



Caso Clinico

Rivascolarizzazione renale in un caso di stenosi aterosclerotica dell'arteria renale: due buoni motivi per la procedura

E. Buti, A. Mannarino

S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "San Giovanni di Dio", Firenze

Nell'aprile 2010 viene inviata al nostro ambulatorio di ecocolordoppler renale la signora A.M.B di anni 65 per la presenza di ipertensione arteriosa in scarso controllo farmacologico, nonostante l'uso di quattro farmaci tra cui un diuretico, e la presenza di disfunzione renale (creatinina sierica 2,08 mg/dL) nota da circa 1 anno.

Principali note anamnestiche: ipertensione arteriosa; dislipidemia; sovrappeso (BMI 26,6); fumatrice (20 sigarette/die); nefropatia cronica di grado moderato-severo (stadio 4 NKF/DOQI); storia di ulcera duodenale e di cistiti ricorrenti; pregressi interventi chirurgici rappresentati da alluce valgo piede destro e sinistro ed appendicectomia.

Nel gennaio 2010 la paziente esegue un monitoraggio pressorio/24h che mostra un quadro di ipertensione sisto-diastolica severa associata a incremento paradossale dei valori notturni; all'ecocolordoppler cardiaco funzione ventricolare sinistra mantenuta assenti segni di cardiopatia ipertensiva [FE 55%].

Visto il quadro di ipertensione arteriosa resistente a terapia farmacologica nel febbraio 2010 viene effettuato un screening dell'assetto ormonale per escludere una possibile eziologia secondaria del quadro clinico, in particolare vengono eseguiti: dosaggio sierico degli ormoni tiroidei, della renina, dell'aldosterone e dosaggi urinari del cortisolo e delle metanefrine, tutti risultati nella norma.

Negli ultimi nove mesi si registra inoltre un peggioramento degli indici di disfunzione renale: febbraio 2010, Azotemia 95, Creatinina 1,91 mg/dL con un eGFR 27 ml/min; nel maggio 2009, Creatinina 1,51 mg/dL con eGFR 36 ml/min; il Δ GFR/mese nei 9 mesi = - 0.98 ml/min/mese. Agli esami successivi

si verifica un ulteriore peggioramento: aprile 2010 Creatinina 2.08 mg/dL.

A completamento dell'iter diagnostico viene quindi inviata dal medico curante per eseguire l'ecocolordoppler renale.

L'esame ecografico rileva la presenza di reni in sede di dimensioni nei limiti a destra (99 mm) ridotte a sinistra (76 mm). Parenchima ridotto in spessore specie a sinistra. Aorta ectasica nel tratto sottorenale (25 mm). All'esame colordoppler (Figg. 1, 2):

Arteria renale sinistra: calibro ridotto con difficoltà di campionamento (VPS >170 cm/sec + turbolenze); in sede intrarenale severo flusso post-stenotico con IR di 0,64. Flusso venoso presente.

Arteria renale destra: in sede prossimale aliasing, Velocità di Picco Sistolico (VPS) >200, turbolenze di flusso in sede post-stenotica (prossimale); in sede distale e intrarenale flusso post-stenotico con Indici di Resistenza (IR) di 0,64. Flusso venoso presente.

Conclusioni: stenosi bilaterale delle arterie renali di grado emodinamico in rene prevalente destro.

Nel giugno 2010 la paziente è stata sottoposta ad angiografia selettiva delle arterie renali che ha confermato la presenza in sede ostiale di una stenosi critica ($\geq 70\%$) bilaterale delle arterie renali. Nel corso della stessa seduta è stato eseguito intervento di angioplastica + stenting dell'arteria renale destra (Figg. 3, 4) con accesso percutaneo omerale sinistro. Non si è proceduto a manovre di rivascolarizzazione sul rene sinistro. Non si sono verificate complicanze perioperatorie.

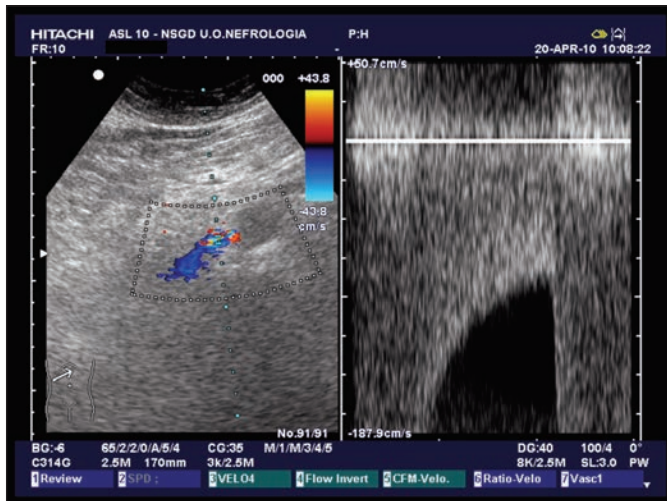


Fig. 1 - Colordoppler arteria renale destra: VPS > 250 cm/sec con aliasing.

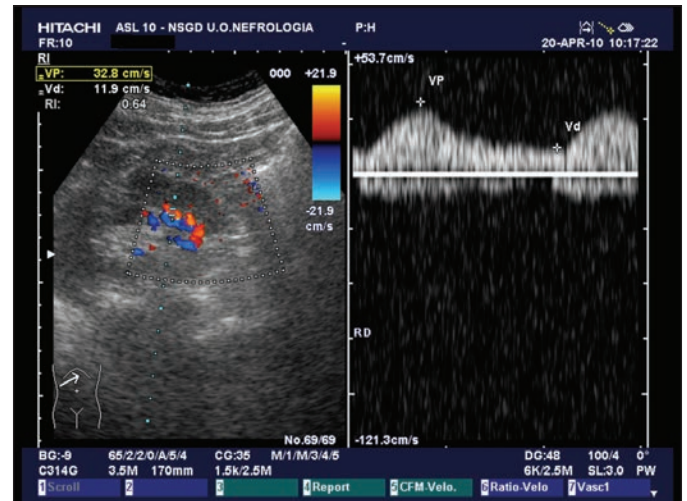


Fig. 2 - Colordoppler vasi interlobari: morfologia velocitogramma del tipo Stavros II (moderata) con flusso diastolico conservato (IR 0,64).



Fig. 3 - Angiografia selettiva arteria renale destra: stenosi > 70% ostiale. Buon effetto parenchimale.



Fig. 4 - Angiografia selettiva arteria renale destra: buon risultato post PTA + stenting. Nessuna stenosi residua.

RISULTATI

Controllo dell'ipertensione arteriosa

All'ingresso in reparto la Paziente mostrava valori in scarso controllo 230/115 mmHg nonostante la terapia con inibitori dell'A II, calcio-antagonisti, beta-bloccante, diuretico.

Dopo lo stenting si registrava un netto miglioramento dei valori pressori con una PA 160/90 mmHg. Entro 2 settimane la terapia veniva ridotta a tre farmaci beta-

bloccante, inibitore dell'A II + diuretico tiazidico. A un mese PA media 135/75 mmHg.

Funzione renale dopo lo stenting

A un mese: Creatinina 1,86 mg/dL (eGFR 28 ml/min); Azotemia 62 mg/dL; Uricemia 7,7 mg/dL; Na 138 Eq/L; K 5,0 mEq/L; Ca 10 mg/dL; Fosforo 4,0 mg/dL.

A 5 mesi: Creatinina 1,35 mg/dL (eGFR 42 ml/min); Azotemia 48 mg/dL; Uricemia 7,5 mg/dL; Na 139 mEq/L; K 4,4 mEq/dL.



Pervietà dello stenting

A un mese viene eseguito un controllo ecocolor Doppler: in B e CD visualizzato lo stent posizionato in sede prossimale arteria renale destra: normale velocità di flusso (VPS 162 cm in sede ostiale) tratto prossimale medio e distale. In sede intrarenale scomparsa dei segni indiretti di stenosi con normalizzazione del tempo di ascesa sistolico (AT < 70 msec). IR 0,71. Flusso venoso presente.

Conclusioni: normale pervietà dello stent posizionato in sede prossimale a destra.

Discussione

Parte 1

L'esame ecodoppler, anche se con qualche limite tecnico, si è mostrato conclusivo per la diagnosi di stenosi significativa dell'arteria renale. Infatti la velocità di picco sistolico, calcolata in sede ostiale, con un angolo d'insonazione sfavorevole (di poco > 60%) quindi senza correzione, ha mostrato valori assoluti comunque elevati (> 240 cm/sec). Per tale motivo non è stato possibile calcolare il rapporto aorto-renale (RAR) tra le due velocità (normalmente < 3,5). La diagnosi di stenosi significativa veniva però supportata anche dalla presenza di segni distali intrarenali di stenosi moderata: ritardo sistolico (AT > 70 msec), assenza di picco sistolico precoce (Early Systolic Peak; ESP). La morfologia post-stenotica del velocitogramma intrarenale secondo i criteri di Stavros (1) identifica 2 livelli di severità: moderata per stenosi prossimale compresa tra il 60 e l'80% e severa (il cosiddetto *tardus parvus*) per stenosi prossimale > 80%. L'esame pur suggerendo una diagnosi di stenosi dell'arteria renale non ha consentito la visualizzazione dell'intera arteria renale né di escludere la presenza di arterie accessorie. Ha però dato altre informazioni preziose: la presenza di un piccolo aneurisma dell'aorta sottorenale con la presenza di apposizioni trombotiche endoluminali e la presenza a livello intrarenale di un flusso diastolico conservato espresso da indici di resistenza normali. Gli indici di resistenza danno una misura della malattia parenchimale sottostante e possono predire un miglioramento della funzione renale e/o del controllo della PA dopo lo stenting (2).

Non abbiamo ritenuto opportuno procedere ad altre indagini preliminari perché era presente una disfunzione renale moderata-severa (eGFR 27 ml/min; CKD stadio 4) e l'angio TC seguita dall'angiografia rappresentava un doppio rischio ravvicinato di nefrotossicità legato al contrasto iodato.

La RMN con gadolinio avrebbe aggiunto informazioni utili al quadro clinico ma il GFR < 30 ml/min veniva considerato una controindicazione relativa per il rischio della fibrosi sistemica nefrogenica. La scintigrafia renale con captopril soprattutto in presenza di un GFR < 30 ml/min non ha sufficiente accuratezza diagnostica e ha perduto oggi gran parte della popolarità. Non veniva pertanto presa in considerazione.

Parte 2

A oggi gli studi randomizzati e controllati quali STAR (3), ASTRAL (4), non hanno dimostrato, in una popolazione non selezionata di pazienti con stenosi aterosclerotica dell'arteria renale, un beneficio sulla funzione renale della rivascolarizzazione verso la terapia medica. L'indicazione ad effettuare l'angioplastica + stenting viene valutata di volta in volta sulla base delle necessità cliniche del paziente, attraverso una valutazione complessa del rapporto rischi/benefici in quel determinato paziente (5).

Nel nostro caso esistono 2 buoni motivi per prendere in considerazione la rivascolarizzazione renale.

Il primo è che la paziente presenta una ipertensione refrattaria nonostante l'uso di 4 farmaci, compreso un diuretico a posologia piena.

Il secondo è che la funzione renale espressa dal eGFR ha mostrato una riduzione negli ultimi 9 mesi di -0,98 ml/min/mese, stimando un declino medio annuo del GFR pari a -11,7 ml/min/anno. Poiché i dati della letteratura (6) indicano che le nefropatie croniche (CKD 3-4) in assenza di proteinuria significativa, mostrano in media un declino del GFR pari a 3 ml/min/anno (0,25 ml/mese), abbiamo classificato la paziente come *fast progressor* quindi con una possibile componente ischemica associata.

È opinione condivisa da molti che l'insufficienza renale cronica in progressione associata a malattia ischemica cronica nel quadro della stenosi dell'arteria renale rappresenti una indicazione alla rivascolarizzazione renale (7).

Si ipotizza infatti che esista una componente funzionale di ipoperfusione su un danno cronico consolidato, come se una parte di tessuto renale fosse ibernato, poco perfuso e non funzionante. È ovvio che agendo su questa componente funzionale si possa realizzare con lo stenting un reale miglioramento della funzione renale.

Nel nostro caso quindi viene data l'indicazione a procedere all'angioplastica, omettendo ulteriori esami diagnostici (TC e RMN) perché avrebbero aggiunto solo qualche dato in più a fronte dei rischi connessi all'uso del contrasto iodato o del gadolinio.

Per la presenza dell'aneurisma addominale sottorenale

è stato preferito l'accesso vascolare attraverso l'arteria omerale sinistra in modo da evitare il passaggio della guida e dei cateteri attraverso l'aorta ateromasiatica sottorenale e limitare quindi i rischi dell'ateroembolia.

Parte 3

Un fattore determinante ai fini di un outcome renale positivo è la coesistenza e la severità di una nefropatia cronica dal lato della stenosi. Tale nefropatia può riconoscere varie cause: nefroangiosclerosi, ateroembolia, glomerulosclerosi focale segmentaria secondaria a riduzione nefronica. Inoltre la malattia ischemica renale cronica e di lunga data di per sé comporta nel rene stenotico la presenza di lesioni fibrotiche prevalentemente tubulointerstitiali che determinano una riduzione di funzione renale e l'evoluzione verso una atrofia renale.

Le dimensioni renali quindi rappresentano il criterio più grossolano per valutare la bontà del rene da sottoporre a stenting dell'arteria renale (8). Un secondo fattore funzionale già noto che condiziona l'esito dello stenting sono gli IR intrarenali. Un flusso diastolico conservato esprime la presenza di un tessuto vitale non fibrotico. Radermacher et al, infatti hanno evidenziato come gli IR > 0,80 condizionano un esito negativo sia per il controllo della PA che della funzione renale dopo lo stenting (9).

Nel nostro caso in presenza di una doppia stenosi delle arterie renali abbiamo quindi escluso la rivascolarizzazione nel rene piccolo (< 8 cm) anche se stenotico.

L'altro rene stenotico (il destro) presentava tutti i criteri favorevoli alla rivascolarizzazione: dimensioni e parenchima di spessore nei limiti, IR di 0,64.

La valutazione in angiografia convenzionale confermava la presenza di una stenosi $\geq 70\%$. Il dato che la stenosi critica da rivascolarizzare debba essere del 70% è un criterio condiviso da molti Autori (10). Infatti una critica espressa agli studi randomizzati controllati citati è che molti pazienti avviati allo stenting avessero stenosi < 70% o addirittura al < 60% (11).

Il successivo decorso clinico, nel nostro caso, ha confermato l'appropriatezza del nostro intervento: il controllo a 6 mesi ha mostrato un recupero della funzione renale (eGFR da 27 ml/min a 42 ml/min) e un miglior controllo della PA con un numero minore di farmaci.

Conclusioni

Non tutte le arterie renali stenotiche devono essere sottoposte a stenting perché i recenti studi randomizzati controllati non hanno mostrato benefici della rivascolarizzazione versus la terapia medica in un gruppo di pazienti non selezionati con stenosi dell'arteria renale.

La decisione di trattare con stenting una stenosi non deve essere presa sulla base della severità della stenosi dall'operatore interventista, ma devono coesistere delle buone motivazioni cliniche e per questo motivo il team multidisciplinare deve prevedere il nefrologo. In ultimo l'ecocolordoppler, in mani esperte, è in grado di fornire utili informazioni clinico funzionali per effettuare la selezione dei pazienti con stenosi dell'arteria renale da avviare allo stenting.

Riassunto

La rivascolarizzazione in caso di stenosi aterosclerotica dell'arteria renale è considerata da molti autori un'opzione terapeutica in grado di dare i suoi benefici in termini di recupero della funzione renale solo se eseguita in pazienti altamente selezionati. Riportiamo il caso di una paziente sottoposta ad angioplastica+stenting dell'arteria renale destra andata a buon fine, in cui, avendo dimostrato solo ecograficamente l'esistenza di una stenosi emodinamica bilaterale delle arterie renali in rene prevalente destro, esistevano sostanzialmente due indicazioni all'esecuzione della procedura: la presenza di ipertensione arteriosa refrattaria a terapia farmacologica (nonostante l'uso di quattro farmaci compreso un diuretico) e un declino della funzione renale più rapido di quello atteso per grado di nefropatia cronica in assenza di proteinuria significativa (11,7 ml/min/anno vs 3 ml/min/anno), facendo supporre quest'ultimo reperto l'esistenza di una condizione funzionale reversibile di ipoperfusione/ischemia che andasse ad aggravare un danno renale cronico ormai consolidato e che potesse essere sottoposto quindi a correzione mediante la rivascolarizzazione.

Parole chiave: Ipertensione reno-vascolare, Rivascolarizzazione renale, Stenosi arteria renale

Indirizzo degli Autori:

Antonio Mannarino, MD
SC Nefrologia, Ospedale "San Giovanni di Dio"
Via di Torregalli
350143 Firenze
antonio.mannarino@asf.toscana.it

Bibliografia

1. Stavros AT, Parker SH, Yakes WF, et al. Segmental stenosis of the renal artery: pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography. *Radiology* 1992.
2. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *NEJM* 2001; 344: 410-417.
3. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 840-8.
4. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *NEMJ* 2009; 361: 1953-62.
5. Hirsh AT, et al. ACC/AHA Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2006; 113 (11): e463-e654.
6. Peterson JC, Adler S, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. MDRD study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
7. Murray S, Martin M, Amoedeo ML, et al. Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 60-6.
8. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005; 112: 1362-74.
9. Radermacher J, Weinkove R, Haller H. Techniques for predicting favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 10: 799-805.
10. Baumgartner I, Lerman LO. Renovascular hypertension: screening and modern management. *Eur Heart J* 2011.
11. Weinberg MD, Olin JW. Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis: one poorly designed trial after another. *Clev Clin J Med* 2010 ; 77: 164-71.

TEST di VERIFICA - 2**1) Qual è l'indagine migliore per la valutazione preliminare della stenosi dell'arteria renale?**

- a) RMN con gadolinio
- b) Angio TC mdc
- c) Ecodoppler
- d) Scintigrafia renale con captopril

2) Quali sono le indicazioni per la rivascolarizzazione renale?

- a) Sempre in presenza di una stenosi significativa e di disfunzione renale
- b) Ipertensione refrattaria (con 3 farmaci tra cui un diuretico a posologia piena)
- c) In presenza di un recente incremento dei valori di creatinina
- d) Tutte le precedenti
- e) b + c

3) Quali sono i requisiti che devono essere presenti per procedere allo stenting?

- a) Dimensioni renali > 8 cm
- b) Angiografia (stima visuale): riduzione del diametro del lume => 70%
- c) Angiografia (stima visuale): riduzione del diametro del lume => 50%
- d) Tutte le precedenti
- e) a+b

Le risposte corrette alle domande sono a pag. 17