



# Nefritis intersticial inmunoalérgica vs ateroembolismo de colesterol. Características diferenciales

B. Espejo, J. C. Herrero, A. Torres, A. Martínez, E. Gutiérrez, E. Morales, E. González, B. Bueno, M. O. Valentín y M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

## RESUMEN

El diagnóstico diferencial entre la nefritis intersticial inmunoalérgica (NIIA) y la enfermedad por ateroembolismo de colesterol (AE) puede ser muy difícil por presentarse a menudo ambas entidades como fracasos renales agudos con eosinofilia llamativa y lesiones cutáneas. Realizamos un estudio comparativo retrospectivo de las series de NIIA y de AE registradas en nuestro Hospital, en el período comprendido entre 1980 y diciembre del 2000. En total, se estudiaron 42 pacientes diagnosticados de NIIA y 16 pacientes diagnosticados de AE. Se analizaron los parámetros epidemiológicos, clínicos, analíticos y de evolución renal, así como la morbi-mortalidad. Se encontraron diferencias significativas en las prevalencias de sexo masculino (100% frente a 57%,  $p < 0,01$ ), antecedentes de HTA (100% vs 55%,  $p < 0,01$ ), insuficiencia renal crónica (IRC) previa (56% vs 17%,  $p < 0,01$ ), cardiopatía isquémica 56% vs 14%,  $p < 0,001$ ), isquemia de miembros inferiores, manipulación endovascular 87% vs 7%,  $p < 0,001$ ) y tratamiento anticoagulante (25% vs 5%,  $p < 0,01$ ), en los casos de AE y NIIA respectivamente. El antecedente de exposición a fármacos nuevos o infección fue significativamente mayor en la NIIA (100% frente a 40%,  $p < 0,001$ , y 45% vs 12%,  $p < 0,01$ , respectivamente). De los datos clínicos, destaca en el AE la aparición con mayor frecuencia de lesiones cutáneas en forma de livedo reticularis o infartos digitales (63% vs 31%,  $p < 0,05$ ), y el empeoramiento de la HTA (100% vs 24%,  $p < 0,001$ ), frente a la aparición de fiebre (41% vs 19%,  $p < 0,05$ ) o un rash cutáneo en la NIIA. En los datos de laboratorio, se objetiva proteinuria  $> 1$  g/día en un porcentaje mayor de casos de AE (44% vs 26%,  $p < 0,05$ ), sin observarse diferencias en la presencia de eosinofilia (88% en la AE vs 64% en la NIIA pNS), microhematuria o leucocituria. Desde el punto de vista del pronóstico renal y la morbi-mortalidad asociada, se observa una evolución casi constante hacia la IRC terminal en el AE, así como una mortalidad elevada (69% vs 5%,  $p < 0,001$ ), que contrasta con la mejor evolución de los casos

Recibido: 24-V-2002.

En versión definitiva: 24-X-2002.

Aceptado: 28-X-2002.

**Correspondencia:** Dr. Manuel Praga Terente

Servicio de Nefrología  
Hospital 12 de Octubre  
Avda. de Córdoba, s/n.  
28041 Madrid

con NIIA.

*En conclusión, la presencia de determinados datos clínicos y analíticos, en conjunto, nos permiten una orientación inicial para el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.*

Palabras clave: ***Nefritis intersticial inmunoalérgica. Ateroembolismo de colesterol.***

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS FEATURES BETWEEN ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS AND ATHEROEMBOLIC RENAL DISEASE

### SUMMARY

*The commonest clinical presentation of both immunoallergic interstitial nephritis (IIN) and atheroembolic renal disease (ATD) is an acute renal failure accompanied by skin lesions and eosinophilia. As a consequence, differential diagnosis between both entities is often very difficult. We have performed a comparative retrospective study of those patients diagnosed as having IIN or ATD in our Hospital in the period 1980-2000. A total of 42 patients have been diagnosed of IIN and 16 of ATD. Demographic data, as well as clinical and laboratory parameters and outcomes of every studied patient were analysed. We found a significantly higher prevalence of male sex (100% vs 57%,  $p < 0.01$ ), previous history of hypertension (100% vs 55%,  $p < 0.01$ ), chronic renal insufficiency (56% vs 17%,  $p < 0.01$ ), ischemic heart disease (56% vs 14%,  $p < 0.001$ ), peripheral ischemic disease, endovascular procedures (87% vs 7%,  $p < 0.001$ ) and anticoagulant treatments (25% vs 5%,  $p < 0.001$ ) among patients with ATD as compared with IIN, respectively. On the contrary, previous infections (45% vs 12%,  $p < 0.01$ ) and exposure to new drugs (100% vs 40%,  $p < 0.001$ ) were significantly more frequent among IIN patients in compare with ATD. ATD patients showed skin lesions consisting of livedo reticularis and digital infarcts (63% vs 31%,  $p < 0.05$ ) accompanied by blood pressure increase (100% vs 24%,  $p < 0.001$ ), whereas IIN patients showed fever (41% vs 19%,  $p < 0.05$ ) and cutaneous rash as significant clinical manifestations, respectively. The number of ATD patients with proteinuria  $> 1$  g/24 h was significantly higher, but no differences between both groups in the prevalence of urinary sediment abnormalities were observed. The prevalence of absolute eosinophilia was high in both groups (88% among ATD patients, 64% among IIN patients; pNS). Prognosis of both entities was clearly different: Almost all patients with ATD died (69%) or evolved to end-stage renal failure, whereas most patients with IIN showed a recovery of renal function after withdrawal of responsible drugs and steroid treatment. In summary, the analysis of clinical and laboratory data allows an initial differential diagnosis in patients suspected as having IIN or ATD.*

Key words: ***Acute interstitial nephritis. Atheroembolic renal disease.***

### INTRODUCCIÓN

El ateroembolismo de colesterol (AE) es una enfermedad multisistémica secundaria a la obstrucción de arterias de pequeño tamaño por cristales de colesterol como resultado de su desprendimiento de forma espontánea, tras una manipulación endovascular o exposición a un tratamiento anticoagulante. Desde su primera descripción por Forty y cols. en 1945<sup>1</sup> han aparecido varias series en la literatura

donde se analizan los factores desencadenantes, características clínicas y evolución a largo plazo de esta entidad<sup>2-4</sup>.

Una de las peculiaridades del ateroembolismo por cristales de colesterol que ha despertado gran interés, es su gran parecido en la forma de presentación clínica con otros procesos de etiopatogenia diferente<sup>5</sup>. Richards y cols.<sup>6</sup>, y posteriormente otros autores describen su similitud en las manifestaciones clínicas con las vasculitis sistémicas, en concreto con

la poliarteritis nodosa<sup>7-10</sup>. Rudnick y cols., revisan las características diferenciales del ateroembolismo de colesterol y de la nefrotoxicidad por contraste, como posibles causas de fracaso renal agudo tras la realización de una arteriografía<sup>11</sup>.

En nuestra experiencia, una de las entidades con las que frecuentemente se plantea el diagnóstico diferencial es la nefritis intersticial inmunoalérgica (NIIA)<sup>12,13</sup>. Ambos procesos comparten una presentación clínica similar: fracaso renal agudo, llamativa eosinofilia y lesiones cutáneas. Esto conlleva una dificultad en el diagnóstico y un retraso en el inicio de las medidas terapéuticas, de gran importancia desde el punto de vista del pronóstico renal y vital.

Atendiendo a lo anterior, hemos llevado a cabo el siguiente estudio con el objeto de analizar los rasgos diferenciales epidemiológicos, clínicos y analíticos, así como la evolución clínica y de la función renal de los pacientes diagnosticados de AE y NIIA, tratando de obtener datos diferenciadores entre ambas entidades.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio comparativo retrospectivo de los pacientes diagnosticados de NIIA y AE en nuestro Servicio de Nefrología, en el período comprendido entre 1980 y diciembre de 2000. En total se estudiaron 58 pacientes, 42 diagnosticados de NIIA y 16 pacientes de AE. Los criterios diagnósticos para AE implicaban una evidencia histopatológica con el hallazgo de cristales de colesterol en biopsia renal o cutánea, o en el fondo de ojo. El diagnóstico de NIIA se realizó con biopsia renal o por una alta sospecha clínica (relación temporal con la introducción de fármacos nuevos y respuesta favorable a su retirada y la administración de esteroides).

En cada paciente se analizaron antecedentes epidemiológicos, características clínicas y analíticas en el momento de la presentación del cuadro, evolución de la función renal y supervivencia al final del seguimiento.

Entre los antecedentes personales, las variables estudiadas fueron: sexo, edad, presencia de IRC (definida como un valor de creatinina > 1,5 mg/dl), antecedentes de diabetes mellitus, HTA (cifras de tensión arterial > 140/90), vasculopatía periférica o antecedentes de cardiopatía isquémica.

Dentro de los factores etiológicos se analizaron: antecedente reciente de infección, exposición a fármacos nuevos o tratamiento anticoagulante y de manipulación endovascular (arteriografía, coronariografía o cirugía cardiovascular) en los meses anteriores.

Se recogió el tiempo, expresado en días, desde la exposición al factor causal hasta el inicio del cuadro.

Para evaluar las manifestaciones clínicas se revisaron los siguientes datos: la aparición en el curso clínico de lesiones cutáneas (rash, livedo reticularis o infartos digitales); fiebre; HTA acelerada (definida como el incremento de > 10 mmHg de la tensión arterial respecto a la basal) o de novo; la presencia de un fracaso renal oligoanúrico (diuresis < 100 ml/día). Los datos analíticos analizados fueron: valor de la creatinina sérica inicial (expresado en mg/dl); existencia de un sedimento con leucocituria y microhematuria; proteinuria > 1 g/día; eosinofilia (valor de eosinófilos absolutos > 500/mm<sup>3</sup>); eosinofilia; hipocomplementemia (descenso de las fracciones C3 o C4). La situación de la función renal al final del seguimiento fue analizada con los siguientes parámetros: recuperación de la función renal (creatinina sérica final < 1,5 mg/dl); insuficiencia renal crónica (creatinina > 1,5 mg/dl) sin precisar hemodiálisis (HD); situación de HD periódica. El número de fallecimientos a lo largo del seguimiento es reflejado en otra variable.

La información de cada paciente fue analizada según el sistema informático SPSS 8.0, siendo expresado los valores como porcentajes o como medias y desviación estándar. La comparación de las variables cuantitativas se realizó con el test de la t de Student para muestras no pareadas, y las variables cualitativas con el test de la Chi cuadrado.

## RESULTADOS

El diagnóstico de AE se realizó con biopsia renal en 10 casos, biopsia cutánea en 1 y fondo de ojo en los 5 restantes. De los 42 pacientes con NIIA, 21 (50%) fueron diagnosticados con biopsia renal.

La edad media de los pacientes con AE y NIIA fue de 65 ± 6 y 54 ± 19 años, respectivamente, sin existir diferencias estadísticamente significativas (pNS). Respecto al sexo, existía una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,001) entre ambas entidades: todos los pacientes con AE eran varones, vs 57% de los casos en las NIIA. Entre los antecedentes clínicos (fig. 1) observamos una prevalencia significativamente mayor en los casos de AE de HTA (100% vs 55% en la NIIA, p < 0,001), IRC previa (56% vs 17%, p < 0,01), vasculopatía periférica (69% vs 10%, p < 0,001), cardiopatía isquémica (56% vs 14%, p < 0,001), manipulación endovascular (87% vs 7%, p < 0,001) e inicio de tratamiento anticoagulante (25% vs 5%, p < 0,01). Por el contrario, el porcentaje de pacientes con el antecedente

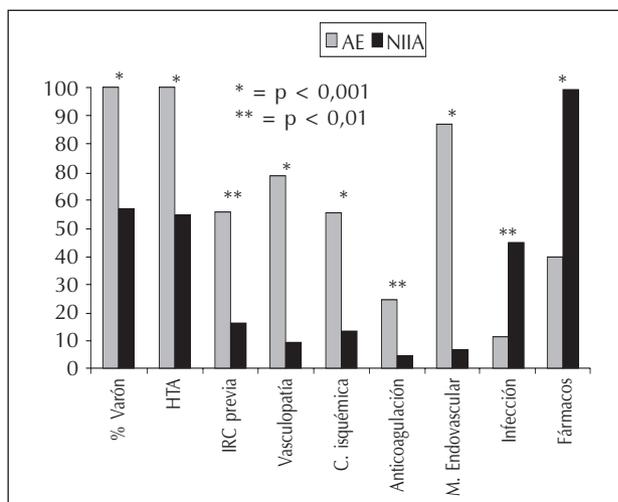


Fig. 1.—Antecedentes de los enfermos con AE y NIIA.

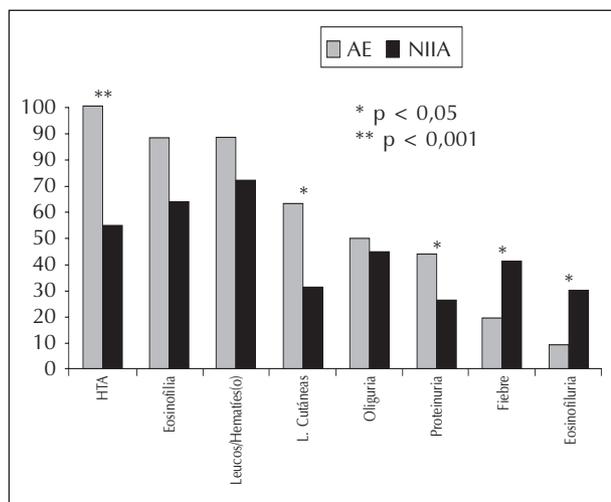


Fig. 2.—Presentación clínica y datos de laboratorio.

te de introducción reciente de un fármaco nuevo fue significativamente mayor en la NIIA que en los casos de AE (100% vs 40%,  $p < 0,001$ ) así como el dato de un proceso infeccioso previo a la aparición de la insuficiencia renal (45% vs 12%,  $p < 0,01$ ). Entre los fármacos responsables, los antibióticos (57%), sobre todo, los betalactámicos aparecieron con mayor frecuencia, seguidos de los antiinflamatorios no esteroideos (19%), analgésicos tipo AAS o paracetamol (9,2%) y finalmente, fármacos variados (diuréticos, alopurinol, etc.). El porcentaje de pacientes diabéticos fue similar en ambos grupos (13% en las AE, 7% en las NIIA). El tiempo desde la exposición al potencial factor causal hasta el desarrollo del fracaso renal agudo, fue de  $49 \pm 61$  días en el AE y de  $11 \pm 15$  días en la NIIA ( $p < 0,05$ ).

Como forma de presentación (fig. 2), 63% de los pacientes con AE y 31% de las NIIA presentaron lesiones cutáneas ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, las características de dichas manifestaciones cutáneas fue claramente distinta: livedo reticularis o infartos digitales en las AE y rash cutáneo en las NIIA. La fiebre fue significativamente más frecuente entre las NIIA (41% vs 19%,  $p < 0,05$ ), mientras que un empeoramiento de la HTA o la aparición de HTA de novo se evidenció en el 100% de los AE vs 24% en las NIIA ( $p < 0,001$ ). El deterioro de la función renal se acompañó de oligoanuria en el 50% y en el 45% de los AE y NIIA, respectivamente, sin una diferencia significativa; requirieron hemodiálisis aguda 4 de los pacientes con AE (25%), frente a 12 de los casos de NIIA (29%).

Respecto a los datos de laboratorio (fig. 2), las anomalías del sedimento urinario (leucocituria y/o microhematuria) fueron muy frecuentes en ambas enti-

dades (88% en AE, 72% en NIIA), pero sin diferencias significativas. Asimismo, la mayoría de los pacientes en ambos grupos mostraron eosinofilia absoluta (88% en AE, 64% en NIIA,  $pNS$ ). De los 11 pacientes con AE en los que se habían realizado determinaciones de eosinófilos en orina, se demostró su presencia en un único caso (9%). En 11 de los 37 pacientes con NIIA donde se determinaron eosinófilos en orina, los resultados fueron positivos (30%). El porcentaje de pacientes con proteinuria  $> 1$  g/24 h fue significativamente mayor en las AE (44% vs 26%,  $p < 0,05$ ). Respecto a la presencia de hipocomplementemia durante el cuadro clínico, en 8 pacientes con AE y en 30 con NIIA se había determinado el valor del complemento, y sólo se objetivó hipocomplementemia en 2 de los casos con AE.

Como pauta general de tratamiento, ante el diagnóstico de NIIA por sospecha clínica o por biopsia renal, se procedía a la retirada del agente causal, con la introducción de tratamiento esteroideo en los casos sin mejoría inicial o acompañados de un fracaso renal severo. En los casos de AE, el tratamiento iba enfocado hacia las complicaciones asociadas, y a la retirada del tratamiento anticoagulante. Se objetivó una recuperación de la función renal (valor de creatinina  $< 1,5$  mg/dl al final del seguimiento), en el 54% de los pacientes con NIIA, mientras que en los casos con AE ninguno recuperó la función renal hasta su situación basal. Solamente en 2 casos de AE se observó una recuperación espontánea parcial de la función renal. En la evolución final, con un tiempo medio de seguimiento de  $30 \pm 33$  meses, (fig. 3) 15% de los pacientes con AE presentaban IRC sin necesidad de diálisis, 16% se encontraban

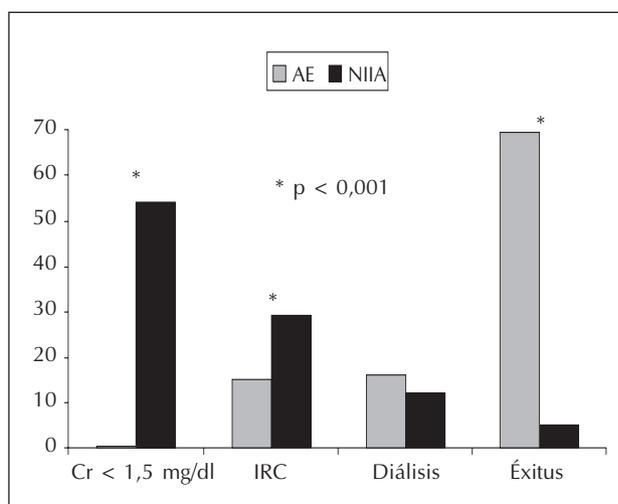


Fig. 3.—Evolución de la función renal y mortalidad.

en diálisis crónica, y 69% habían fallecido. Frente a ello, a los  $22 \pm 44$  meses, 29% de los pacientes con NIIA presentaban IRC sin necesidad de diálisis, precisando HD un 12%. Sólo se encontró un 5% de fallecimientos entre los pacientes con NIIA. Las causas más frecuentes de éxito en la AE fueron las situaciones de fracaso multiorgánico y complicaciones cardiovasculares.

## DISCUSIÓN

La enfermedad por ateroembolismo de colesterol y la nefritis intersticial inmunoalérgica son dos entidades con una etiopatogenia diferente, que comparten una serie de características comunes, como son su creciente aparición en la práctica clínica, bien de forma aislada, o complicando otros procesos renales<sup>14,15</sup>, y la forma de presentación. Ambas cursan muy frecuentemente con un fracaso renal agudo, lesiones cutáneas y eosinofilia<sup>16</sup>.

Nuestros datos muestran que en la diferenciación inicial tienen gran importancia determinados datos epidemiológicos y clínicos. El sexo masculino, la existencia de un perfil de afectación vascular (isquemia crónica de miembros inferiores o cardiopatía isquémica), la HTA e IRC previa, así como el antecedente de manipulación endovascular o de inicio de tratamiento anticoagulante orientan hacia AE. Por el contrario, el antecedente de introducción de fármacos nuevos, o de infección reciente hace más probable la posibilidad de NIIA. Sin embargo, el diagnóstico diferencial es complejo en los casos en los que no existe un claro antecedente, se combinan va-

rios factores o aparece un único factor potencialmente implicado en el desarrollo de uno u otro proceso<sup>17-20</sup>, en cuyo caso, determinados datos clínicos y analíticos pueden ser de utilidad en el diagnóstico etiológico, como queda reflejado en los resultados de nuestro estudio.

En primer lugar, el tiempo transcurrido desde la exposición a un posible factor etiológico hasta el desarrollo del fracaso renal agudo es de gran valor a la hora de establecer una sospecha diagnóstica inicial, dado que habitualmente es superior en el AE ( $49 \pm 61$  días) frente a NIIA ( $11 \pm 15$  días). Entre las manifestaciones clínicas existen determinadas características que apuntan hacia una u otra patología. Las lesiones cutáneas en forma de livedo reticularis e infartos digitales se observan con mayor frecuencia en la presentación y en el curso clínico del AE<sup>4,11,21</sup>, así como el empeoramiento de la HTA de base o la aparición de HTA de novo. En la NIIA la afectación cutánea es menos frecuente que en la AE según nuestra experiencia, pero además sus características clínicas son claramente distintas, en forma de rash medicamentoso. La presencia de fiebre también apoya la posibilidad de NIIA.

Entre los resultados analíticos, la aparición en un mayor porcentaje de pacientes con AE de proteinuria mayor de 1 g/día, nos puede ayudar como rasgo diferenciador. La asociación de proteinuria en rango nefrótico y ateroembolismo de colesterol, ya ha sido descrita previamente en la literatura<sup>22</sup>. En nuestro estudio no encontramos diferencias entre ambas series en lo que respecta a la presencia de eosinofilia, microhematuria y leucocituria. Sí se observó una mayor prevalencia de eosinofilia entre los pacientes diagnosticados de NIIA<sup>23</sup>, en contraste con la presencia de hipocomplementemia objetivada únicamente en el ateroembolismo de colesterol. Aunque este hecho ha sido descrito en la literatura<sup>24</sup>, sólo dispusimos de su determinación en un muy reducido número de pacientes, por lo cual es muy difícil tomarlo como dato diferenciador entre ambas patologías.

Desde el punto de vista terapéutico, hasta el momento no existe un tratamiento eficaz en la enfermedad ateroembólica, lo que contrasta con la buena respuesta a la retirada del fármaco o al tratamiento esteroideo de los casos de NIIA. En la literatura se describen diversos ensayos terapéuticos en la enfermedad ateroembólica, como son el uso de esteroides, hipolipemiantes (inhibidores de la hidroximetil coenzima A reductasa), prostaciclina, pentoxifilina y el cese del tratamiento anticoagulante, con escasos resultados<sup>25-27</sup>. En nuestra serie, de los pacientes con AE que recibieron tratamiento esteroideo ante la sospecha inicial de NIIA, ninguno experimentó una mejoría clínica significativa.

Nuestros resultados en el AE, en lo que respecta a la evolución de la función renal, son similares a los registrados en otras series, con una progresión prácticamente constante hacia la insuficiencia renal terminal. Existen casos aislados de recuperación parcial de la función renal, en probable relación con la corrección de factores funcionales sobreañadidos<sup>28</sup>. Lo que contrasta con el buen pronóstico renal de la NIIA, si se realiza un diagnóstico temprano con la retirada del fármaco implicado o inicio de tratamiento esteroideo. Desde el punto de vista de la morbi-mortalidad asociada, existen claras diferencias entre ambas entidades; con un índice de supervivencia en el AE inferior al objetivado en la NIIA durante el tiempo de seguimiento.

En resumen, de los resultados de nuestro estudio concluimos que la presencia de determinados datos clínicos y analíticos, en conjunto, nos permiten una orientación diagnóstica inicial. A ser posible, es necesaria una confirmación histológica con biopsia cutánea, biopsia renal o el hallazgo de cristales de colesterol en el fondo de ojo. Sin embargo, la biopsia renal está contraindicada en no pocos casos por las características de muchos de estos pacientes (edad avanzada, comorbilidad importante) y de la biopsia cutánea o el examen de fondo de ojo tienen una rentabilidad limitada en la AE. Por todo ello, el establecimiento de un diagnóstico de sospecha con los datos clínicos y analíticos que hemos detallado resulta de gran importancia para el manejo práctico de estos pacientes y para la toma de decisiones terapéuticas. La evolución es buena en la nefritis intersticial inmunoalérgica tras la retirada precoz del fármaco, o el inicio de tratamiento con esteroides, en contraste con la elevada morbi-mortalidad y la evolución casi constante a la IRC del ateroembolismo de colesterol.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Flory CM: Arterial occlusion produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 21: 549-565, 1945.
2. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V: Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 38: 768-784, 1987.
3. Thadani R, Camargo C Jr, Xavier R, Fang L, Bazari H: Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proved cases. *Medicine (Baltimore)* 74: 350-358, 1995.
4. Fuente MJ, Bielsa I, Ribera M, Pellicer I, Ferrándiz C: Cholesterol embolism. *Rev Clin Esp* 23-25, 1994.
5. Lie JT: Cholesterol atheromatous embolism: the great masquerader revisited. *Pathol Annu* 27: 17-50, 1992.
6. Richards AM, Eliot RS, Kanjuh VI y cols.: Cholesterol embolism: A multy system disease masquerading as polyarteritis nodosa. *Am J Cardiol* 15: 696-707, 1965.
7. Cosserrat J, Bletry O, Frances C y cols.: Embolies multiples de cholestero simulant une periarterite nouseuse. *Presse Med* 12: 557-564, 1992.
8. Susano R, Caminal C, Gómez J, Fernández B de Quirós: Multiple cholesterol embolism presenting as panarteritis nodosa. *Ann Intern Med* 11: 619-620, 1994.
9. Peat DS, Mathieson PW: Cholesterol emboli may mimic systemic vasculitis. *Br Med J* 313: 546-547, 1996.
10. Young DY, Burton MF, Herman JH: Multiple cholesterol emboli syndrome simulating systemic necrotizing vasculitis. *J Rheumatol* 13: 423-426, 1986.
11. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S: Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast media nephrotoxicity and atheroembolism. A critical review. *Am J Kidney Dis* 24: 713-727, 1994.
12. Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 35: 1257-1270, 1989.
13. Linton AL, Clark WF, Driedger AA, Turnbull DI, Lindsay RM: Acute interstitial nephritis due to drugs; review of the literature with a report of nine cases. *Ann Intern Med* 93: 735-741, 1980.
14. Scolari F, Bracchi M, Valzorio B y cols.: Cholesterol atheromatous embolism: an increasingly recognized cause of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1607-1612, 1996.
15. Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, Rainford DJ, Christie J: Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological feature an the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 52: 194-211, 1983.
16. Kasinath BS, Lewis EJ: Eosinophilia as a clue to the diagnosis of atheroembolic renal disease. *Arch Intern Med* 147: 1384-1385, 1987.
17. Mayo RR, Swartz RD: Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med* 100: 524-529, 1996.
18. Hyman BT, Landas SK, Ashwan RF y cols.: Warfarin-related purple toes syndrome and cholesterol microembolization. *Am J Med* 82: 1233-1237, 1987.
19. Gupta BK, Spinowitz BS, Charytan C, Wahl SJ: Cholesterol crystal embolization associated renal failure after therapy with recombinant tissue type plasminogen activador. *Am J Kidney Dis* 21: 659-662, 1993.
20. Carron PL, Florea A, Ducloux D, Jamali M, Chapolin JM: Atheroembolic disease associated with the use of low molecular weight heparin during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14: 520-521, 1999.
21. Falanga V, Fine MJ, Kapoor W: The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* 122: 1194-1198, 1986.
22. Haqqie SS, Urizar RE, Singh J: Nephrotic range proteinuria in renal atheroembolic disease: report of four cases. *Am J Kidney Dis* 28: 493-501, 1996.
23. Wilson DM, Salazar TL, Farkouh ME: Eosinophiluria in atheroembolic; renal disease. *Am J Med* 91: 186-189, 1991.
24. Cosio FG, Zager RA, Sharma HM: Atheroembolic renal disease causes hypocomplementaemia. *Lancet* 2: 118-121, 1985.
25. Woolfson RG, Lachmann H: Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 351: 1331-1332, 1998.
26. Cabili S, Hochman I, Goor Y: Reversal of gangrenous lesions in the blue toe syndrome with lovastatin. A case report. *Angiology* 44: 821-825, 1993.
27. Belefant X, Meyrier A, Jacquot C: Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 33: 840-850, 1999.
28. Siemons L, Van den Heuvel P, Parizel G y cols.: Peritoneal dialysis in acute renal failure due to cholesterol embolization: two cases of recovery of renal function and extended survival. *Clin Nephrol* 28: 205-208, 1987.