principaux diagnostics différentiels qui sont les vasculites et en particulier la périartérite noueuse, l'artériopathie oblitérante sévère, la maladie thromboembolique en cas d'emboles paradoxaux, les

cardiopathies emboligènes, les états d'hypercoagulabilité, la thrombocytose, les cryoglobulinémies et enfin la thromboangéite oblitérante (Buerger)¹⁵. Les particularités essentielles par rapport à ces affections sont : la perméabilité de la vascularisation périphérique, l'absence d'ANCA ou de complexes immuns circulants, l'absence de thrombophilie, la survenue assez tardive (~ 65 ans)^{4,6} et la préservation des vascularisations coronaire et cérébrale. Au niveau biologique, on trouve de façon inconstante des manifestations non spécifiques telles que hyperéosinophilie^{16,17}, syndrome inflammatoire modéré ou diminution du complément¹⁷. Ces perturbations sanguines semblent être le résultat d'une activation immunologique à la surface de la plaque ulcérée révélant son contenu lipidique. Elles sont transitoires et disparaissent lorsque la pathologie se stabilise. L'éosinophilie, recherchée dans les premiers jours suivant les manifestations cliniques, serait présente dans plus de 80 % des cas¹⁵⁻¹⁷. Une éosinophilurie, recherchée précocement, est également un élément en faveur d'une atteinte rénale embolique et serait retrouvée dans plus de 50 % des cas¹⁸. Le diagnostic de certitude repose sur une biopsie tissulaire d'un organe suspect montrant des " fantômes " d'emboles de cholestérol (les cristaux étant dissous pendant la fixation tissulaire) avec oblitération des artérioles distales^{4,5} (Figure). Le fond d'œil peut montrer des plaques caractéristiques dites d'Hollenhorst⁴ correspondant à des dépôts cholestéroliques dans les artérioles rétiniennes en cas de plaques ulcérées au niveau de l'aorte ascendante. Les biopsies cutanées ou musculaires sont une alternative en cas de forte suspicion clinique. Le traitement vise essentiellement à prévenir les récurrences et associe une statine, un antiagrégant plaquettaire et un contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaire^{2,6}. Les statines ont montré leur efficacité dans la prévention des accidents emboliques au départ de plaques connues dans de multiples études atteignant un NNT de 6 à 5 années de suivi dans une étude rétrospective de plus de 500 patients¹⁹. Il faut également proscrire les angiographies ou interventions vasculaires et probablement les traitements anticoagulants. A ce propos, notre patient, à haut risque de récurrence

embolique, devrait, à l'avenir, bénéficier d'hémodialyses de courte durée (3-4 h) sans traitement anticoagulant. Néanmoins, pour les affections nécessitant impérativement une anticoagulation (embolie pulmonaire, fibrillation auriculaire, etc.), elle peut être instaurée si non incriminable comme facteur déclenchant d'un événement embolique sévère antérieur. La chirurgie vasculaire n'est à envisager que chez les patients en état de la subir et chez qui on suspecte, par différents moyens diagnostiques (échographie transœsophagienne, CT scanner ou résonance magnétique), une seule plaque athéromateuse significative ou instable et probablement responsable de la pathologie embolique²⁰. Rappelons, par ailleurs, qu'il s'agit d'une affection systémique et donc illusoirement contrôlée par la seule résection d'une lésion critique et qu'il faut impérativement associer un contrôle " agressif " des facteurs de risque cardiovasculaire à toute prise en charge chirurgicale. Un traitement endovasculaire, par *stenting* de lésions jugées critiques et responsables de l'incident embolique, a également été réalisé avec des résultats mitigés dus essentiellement à des récurrences d'emboles au départ d'autres plaques. On ne dispose, actuellement, que de petites études avec un recul maximum de 18 mois et il n'y a donc aucune recommandation définitive à ce sujet^{21,22}. En phase aiguë, de bons résultats ont été obtenus sous corticothérapie (40 mg/j à doses dégressives pendant 1 mois) avec disparition des lésions cutanées et récupération quasi complète de la fonction rénale²³. On ne dispose, hélas, pas encore de larges études à ce sujet. Le pronostic est sombre et lié à la pathologie athéromateuse sévère sous-jacente. En aigu, la mortalité est estimée à 15 % que la prise en charge soit strictement médicale ou également chirurgicale^{1,4}. La plupart de ces décès sont dus à une défaillance multiorganique et aux complications infectieuses. A moyen terme, les survies sont de 80 % à 1 an et 65 % à 5 ans^{1,4}. Les récurrences ischémiques sont fréquentes (3-5 % à 1 an, 20 % à 3 ans)⁴. On ne dispose pas, actuellement, d'étude démontrant la moindre survenue de récurrences à long terme en cas de prise en charge chirurgicale.

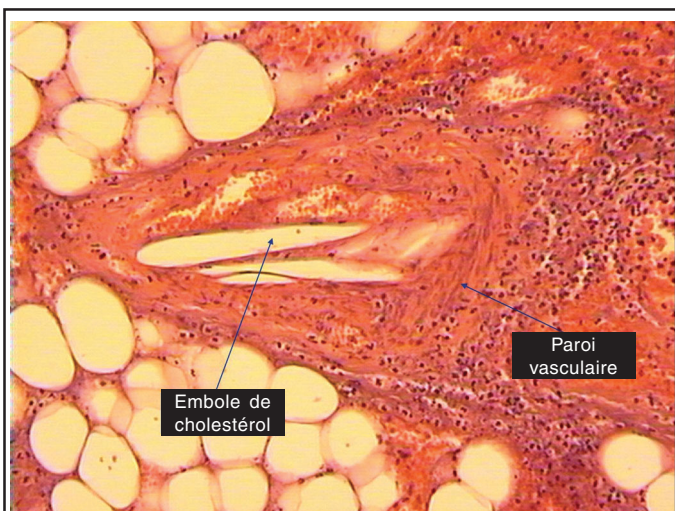


Figure : Biopsie tissulaire d'un organe suspect montrant des «fantômes» d'emboles de cholestérol.

CONCLUSION

Concernant le cas présenté, la suspicion de pathologie embolique sur cristaux de cholestérol s'est basée sur l'existence d'une pathologie polyanévrismale et athéromateuse sévère avec perméabilité des troncs artériels distaux associées à des signes cliniques (ischémie distale, IRC d'origine incertaine) et biologiques (hyperéosinophilie) compatibles. L'initiation d'un traitement anticoagulant (hémodialyse) environ un mois avant l'incident ischémique sévère du pied droit pourrait être évoquée comme facteur précipitant ou aggravant d'une pathologie subaiguë et évolutive. La maladie des emboles de cholestérol doit être évoquée chez un patient présentant une claudication intermittente progressive ou des lésions cutanées ischémiques distales avec pouls périphériques conservés, un livedo et/ou une insuffisance rénale

rapidement progressive d'étiologie imprécise, dans un contexte de traitement vasculaire " agressif " (coronarographie, artériographie, chirurgie vasculaire, thrombolyse) ou d'un traitement anticoagulant d'instauration récente (jusqu'à un mois ou plus). Il n'existe pas de traitement spécifique et le pronostic est celui de la pathologie athéromateuse sous-jacente et donc dépendant de sa stabilité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M *et al.*, for the 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
2. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM *et al.*, for the NYU Atheroma Group : Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002 ; 90 : 1320
3. Sharma PV, Babu SC, Shah PM, Nassoura ZE : Changing patterns of atheroembolism. *Cardiovasc Surg* 1996 ; 4 : 573
4. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V : Cholesterol crystal embolization : a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987 ; 38 : 769
5. Cross SS : How common is cholesterol embolism ? *J Clin Pathol* 1991 ; 44 : 859
6. Rümeyza K, Reha E, Semra B *et al.* : Clinical outcomes of renal cholesterol crystal embolization. *J Nephrol* 1999 ; 12 : 266-9
7. Doty JR, Wilentz RE, Salazar JD *et al.* : Atheroembolism in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : 1221
8. Nevelsteen A, Kutten M, Lacroix H, Suy R : Oral anticoagulant therapy : a precipitating factor in the pathogenesis of cholesterol embolization ? *Acta Chir Belg* 1992 ; 92 : 33
9. Hyman BT, Landas SK, Ashman RF *et al.* : Warfarin related purple toe syndrome and cholesterol microembolization. *Am J Med* 1987 ; 82 : 1233
10. Queen M, Biem HJ, Moe GW, Sugar L : Development of cholesterol embolization syndrome after intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 1042
11. Baumann DS, McGraw D, Rubin BG *et al.* : An institutional experience with arterial atheroembolism. *Ann Vasc Surg* 1994 ; 8 : 258
12. Pennington M, Yeager J, Skelton H, Smith KJ : Cholesterol embolization syndrome : cutaneous histopathological features and the variable onset of symptoms in patients with different risk factors. *Brit J Dermatol* 2002 ; 146 : 511-7
13. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S : Nephrotoxic risks of renal angiography : contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism : A critical review. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 713
14. Ben-Horin S, Bardan E, Barshack I *et al.* : Cholesterol crystal embolization to the digestive system : characterization of a common, yet overlooked presentation of atheroembolism. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 1471
15. King AJ, Carlson JA : Renal failure and a painful toe in a 70-year-old man after an acute myocardial infarct. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 948-55
16. Kasinath BS, Lewis EJ : Eosinophilia as a clue to the diagnosis of atheroembolic renal disease. *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 1384
17. Cosio FG, Zager RA, Sharma HM : Atheroembolic renal disease causes hypocomplementaemia. *Lancet* 1985 ; 20 : 118-21
18. Wilson DM, Salazer TL, Farkouh ME : Eosinophiluria in atheroembolic renal disease. *Am J Med* 1991 ; 91 : 186
19. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM *et al.* : Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002 ; 90 : 1320-5
20. Keen RR, McCarthy WJ, Shireman PK *et al.* : Surgical management of atheroembolization. *J Vasc Surg* 1995 ; 21 : 773
21. Renshaw A, McCowen T, Waltke EA *et al.* : Angioplasty with stenting is effective in treating blue toe syndrom. *Vasc Endovasc Surg* 2002 ; 36 : 155-9
22. Matchett WJ, McFarland DR, Eidt JF, Moursi MM : Blue toe syndrom : treatment with intra-arterial stents and review of therapies. *J Vasc Interv Radiol* 2000 ; 11 : 585-92
23. Stabellini N, Cerretani D, Russo G, Rizzioli E, Gilli P : Renal atheroembolic disease : evaluation of the efficacy of corticosteroid therapy. *G Ital Nephrol* 2002 ; 19 : 18-21

Correspondance et tirés à part :

F. MIGNON
C.H.U. Charleroi, Site André Vésale
Service de Médecine Interne
Route de Gozée 706
6110 Montigny-le-Tilleul
E-mail : f.mignon@ulb.ac.be

Travail reçu le 8 janvier 2007 ; accepté dans sa version définitive le 4 mai 2007.