

콜레스테롤 색전증

박슬기¹, 천민석², 김재왕²

¹제주대학교 의학전문대학원, ²제주대학교 의학전문대학원 피부과학교실

(Received April 15, 2014; Revised April 22, 2014; Accepted April 29, 2014)

Abstract

Cholesterol Embolism

Seulgee Park¹, Minseok Cheon², Jae-Wang Kim²

¹Jeju National University School of Medicine,

²Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Cholesterol embolism is a multi-systemic disease caused by distal showering of cholesterol crystals released from disintegration of arterial atheromatous plaque. Cholesterol embolism usually occurs after invasive vascular procedures such as arterial angiography, cardiac catheterization, angioplasty, anticoagulation and thrombolytic therapy. Skin and renal involvement are the most common presentations of cholesterol embolism. Although morbidity and mortality of cholesterol embolism has been known to be high, diagnosis may be difficult as a result of the variable clinical presentations. Herein, we report a case of cholesterol embolism which had been confirmed through the skin biopsy. (*J Med Life Sci* 2014;11(1):28–32)

Key Words : Cholesterol Embolism

서 론

콜레스테롤 색전증(cholesterol embolism)은 죽경화증(atherosclerosis) 환자의 동맥벽에서 죽종판(죽상편, atheromatous plaque) 혹은 죽경화 판(atherosclerotic plaque)의 깃무름(erosion)으로 인해 생긴 콜레스테롤 결정(cholesterol crystal)이 죽종판 중심부(core)로부터 탈락한 후 미세색전(microemboli)이 되어 순환하다 세동맥(arteriole) 등 말초 혈관에 포획되어 발생하는 일련의 증후군이다^{1,2)}. 색전(embolus)의 근원은 대개 대동맥에 위치하나 본 증후군의 가장 흔한 침범 장기는 피부와 콩팥이다³⁾. 심혈관질환이 계속 증가하고, 혈관조영술, 혈관성형술, 항응고요법 등의 적용이 늘어나면서 콜레스테롤 색전증의 발생률도 증가할 것으로 추정한다³⁾. 콜레스테롤 색전증의 사망률은 높지만 치료는 제한적인 수준이다²⁾. 또한 콜레스테롤 색전증의 초기 소견이 간과되어 진행된 상태에서는 다양한 임상 증상을 발현하므로 정확한 진단이 어려워질 수 있으므로 조기 진단과 예방이 중요하다⁴⁾. 본 질환은 국내 피부과 문헌에는 총 3례가 보고된 바 있다⁵⁻⁷⁾. 저자들은 67세 남성에서 관상동맥우회술(coronary

artery bypass graft)을 시술 받은 이후 발생한 콜레스테롤 색전증을 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

67세 남자가 5일전부터 통증을 동반하면서 양 발바닥에 발생한 피부병변으로 내원하였다. 환자는 5년 전부터 고혈압, 협심증 등을 앓아 왔으며, 1주전 가슴통증이 악화되어 다른 병원에서 관상동맥우회술 및 관상동맥조영술을 시행 받았고, 본원에 내원시 까지 항응고요법을 받아오고 있었다. 신체검사 소견에서 뒤정강 동맥(posterior tialis artery) 및 발등동맥(dorsalis pedis artery)에서는 정상적으로 맥박이 촉지되었다. 양쪽 발바닥과 발가락들에는 자주색의 다발성 그물모양 자색반 반점들이 대칭적으로 관찰되었다(Fig. 1A, 1B). 양쪽 발바닥에서 피부조직검사를 시행한 결과, 그물진피(reticular dermis) 하부의 세동맥 내강에서 바늘모양 혹은 불록렌즈 모양의 투명한 콜레스테롤 열(cholesterol cleft), 호산성 섬유소 혈전(fibrin thrombus), 혈관 내피(intima)의 증식 및 비후 등이 관찰되었으나 혈관염(vasculitis)을 시사하는 염증세포의 혈관벽 침윤, 혈관벽 분절, 백혈구파괴(leukocytoclasia)는 없었다(Fig. 2A, 2B). 혈액검사에서는 백혈구 8,600/mm³, 호중구 50%, 단핵구 8%, 호산구 12%(1,032/mm³), 림프구 28%, 혈소판 142,000/mm³, 혈색소 9.4 g/dl였으며, ESR 20 mm/hr(<9 mm/hr), CRP 1.3 mg/dl(<0.3 mg/dl), CK 800

Correspondence to : Jae-Wang Kim
Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine,
66 Jejudaeahakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : rulid@jejunu.ac.kr

IU/L(38~195 IU/L), LDH 470 IU/L(240~460 IU/L), BUN/Cr 42/3.8 mg/dl(10~26/0.6~1.2 mg/dl)로 나타났다. 지질검사에서는 총 콜레스테롤 250 mg/dL(125~240 mg/dl), 저밀도지질단백질(low-density lipoprotein, LDL) 174 mg/dl(70~139 mg/dl), 중성지방(triglyceride) 230 mg/dl(40~180 mg/dl), 고밀도지질단백질(high-density lipoprotein, HDL) 30 mg/dl(35~80 mg/dl)이었다. 이상의 소견으로 콜레스테롤 색전증으로 진단하고 본원 내과 및 안과에서의 정밀 검진을 지시하였으며, 안과에서 시행한

안저검사에서는 망막 세동맥의 특이 소견은 관찰되지 않았다. 환자는 거주지 문제로 다른 병원 내과로의 전원을 요청하였고, 해당 병원에서 시행한 컴퓨터단층촬영-혈관조영술 및 3차원 대동맥조영술 검사에서 배 대동맥 및 넙다리동맥(femoral artery)에서 불규칙한 내강과 주행을 보이는 죽경화증 소견을 보였다. 현재 환자는 해당 병원에서 항응고제 투여를 중단하고, 혈액투석 등 내과적인 치료를 받고 있다.



Figure 1. (A) Bilaterally scattered multiple, violet-hued, blotchy, purpuric macules on his soles.



(B) Multiple livedoid purpuric macules(arrows) on his right plantar area.

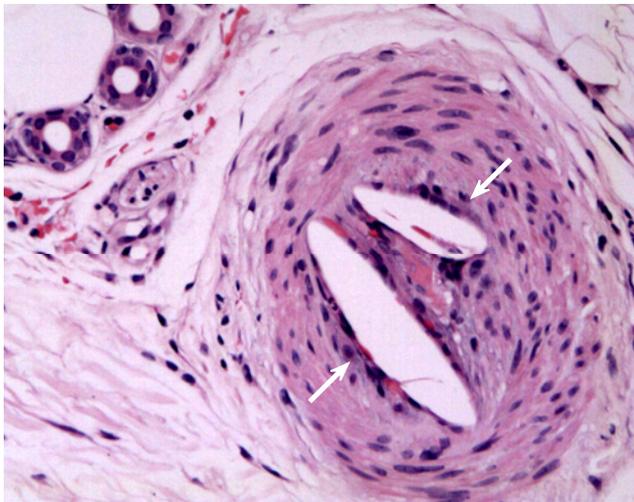
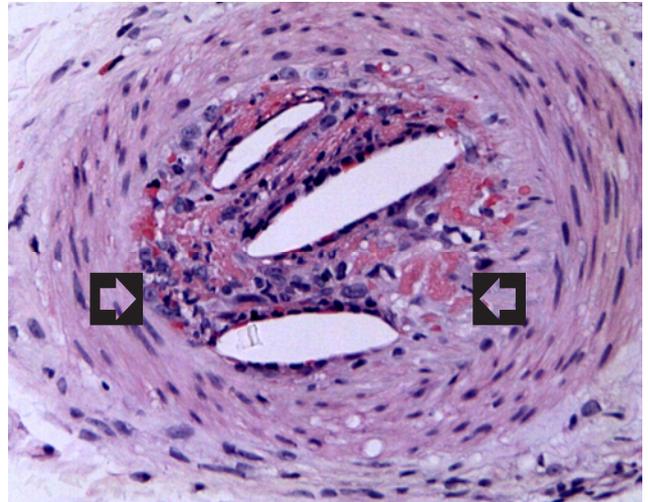


Figure 2. (A) Elongated biconvex to needle-shaped transparent cholesterol clefts(arrows) within the lumina of arterioles in the lower reticular dermis (H & E, X200).



(B) Cholesterol clefts, fibrin thrombus(white thickened arrows), concentric luminal narrowing of arterioles due to hyperplasia of intima(H & E, X200).

고 찰

콜레스테롤 색전증은 죽종 색전증(atheromatous embolism, atheroembolism), 콜레스테롤 결정 색전증(cholesterol crystal embolism), 콜레스테롤 색전 증후군(cholesterol embolism syndrome) 등으로도 불리어지며, 침범 장기에 따라 콩팥을 주로 침범하면 콩팥 콜레스테롤 색전증(renal cholesterol embolism), 피부만 침범하면 피부 콜레스테롤 색전증(cutaneous cholesterol embolism)으로 칭한다¹⁻³⁾. 발병기전을 요약하면 대동맥 벽의 불안정한 죽경화 판에서 떨어져 나온 콜레스테롤 결정이 100~200 μm 크기의 작은 혈관에 걸려 초기엔 일시적인 혈전증(thrombosis)을 유발한 후 말단동맥염(endarteritis)에 의해 혈관 벽 염증, 호산구증가, 이물반응(foreign body reaction), 섬유화, 혈관 폐쇄, 장기 허혈 및 경색(infarction) 등이 연쇄적으로 속발한다^{2,8,9)}.

콜레스테롤 색전증은 남성이 여성보다 3~9배 흔하며, 백인, 50~60대 이상 고령자, 흡연자, 죽경화증, 관상동맥질환, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 뇌혈관질환, 대동맥동맥류(aortic aneurysm) 환자에서 호발한다^{1,2)}. 전체 환자의 67%에서 배 혹은 가슴 대동맥 동맥류가 존재하며, 죽경화 판은 대개 하행 대동맥에 존재하는데 여기서 떨어져 나온 색전이 주로 다리의 피부나 콩팥의 작은 동맥에 걸리고, 관상동맥질환을 가진 환자의 30% 이상에서 다양한 정도의 콩팥동맥협착(renal artery stenosis)이 존재하므로 피부와 콩팥을 흔히 침범하게 된다¹⁾. 콜레스테롤 색전증의 63~96%는 인위적 유발인자에 의해 이차적으로 발병하며, 나머지는 대동맥동맥류나 대동맥박리(aortic dissection), 감염, 석회화 등에 의하거나 극히 드물게는 자연적으로 발생한다^{1,2)}. 유발인자로는 경피경혈관 관상동맥확장술(percutaneous transluminal coronary angioplasty), 관상동맥우회술, 심장도관삽입(cardiac catheterization), 대동맥 내 풍선펌프 삽입술, 혈관조영술 등 대동맥이나 큰 혈관에 대한 혈관침습적 중재술이 50~60%로 가장 많고, warfarin, heparin 등에 의한 항응고요법, 혈전용해제(thrombolytic)나 섬유소용해제(fibrinolytic) 사용이 두번째 원인을 차지하고 있다¹⁻³⁾. 심장도관삽입 시행 후 콜레스테롤 색전증의 발생률은 0.15~1.4%이며, 부검 후 발견률은 25~30%로 보고되었다^{2,3)}. 혈관침습적 중재술 시행 이후 대개 1~4주 이내에, 항응고요법 시행 1~10주 이내에 콜레스테롤 색전증이 발병한다고 알려져 있다^{1-3,5-7)}. Warfarin 등 항응고제는 깃무르거나 궤양을 형성한 죽경화 판 위에서 섬유소막(fibrin cap)이 죽경화 판을 보호하고 안정화시키는 것을 저해함으로써 색전을 유발하는 것으로 추정한다¹⁰⁾. 본 증례의 환자도 첫째, 고지혈증(총 콜레스테롤 250 mg/dL, 저밀도지질단백질 174 mg/dl, 중성지방 230 mg/dl), 고혈압 등 죽경화증의 위험요소 뿐 아니라 남성, 고령, 관상동맥질환 등 콜레스테롤 색전증의 위험인자가 기재하였으며, 둘째, 발병 2일전 관상동맥우회술 및 관상동맥조영술을 시행 받았고 이후 항응고요법을 지속해온 것으로 보아 죽경화증, 혈관내 중재술, 항응고요법 등 콜레스테롤 색전증의 일반적 유발인자가 모두 작용했던 것으로 보인다.

피부소견은 가장 흔하고(80~96%), 가장 일찍 발현되는 소견으로 급성 통증을 수반한 양쪽 발가락, 발바닥 및 다리의 대칭적인 다발성 자주색 반점(purple toe syndrome, blue toe syndrome), 자색반(purpura), 그물모양울혈반(livedo reticularis), 말단창백(acrocyanosis), 궤양, 발가락 괴저(digital gangrene), 결절(nodule), 피하경결(subcutaneous induration) 등이 나타나는데 그 중 그물모양울혈반이 가장 흔하다(49~73%)¹⁻⁴⁾. 자주색 반점이나 그물모양울혈반 등은 압력을 가하면 창백하게 소멸되는(blanchable) 특징을 보이며 출혈을 동반하지는 않는다¹⁰⁾. 신체소견상 명확한 잡음(bruits) 없이 말초 동맥 순환은 정상적으로 유지된다는 점도 특징인데 말초 허혈 증상은 있지만 말초 맥박이 보존된다는 점에서 큰 동맥의 색전폐쇄(embolic occlusion)과 감별이 가능하다⁶⁾. 흔히 그물모양울혈반 등 피부변화, 심한 통증, 정상으로 촉지되는 발맥박(pedal pulse)의 세가지를 피부 콜레스테롤 색전증의 삼주징이라 부른다⁶⁾. 본 환자에서도 양 하지의 급성 통증과 함께 특징적인 그물모양울혈반이 양쪽 발바닥과 발가락에서 발견되었으며, 각 다리 동맥의 맥박이 정상적으로 촉지되어 콜레스테롤 색전증에 상응하는 피부소견을 보였다.

피부조직검사는 타 장기의 조직생검에 비해 비교적 덜 침습적이고 간단하여 시행이 용이하므로 확진 검사로서 자주 활용된다. 콜레스테롤 색전증의 진단에서 피부조직검사의 민감도는 52%로 보고되었다¹¹⁾. 조직소견상 진피 하부의 세동맥 내강에 존재하는 비늘 모양 혹은 불록렌즈 형태의 투명한 콜레스테롤 열(cholesterol cleft)이 가장 특징적이며, 진행 정도에 따라 혈전증, 조직구 및 거대다핵세포에 의한 이물반응(foreign body reaction), 호중구, 호산구 등의 염증세포 침윤, 혈관 내막세포 증식에 의한 혈관 내피 비후 및 내강 폐쇄, 혈관주변 섬유화 등이 동반된다⁹⁾. 콜레스테롤 열은 파라인 포매 등 조직표본의 고정 과정 중에 콜레스테롤 결정이 용해되면서 빠져나간 빈 공간에 의해 인공적으로 형성된다⁹⁾. 콜레스테롤 열이 아닌 실질적인 콜레스테롤 색전을 직접 확인하려면 신선냉동조직에서 복굴절(doubly refractile) 현상을 관찰하거나, Schultz 염색에서 청록색의 색전을 발견해야 한다⁶⁾. 그런데 콜레스테롤 열이란 진단적 소견은 국소 부위에서만 관찰될 수 있으므로 단일 조직표본에선 간과되기 쉬워서 피하지방층까지 깊게 생검을 시행하고, 연속절편을 통해 정밀한 관찰을 해야 한다⁹⁾. 본 증례에서는 양 발바닥에서 시행한 피부조직검사상 전술한 진단적 소견이 발견되어 콜레스테롤 색전증으로 확진할 수 있었다.

조직검사 이외의 검사소견으로는 혈액검사상 호산구증가, ESR 및 CRP 증가, 빈혈, 백혈구증가, 호산구노(eosinophiluria), 혈청 creatinine 증가 등이 때로 동반될 수 있다¹²⁾. 호산구증가는 콜레스테롤 색전증 환자의 22~80%(평균 40%)에서 일시적으로 관찰되는데 활성화된 T 림프구에서 분비하는 IL-5에 의해 C5a가 다량 생성되는 것과 관련이 있을 것으로 추정하며, 콩팥 이상을 동반한 환자에서 각종 전신 혈관염의 가능성을 배제하는 소견으로 중요하다²⁾. 호산구 수치와 CRP는 eGFR(estimated glomerular filtration rate)과 상관도가 높아 콩팥 콜레스테롤 색전증의 질환 활성도를 반영하므로 진단 및 치료 과정 중에 정기적으로 계측할

필요가 있다¹¹⁾. 본 환자에서도 호산구증가(12%, 1,032/mm³), ESR 증가(20 mm/hr), CRP 증가(1.3 mg/dl)가 있었는데 약물과 민반응이나 다른 감염증의 병존 가능성은 희박하므로 이는 콜레스테롤 색전증에 의한 검사 소견으로 추정된다. 25%에서는 안저 검사상 망막 세동맥에서 'Hollenhorst plaques'이라는 특징적인 결절이 침착되므로 안과적 검진도 중요하다¹²⁾. 때로 장딴지나 넓적다리 근육생검, 골수생검, 창자점막 및 위점막 조직생검 등에서도 80% 이상에서 콜레스테롤 결절이 발견되지만 진단 목적의 콩팥 조직생검은 위음성이 잦고 검사 자체의 침습성으로 인해 불과 20% 미만에서만 제한적으로 시도한다²⁰⁾.

콜레스테롤 색전증은 피부, 망막, 콩팥, 근육, 중추신경계, 소화기, 췌장, 간, 쓸개, 비장, 부신, 심장, 폐, 고환, 성기, 방광 등을 다양하게 침범한다¹⁻⁴⁾. 콩팥은 콜레스테롤 색전증에 의해 둘째로 흔하게(50~73%) 침범하는 기관이자 급성 및 아급성형 손상이 발생하는 유일한 장기이다¹⁾. 전체 콜레스테롤 색전증 환자의 34%는 내원 시 콩팥부전을 동반하며, 혈전용해제에 의한 콜레스테롤 색전증 환자의 27%는 말기콩팥질환(end stage renal disease)이 발생한다²⁰⁾. 유발인자, 급성 혹은 아급성 콩팥부전, 피부 등 말초 콜레스테롤 색전증 소견의 세가지가 있으면 콩팥 콜레스테롤 색전증을 의심해야 한다¹⁾. 콩팥 콜레스테롤 색전증은 진행 정도에 따라 급성기, 아급성기 및 만성기로 분류하고 있다¹⁾. 33%에서는 유발인자가 작용한 후 다량의 콜레스테롤 결절이 이동하여 7일 이내에 급성 콩팥부전이 발생하는데 이 시점에서는 콩팥 단독으로 침범하기보다는 다발성 장기 침범에 동반된 소견으로 발견되며, 급성 췌도, 중증 고혈압, 혈뇨, 단백뇨, 옆구리 통증 등이 동반된다¹⁾. 유발인자가 작용한 후 수주~수개월이 지나면 아급성기에 콩팥기능부전(renal insufficiency)이 발생하며, 만성기에는 콩팥중후군 단백뇨(nephritic proteinuria), 죽경화 콩팥 허혈, 국소 분절 토리콩팥굳음(focal segmental glomerulonephrosclerosis) 및 콩팥 굳음(nephrosclerosis)이 나타난다¹⁾. 이 환자는 내원시 BUN/Cr 42/3.8 mg/dl로 상승된 소견을 보였는데 콩팥 질환의 과거력을 확인할 수 없었으므로 콩팥 질환이 선행했을 가능성도 배제할 수는 없으나 그것보다는 콜레스테롤 색전증에 의한 최근의 콩팥 손상을 반영했을 개연성이 높다. 본 환자는 본원에서의 진단 이후 다른 병원 내과에서 치료받았기 때문에 정확한 경과를 파악할 수 없지만 현재 혈액투석을 받고 있는 것으로 보아 본원에 내원할 당시 콩팥 콜레스테롤 색전증에 의한 급성 콩팥부전이 발생했던 것으로 유추해 볼 수 있다.

예후는 침범 장기의 중증도에 따라 달라지며, 사망률은 23~80%로 다양하게 보고되었다^{2,20)}. 최근의 한 연구에서는 입원 환자를 대상으로 한 콜레스테롤 색전증의 평균 사망률은 16%, 1년 생존률은 87%, 4년 생존률은 52%로 보고하여¹⁾ 과거에 비해 사망률은 감소하고 있는 것으로 짐작되나 본 질환 자체에 의한 사망률만을 평가하려면 기저질환에 의한 사망건수 등 다양한 변수를 보정해야 하므로 추후 보다 많은 통계자료가 나와야 할 것이다. 주된 사인은 심부전, 관상동맥 이상, 중추신경계 및 척추손상, 창자간막(mesentery) 손상, 췌장 이상 등이며, 이 중 심부전이 전체 사인의 40%로서 가장 흔하다²⁰⁾. 콩팥 손상에 의한

사망은 극히 드물기 때문에 콩팥 콜레스테롤 색전 환자가 사망했다면 다른 장기의 손상이 병발했기 때문인 것으로 해석해야 한다²⁰⁾.

콜레스테롤 색전증의 원천적 치료는 현재까지 없다. 색전증의 근원을 물리적으로 제거하기 위한 외과적 우회수술(bypass surgery)이나 말단동맥절제술(endarterectomy)은 병변이 광범위할 경우에는 시도하기 어렵다^{12,20)}. 즉 대부분 보존적 치료에만 의존하고 있으며, 재발 억제와 예방이 최선이므로 혈관침습적 중재술이나 혈관수술, 죽경화증 환자에서의 과도한 항응고요법 등에 주의를 기울이는 수 밖에 없다. 콜레스테롤 색전증이 의심되면 즉각적으로 혈관수술, 혈관침습적 중재술 및 항응고요법을 중단하고, angiotensin 수용체 길항제, angiotensin 전환효소 억제제 및 혈관확장제로 혈압을 조절(130/80 mmHg)하며, 고리이뇨제(loop diuretics)와 투석 및 초미세여과(ultrafiltration)로 엄격하게 체액량을 조절해야 한다¹⁾. 일부에서는 항혈소판약물은 투여할 수 있으며, 불가피하게 항응고요법을 계속해야 한다면 warfarin 보다는 enoxaparin, heparin, fondaparinux 등이 허혈 증상을 덜 초래한다고 보고하였으나 조절된 근거 자료는 부족하다¹⁰⁾. 복막 투석은 위장관 허혈, 복막염, 혈청 알부민 소실 등을 유발하므로 피할 것을 권고하고 있으며, heparin 없는 혈액투석을 고려할 수 있다⁶⁾. 기타 약물로 statin계 고지혈증 치료제, 스테로이드, iloprost 등을 투여하거나 혈장만출술(plasma exchange)을 시도한다²⁰⁾. Atorvastatin, pravastatin, simvastatin 등 statin은 저밀도지질단백질을 낮추고, 취약한 죽경화 판을 안정화시키고, 염증을 감소시키며, 미세혈관 재관류(reperfusion)를 향상시키는 작용을 통해 하지 허혈을 회복시키며, 콩팥 기능을 개선하여 콩팥 합병증을 감소시키며, 콜레스테롤 색전증 환자의 장기적 예후를 호전시킨다²⁰⁾. Prednisolone 등 전신 스테로이드는 단독 혹은 statin이나 cyclophosphamide와 병합하여 투여하는데 혈관벽의 염증을 완화시키는 효과를 기대하고 있으나 유효성에 대해서는 논란이 많다²⁰⁾. 초기의 고용량 혹은 저용량 스테로이드가 일부 환자에서 빠른 쾌유를 도모하였으나 그렇지 않다는 반론도 있고, 스테로이드 감량 과정에서 재발 증상이 재발된다는 보고도 있다²⁰⁾. 최근의 연구에서는 스테로이드 투여 4주 후 비투여군에 비해 eGFR이 유의하게 향상되어 스테로이드가 단기간에 걸쳐 콩팥 기능의 예후를 개선시켰지만 1년 후 장기적 콩팥 기능의 변화는 없었다¹¹⁾. Prostacyclin 유사체인 iloprost는 항혈소판 효과 및 혈관확장 작용을 통해 혈관 내피세포를 안정화시키고 보호하여 동통성 피부괴사와 콩팥기능부전을 동반한 환자에서 투여 후 통증 경감, 콩팥 기능 개선 및 피부상처 회복에 효과가 있었다¹⁾. 회복되지 않는 발가락 괴양이나 괴사에 대해서는 절단수술이나 혈관성형술, 인공우회이식술, 체외동맥재건술 등 재건수술을 시도할 수 있으나 말단 혈액순환이 원활하지 못한 경우가 많아 적극적 수술을 시행하기는 어렵다²⁰⁾.

관상동맥질환, 심부정맥혈전증, 폐색전증 등이 증가 추세에 있으므로 항응고요법이나 혈관침습적 중재술 시행 후 수일 내지 수주 이내에 양 발에 통증을 동반한 그물모양울혈반 등 피부변화가 갑자기 나타날 경우 반드시 콜레스테롤 색전증을 의심해야 한다.

아울러 검사나 시술 전 흡연력, 고혈압, 고지혈증 등 해당 환자의 죽경화증 위험요소에 대한 평가가 선행되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006;69:1308-1312.
- 2) Hitti WA, Wali RK, Weiman EJ, Drachenberg C, Briglia A. Cholesterol embolization syndrome induced by thrombolytic therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:27-34.
- 3) Konstantinou DM, Chatzizisis YS, Farmakis G, Styliadis I, Giannogou GD. Cholesterol embolization syndrome following thrombolysis during acute myocardial infarction. *Herz* 2012;37:231-233.
- 4) Adachi S, Tsutahara K, Kinoshita T, Tatano K, Kinouchi T, Kobayashi M, et al. Segmental testicular infarction due to cholesterol embolism: not the first case, but the first report. *Pathol Int* 2008;58:745-748.
- 5) Hong H, Lee SY, Jeon SY, Bak H, Ahn SK. Cutaneous cholesterol embolism. *Korean J Dermatol* 2011;49:762-764.
- 6) Li KS, Hwang EJ, Cho KH, Song KY. A case of cholesterol embolism. *Korean J Dermatol* 2004;42:774-777.
- 7) Oh SH, Park HH, Lee JD, Kim NJ. A case of cutaneous cholesterol embolism. *Korean J Dermatol* 2003;41:1121-1123.
- 8) George M, Pakran J, Rajan U, Thomas S, George S. Toe-tip purpura. *Int J Dermatol* 2011;50:923-924.
- 9) Barnhill RN, Nousari CH, Xu X, Barksdale SK. Vascular diseases, In: Elder D, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:230-231.
- 10) Dulicek P, Bartova J, Beranek M, Maly J, Pecha M. The purple toe syndrome in female with factor V Leiden mutation successfully treated with enoxaparin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19:100-102.
- 11) Nakayama M, Izumaru K, Nagata M, Ikeda H, Nishida K, Hasegawa E, et al. The effect of low-dose corticosteroids on short- and long-term renal outcome in patients with cholesterol crystal embolism. *Renal Failure* 2011;33:298-306.