

L'imaging dell'ipertensione renovascolare

A. Zuccalà

Servizio di Nefrologia e Dialisi "Laerte Poletti", Ospedale Civile di Imola, Imola (BO)

Imaging strategies for renovascular disease

Renovascular disease (RVD) is detected with increasing frequency because with an aging population, atherosclerosis and its consequences are seen more frequently.

RVD has three component parts: renal artery stenosis (RAS), renovascular hypertension (RVH), and ischemic nephropathy (IN). Each component should be recognized by the appropriate diagnostic tool. The proper techniques and procedures to establish an anatomical RAS diagnosis are: computed tomography angiography, magnetic resonance (MR) angiography and catheter angiography, which is the gold standard.

The presence of RAS can also be disclosed through increased systolic blood flow velocity at the level of the narrowed renal artery by an echo color-Doppler. Once the presence of RAS is demonstrated the diagnosis of RVH and/or IN should be performed. The RVH diagnosis needs to demonstrate a causal link between RAS and blood pressure (BP) increase; a causal link between RAS and the reduction in glomerular filtration rate (GFR) is mandatory for the IN diagnosis.

Techniques and procedures suggesting that BP is increased and/or GFR is reduced based on RAS are captopril enhanced renoscintigraphy, BP gradient across the stenosis, captopril modification of Doppler parameters and captopril modification of MR curves.

The resistive index obtained by color-Doppler could be a structural damage marker of the intrarenal arterioles. A rational approach to the problem demands that each technique is chosen according patient clinical characteristics. (G Ital Nefrol 2005; 22: 226-34)

KEY WORDS: *Computed tomography angiography, Magnetic resonance angiography, Ultrasonography, Captopril renal scintigraphy, Renal artery stenosis, Renovascular hypertension*

PAROLE CHIAVE: *CT spirale, AngioRM, Eco-colorDoppler, Scintigrafia renale post-captopril, Stenosi arteria renale, Ipertensione renovascolare*

Commento Editoriale

La stenosi dell'arteria renale (SAR) rappresenta un problema diagnostico sempre più frequente sia per l'invecchiamento della popolazione che per il riscontro occasionale di SAR in concomitanza di indagini angiografiche complesse in pazienti con aterosclerosi multidistrettuale.

Il quesito più importante nella diagnosi di SAR è SE e QUANDO trattare.

Introduzione

La prevalenza della stenosi dell'arteria renale (SAR) nella popolazione anziana è sicuramente elevata. In pazienti anziani non selezionati è stata dimostrata mediante eco-colorDoppler, una prevalenza del 6.8% (1). La prevalenza è

maggiore quando coesistono altre manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi: nei pazienti sottoposti a coronarografia la prevalenza varia dal 12 al 24%, nei pazienti con ictus è dell'11%, nei pazienti con malattie vascolari periferica è intorno al 40% (2).

La SAR può essere responsabile di importanti manifestazioni cliniche tra le quali: una ipertensione resistente alla terapia farmacologica, edemi polmonari recidivanti, crisi anginose, insufficienza renale terminale. In particolare la insufficienza renale secondaria alla SAR sembra essere in progressivo aumento (3). Va infine considerato che la SAR è associata a una mortalità cardiovascolare estremamente elevata ed è stato stimato che il rischio di morte nei pazienti con SAR è pari a quello dei pazienti con cancro del colon (4). È quindi importante diagnosticare il più precocemente possibile la presenza di SAR nella popolazione a rischio.

Un altro aspetto del problema è quello delle diagnosi

casuali di SAR che, con sempre maggior frequenza, vengono effettuate in corso di esami angiografici effettuati per lo studio di altre manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi (vasculopatie periferiche, aneurismi). In questo caso prevalente, soprattutto in ambienti non nefrologici, un atteggiamento terapeutico aggressivo che porta ad effettuare l'angioplastica e/o a posizionare uno STENT in tutti i pazienti trovati affetti da SAR. Alla base di questo atteggiamento terapeutico vi è il concetto che un ostacolo al flusso sanguigno (quale una stenosi) sia comunque dannoso e che quindi vada sempre rimosso (5). Tale atteggiamento non è condivisibile per le seguenti ragioni: a) non sempre una stenosi è emodinamicamente significativa (Tab. I); b) non sempre una stenosi è evolutiva (lo è circa nel 25-30% dei casi); c) la manovra di rivascolarizzazione può essere gravata da seri effetti collaterali (2, 6).

È quindi evidente che due sono i problemi per chi si trova ad affrontare la *malattia renovascolare*: il primo è quello della diagnosi anatomica di una SAR, il secondo è quello di prevedere gli effetti di una eventuale rivascolarizzazione sul comportamento dei valori pressori, sul recupero della funzione renale, sulla prevenzione dell'insufficienza renale terminale (Tab. II). I due aspetti vanno

trattati separatamente poiché richiedono approcci e metodiche differenti.

La diagnosi anatomica

Nel campo della diagnosi anatomica sono stati fatti notevoli progressi negli ultimi anni. All'arteriografia, unico esame in grado di fornire un'attendibile diagnosi anatomica fino a pochi anni fa, si sono aggiunte la TC spirale dei vasi renali e l'angiorisonanza magnetica (angioRM). Questi tre esami sono in grado di fornire una diagnosi anatomica, visualizzando l'entità e la lunghezza della stenosi. Un discorso a parte merita il colorDoppler (CD) in grado di fornire una diagnosi "anatomica" indiretta mediante lo studio della velocità di flusso all'interno del vaso stenotico.

La **TC spirale** è dal punto di vista della diagnosi anatomica un esame eccellente. Con l'avvento dei multidetector: il 4 e il 16-strati, già in funzione; e il 32-strati, prossimo venturo, è possibile una risoluzione molto migliore di quella ottenibile con i single detector (7). Per molti aspetti la TC spirale è superiore alla stessa arteriografia almeno per quanto riguarda le stenosi prossimali. È infatti

TABELLA I

Entità stenosi (%)	Tipo di stenosi	Effetto emodinamico	Aumento della creatininemia
<50	Monolaterale	Nessuno	No
<50	Bilaterale o in rene unico	Nessuno	No
50-80	Monolaterale	Aumento velocità di flusso Può attivare il Sistema RAA	No
50-80	Bilaterale o in rene unico	Aumento velocità di flusso Può attivare il Sistema RAA	No (o raramente)
80-90	Monolaterale	Aumento velocità di flusso Attiva il Sistema RAA	No
80-90	Bilaterale o in rene unico	Aumento velocità di flusso Attiva il Sistema RAA	Sì ma dipende dai farmaci usati
>90	Monolaterale	Aumento velocità di flusso Attiva il Sistema RAA	No
>90	Bilaterale o in rene unico	Aumento velocità di flusso Attiva il Sistema RAA	Sì (quasi sempre)

TABELLA II

Causa della riduzione del filtrato	Recupero funzionale dopo rivascolarizzazione
Malattia renale parenchimale	No
Nefroangiosclerosi	No
Embolia colesterinica	No
Fibrosi interstiziale da ischemia cronica	No
Ipotensione glomerulare secondaria alla stenosi	Sì

ti in grado di visualizzare l'anatomia del vaso da molteplici angoli e in molteplici piani con una sola acquisizione, è in grado di visualizzare i tessuti molli esterni al vaso ed è naturalmente molto meno invasiva (8). Rispetto alla risonanza magnetica presenta una migliore risoluzione spaziale, l'assenza di fenomeni correlati al flusso in grado di distorcere e falsare le immagini, e la capacità di visualizzare le calcificazioni e gli stent metallici (8). Lo studio delle arterie renali con questa tecnica si svolge in 2 fasi. La prima fase consiste nell'esaminare sets di sezioni trasversali contigue o parzialmente sovrapposte che permettono come nelle TC tradizionali lo studio delle strutture non vascolari adiacenti (ossa, intestino, organi parenchimatosi). Per studiare i vasi acquistano importanza maggiore le tecniche di post-processing. Le migliori immagini vengono ottenute quando tra le sezioni trasversali successive vi è un *overlap* del 50-80%. In assenza di *overlap* le immagini appaiono a scalini e sono meno attendibili (8). Le principali tecniche di post-processing sono quattro: *multiplanar reformation*, *maximum intensità projection*, *shaded surface display*, *volumetric rendering*. Quest'ultima appare la tecnica più affidabile: con essa è stata ottenuta di recente una specificità del 99%, contro l'85-87% delle altre tecniche, conservando una sensibilità del 92% (9). Va considerato che l'esperienza del radiologo che segue l'esame, nell'usare a seconda dei casi l'una o l'altra tecnica o nell'associerle è un elemento fondamentale per una corretta interpretazione dei dati.

La TC spirale può essere utile anche nell'evidenziare alcuni elementi che accompagnano la stenosi quali la dilatazione post-stenotica, l'atrofia del parenchima e variazioni segmentarie dell'effetto parenchimografico (8). Il vero grosso limite della tecnica è la necessità di usare cospicue quantità di mezzo di contrasto anche se gli ultimi multidetector a rapida acquisizione permettono di usarne quantità minori. Ciò rende sostanzialmente controindicato l'esame nei pazienti con insufficienza renale moderata-severa in particolare se diabetici.

L'angiRM. I grandi miglioramenti tecnologici delle apparecchiature hanno reso l'angiRM una tecnica affidabile nella diagnosi anatomica di SAR soprattutto quando la lesione è situata nel tratto prossimale dell'arteria o all'ostio (8). Tuttavia la risoluzione spaziale dell'angiRM, pur molto migliorata con l'introduzione dei mezzi di contrasto paramagnetici (gadolinio), è tuttora ben lontana dall'essere ottimale. Tuttavia con la recente introduzione delle tecniche di acquisizione parallela che permettono di raddoppiare la risoluzione spaziale, si può ottenere una risoluzione di 1 mm cubo con un tempo di apnea di 20-25 sec (10). Resta presente, tuttavia, anche con gli apparecchi di ultima generazione e con l'uso dei mezzi paramagnetici, il rischio di sovrastimare l'entità della stenosi. Un altro grosso limite dell'angiRM è la scarsa capacità di identificare le arterie renali accessorie e quindi la presenza di stenosi in tali arterie. Nonostante tali limiti l'angiRM, non necessitando di mezzo

di contrasto iodati, è attualmente l'esame di scelta nei pazienti con insufficienza renale.

L'angiografia mediante cateterismo arterioso rimane il gold standard per la valutazione anatomica di una stenosi dell'arteria renale. Tuttavia anche questo esame non è esente da possibili errori. È stata riportata una importante variabilità nell'entità della stenosi stimata da diversi operatori (11). Per evitare falsi negativi è importante l'uso di immagini con la necessaria obliquità e talvolta bisogna ricorrere ad angolazioni cranio-caudali per evidenziare stenosi molto distali o stenosi del rene trapiantato. Per evitare *bias* nel determinare l'entità della stenosi e uniformare il giudizio degli operatori è importante prendere una serie di precauzioni: almeno un'immagine andrebbe sempre registrata assieme a un appropriato standard di riferimento (per esempio, un catetere con un marker radiopaco); negli studi longitudinali è importante registrare la distanza tra l'oggetto e la fonte di radiazioni e l'angolazione dell'immagine per ripetere l'esame nelle stesse condizioni (12). Una corretta valutazione dell'entità della stenosi richiede la misura del rapporto tra il diametro del segmento più ristretto e il diametro del vaso normale in posizione prossimale alla stenosi o distale al segmento post-stenotico. È utile riportare sia la percentuale di stenosi che il valore in mm del diametro vasale minimo (12).

Test di verifica

1) In un paziente con insufficienza renale moderato-severa, per confermare il sospetto clinico di stenosi dell'arteria renale, la tecnica di imaging da preferire è:

- La scintigrafia renale
- La scintigrafia renale sensibilizzata con captopril
- La TC spirale
- L'ecografia renale
- La angiRM.

2) I punti deboli dell'angi RM sono: (possono essere esatte più risposte)

- L'incapacità di visualizzare le stenosi prossimali
- La nefrotossicità
- La incapacità di visualizzare adeguatamente le stenosi distali
- L'alto costo dell'esame
- La mancanza di sensibilità.

3) Il gold standard per la diagnosi anatomica di SAR è:

- L'angiografia intravenosa computerizzata
- L'angiografia con CO₂
- L'angiografia intrarteriosa
- La TC spirale a 32 strati
- Nessuna delle tecniche citate.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

La diagnosi "anatomica" con gli ultrasuoni. L'uso degli ultrasuoni per la diagnosi della stenosi dell'arteria renale ha ricevuto notevoli consensi per la semplicità, non invasività e basso costo della tecnica. Una vera diagnosi "anatomica" di stenosi dell'arteria renale con gli ultrasuoni è di difficile realizzazione. Recentemente è stato proposto lo studio dell'anatomia delle arterie renali con il Power Doppler (PD) (13). Il PD è una tecnica complementare a quella del CD dalla quale differisce per alcuni aspetti: sia il CD che il PD elaborano le variazioni di frequenza del segnale ma processano differenti parametri. Il CD utilizza le variazioni della media delle frequenze per creare l'intensità del colore e le variazioni di fase per indicare le direzioni del flusso; il PD crea una mappa dell'intensità di colore, usando la potenza integrata del segnale doppler, che dipende dalla quantità di globuli rossi presenti nel vaso quale che sia la loro velocità di flusso (13). Poiché analizza un fenomeno differente il PD ha alcuni vantaggi (ed altrettanti svantaggi) rispetto al CD; il più importante è che permette una definizione migliore delle superfici intravascolari e le immagini sono indipendenti dall'angolo di insonazione; ciò è particolarmente utile nelle stenosi dell'arteria renale che sono situate profondamente nell'addome. Le immagini PD sono delle visualizzazioni simil-angiografiche del lume vascolare; il PD permette la visualizzazione di vasi sinuosi o a decorso contorto o ancora giacenti su piani differenti grazie all'indipendenza del segnale dall'angolo di insonazione (13). Naturalmente il PD ha anche molti svantaggi: il tempo di ottenimento dell'immagine è molto lungo è quindi risente degli artefatti da movimento; non permette di identificare la direzione e la velocità del flusso e quindi non permette di distinguere le vene dalle arterie. In sostanza è una tecnica complementare e non sostitutiva rispetto al CD (13). Il CD sfrutta invece la frequenza doppler per valutare la velocità del flusso in fase sistolica all'interno dell'arteria renale principale: quando tale velocità aumenta al di sopra di un certo valore si pone diagnosi di stenosi. Alcuni Autori preferiscono al valore assoluto della velocità di picco sistolico il rapporto tra la velocità all'interno dell'arteria renale e quella all'interno dell'aorta. Gli esperti consigliano come cut off un valore superiore ai 180-200 cm/sec quando si usa la velocità di picco sistolico all'interno dell'arteria renale e un rapporto superiore ai 3.5 quando si usa il rapporto tra le due velocità. Secondo altri Autori un rapporto di 3 migliorerebbe notevolmente la sensibilità dell'esame con scarsi effetti negativi sulla specificità (14). Il punto critico dell'esame è la necessità di identificare correttamente l'arteria renale e questo dipende in larga misura dall'abilità tecnica dell'operatore. Per ovviare a questo inconveniente è stato proposto lo studio dei cosiddetti indici parenchimali (15), essi sono: la forma dell'onda che diminuisce in altezza e si appiattisce (il cosiddetto effetto parvus-tardus), l'indice di accelerazione del picco sistolico (normale $> 300 \text{ cm/sec}^2$), l'aumento del tempo di accelerazione (normale $> 70 \text{ msec}$), la perdita del picco sistolico precoce. Sebbene tali indici

siano di facile esecuzione essi mancano di sensibilità e specificità per la intrinseca variabilità di essi nella popolazione normale (16). I sostenitori del valore di tali indici valorizzano le differenze nei parametri ottenibili tra il rene stenotico e quello sano. Tuttavia, la recente segnalazione di differenze della circolazione tra i due reni, anche in assenza di stenosi, nei pazienti con ipertensione primitiva (17) ne diminuisce ulteriormente l'attendibilità. La mancata standardizzazione dei criteri diagnostici del CD ha portato a una discrepanza notevole nei risultati riportati in letteratura. Si va da eccellenti risultati con specificità e sensibilità dell'ordine del 98% con accuratezze diagnostiche positiva e negativa rispettivamente di 0.99 e 0.97 (14) a risultati decisamente scoraggianti quali riportati da Desberg et al (18) con accuratezza diagnostica praticamente nulla. Il nostro parere è che si tratti di un esame valido purché vengano utilizzati i giusti criteri (studio della velocità di picco a livello della stenosi) e sia effettuato da mani esperte, pur non potendosi negare le difficoltà tecniche che lo rendono non utilizzabile in casi particolari. Particolari difficoltà nell'esecuzione dell'esame si incontrano quando: l'aorta è estremamente tortuosa, quando le arterie renali hanno origine anteriore e posteriore invece che laterale, quando il paziente è obeso e in caso di notevole meteorismo. Difficilmente con l'ecoDoppler si riescono ad identificare le arterie accessorie. Una stenosi di tali arterie sfugge quindi frequentemente anche a un operatore esperto. Va tuttavia sottolineato che la presenza di una stenosi di un'arteria accessoria con arterie renali principali normali è evento piuttosto raro, riscontrandosi nell'1.5% dei casi (19).

Gli esami che permettono di studiare il danno renale

Una volta identificata una stenosi dell'arteria renale bisogna delineare un nesso tra l'alterazione vascolare e l'eventuale danno renale ed inoltre stabilire se siamo in presenza di un danno renale reversibile o invece irreversibile.

Alcuni degli esami utilizzati per la diagnosi anatomica di stenosi dell'arteria renale angioRM e il CD sono utili anche sotto questo aspetto. Ad essi si deve aggiungere la scintigrafia renale sensibilizzata con ACE-inibitori che fornisce solo dati funzionali e non anatomici.

Il CD oltre a permetterci di diagnosticare la presenza di una stenosi mediante lo studio della velocità all'interno dell'arteria renale, fornisce utili dati sullo stato dei vasi intrarenali. Il parametro più usato a tale scopo è l'**indice di resistenza (IR)** che è identificato dalla formula $\text{velocità sistolica-velocità diastolica/velocità sistolica}$. I presupposti fisiopatologici che sono alla base dell'utilizzo di tale indice sono i seguenti: più le resistenze dei vasi intrarenali sono elevate maggiore sarà la caduta del flusso in diastole e quindi minore la velocità diastolica. Quando essa tende a zero l'indice di resistenza tende a uno e quindi un indice

vicino all'unità esprimerà resistenze molto elevate. Nei soggetti normali e in giovane età l'indice si aggira su 0.5-0.6. Al di sopra di 0.7 le resistenze sono considerate patologiche. Tuttavia va considerato che negli anziani e nei bambini l'indice può superare fisiologicamente questo valore (20). Questo indice potrebbe essere particolarmente utile nei pazienti con stenosi poiché una stenosi emodinamicamente significativa dovrebbe indurre una vasodilatazione compensatoria a valle e quindi, in teoria, una diminuzione dell'indice di resistenza. Trovare pertanto un indice di resistenza elevato in un paziente con stenosi è indice di un danno strutturale delle arteriose a valle e quindi di una nefroangiosclerosi. In tale situazione un recupero funzionale completo dopo rivascolarizzazione sarebbe improbabile. I dati ottenuti da Radermacher et al (21) sembrerebbero confermare tale impostazione. In realtà vi sono molti dubbi sul significato fisiopatologico dell'indice di resistenza perché sono molti i fattori in grado di influenzarlo. Nei primi studi con la tecnica doppler si è dato per scontato che l'indice di resistenza e le resistenze vascolari renali fossero la stessa cosa e addirittura in alcuni lavori i due termini sono considerati intercambiabili. Ciò ha portato a molti equivoci in parte chiariti da studi più recenti. In particolare negli studi effettuati su rene isolato di coniglio nel quale era possibile controllare adeguatamente e variare uno alla volta i fattori in grado di influire sull'indice di resistenza è stato dimostrato un effetto molto modesto delle resistenze vascolari periferiche (l'indice aumenta solo per aumenti estremi, non fisiologici, delle resistenze periferiche). L'IR è invece influenzato in maniera sostanziale dalla distensibilità (cioè dalla compliance) della parete delle arteriole. Tale distensibilità è a sua volta, funzione delle proprietà viscoelastiche della parete e della pressione interstiziale renale. Ne consegue che un aumento dell'indice si ha in presenza di vasi rigidi (come nell'anziano) e in presenza di aumentata pressione interstiziale (fibrosi interstiziale). È interessante notare che la compliance vascolare oltre ad essere importante di per sé condiziona il rapporto tra IR e resistenze vascolari periferiche nel senso che quando la compliance è buona le resistenze hanno un certo ruolo nel determinare il valore dell'IR quando la compliance si riduce il ruolo delle resistenze vascolari diventa trascurabile (22).

Pur con questi limiti interpretativi l'indice di resistenza risulta clinicamente utile. Esso esprime comunque un danno strutturale e quindi fornisce dati prognostici di una certa utilità. Questa utilità è particolarmente evidente quando l'IR è basso; per fare un esempio: in un paziente che presenta una stenosi bilaterale (o monolaterale in rene unico) con insufficienza renale e IR inferiore a 0.6 vi è la certezza che l'insufficienza renale è reversibile, perché dovuta all'ipoperfusione e quindi l'intervento di rivascolarizzazione pagherà in termini di recupero funzionale renale. Non è tuttavia vero il contrario: quando la stenosi si associa a un IR alto (>0.8) infatti, pur potendosi escludere un recupero funzionale completo, data la presenza di una

quota di danno strutturale intrarenale, non si può escludere un miglioramento, anche sensibile, della funzionalità renale, dato che la riduzione del VFG da ipoperfusione (quota reversibile) potrebbe sommarsi alla riduzione da danno strutturale renale (quota irreversibile). In questo caso avremmo un miglioramento, funzionale ma non la normalizzazione della creatininemia. Questo spiega perché nei dati di Radermacher et al (21) l'IR basso ha una buona accuratezza diagnostica positiva, ma l'IR alto ha una meno buona accuratezza diagnostica negativa.

L'angioRM e lo studio funzionale dei reni stenotici

Uno dei vantaggi della risonanza magnetica applicata alla patologia renovascolare è la possibilità, intrinseca alla tecnica, di ottenere contemporaneamente dati anatomici e funzionali. Sfruttando le risorse della risonanza si possono infatti studiare la quantità del flusso arterioso, le caratteristiche del flusso, la perfusione tissutale renale e la funzione escretoria del rene interessato dalla stenosi (10).

Una interessante applicazione della risonanza è la possibilità di effettuare delle curve renografiche sfruttando il contrasto paramagnetico. Tale possibilità, provata sperimentalmente nell'animale da esperimento, ed in corso di sperimentazione nell'uomo, si basa sulla possibilità di separare completamente l'effetto T2 da quello T1. Si ottengono pertanto delle curve di flusso paragonabili a quelle ottenute con la medicina nucleare e tali curve possono essere studiate sia prima che dopo l'applicazione di ACE-inibitori permettendo di valutare l'attivazione del sistema renina angiotensina. Con la risonanza magnetica si possono inoltre ottenere dei profili di flusso molto simili a quelli ottenibili con il doppler. È possibile identificare il picco sistolico precoce, misurarne l'ampiezza e quindi identificare situazioni di *pulsus parvus-tardus* e misurare un indice corrispondente all'indice di resistenza ottenuto con l'ecodoppler (23).

Alcuni Autori (23) sono riusciti a studiare in modo preciso la perfusione renale, usando come mezzo di contrasto paramagnetico particelle ultrasottili di ossido di ferro. A differenza del gadolinio che viene rapidamente filtrato questo materiale resta completamente intravascolare e quindi permette una stima attendibile del flusso corticale. Con lo stesso materiale si possono ottenere ottime immagini dell'arteria renale con la tecnica della 3D contrast-enhanced angiography. Con lo stesso esame è quindi possibile mettere in relazione il grado anatomico della stenosi con il deficit di perfusione corticale (23).

Scintigrafia renale con ACE-inibizione

Il valore della scintigrafia renale sensibilizzata sia nell'identificare i pazienti con stenosi dell'arteria renale, sia nel-

l'identificare quelli che beneficavano della rivascolarizzazione è controverso. Alcuni studi non controllati hanno mostrato un'associazione tra la positività al test e il miglioramento dell'ipertensione dopo angioplastica con una sensibilità media del 92% (range 84-100%) ed una specificità in media più bassa, intorno al 78% (range 62-100%) (24). Altri studi tuttavia sono stati più deludenti e in particolare, uno studio prospettico canadese ha mostrato una bassa predittività dell'esame rispetto al miglioramento della pressione arteriosa (25).

Sono state proposte alcune variazioni del test, usando lo sforzo fisico invece dell'ACE-inibizione o i sartanici invece degli ACE-inibitori senza sostanziali vantaggi (26).

Uno dei motivi della discordanza di risultati è l'uso improprio della scintigrafia. Un test positivo indica solamente l'attivazione del sistema renina-angiotensina e niente altro. Valutare pertanto la sensibilità e la specificità del test nell'identificare una SAR verso angiografia è letteralmente un non senso. La presenza di una scintigrafia negativa in presenza di una stenosi anche del 70-80% all'arteriografia non è un falso negativo. Semplicemente ci dice che quella stenosi non è in grado di attivare il sistema RAA, perché non determina l'adeguata caduta di pressione al livello del barocettore dell'arteriola afferente o, qualche volta, perché il sistema è iporesponsivo. Viceversa l'attivazione del sistema in assenza di stenosi non è un falso positivo ma ci dice solamente che è presente un meccanismo diverso dalla stenosi in grado di attivare il SRAA (per esempio una disidratazione).

Considerato sotto questo aspetto e con queste limitazioni il test potrà avere una utilità non diagnostica ma prognostica, purché sia condotto in Centri con esperienza e ponendo attenzione alle interazioni farmacologiche in grado di attivare il sistema.

Test di verifica

1) La diagnosi di stenosi dell'arteria renale mediante studio con ultrasuoni può essere correttamente posta quando:

- La velocità di flusso sistolico è superiore ai 200 cm/sec
- La velocità di flusso sistolico è superiore ai 3.5 m/sec
- L'indice di resistenza è aumentato
- Vi è una differenza del tempo di accelerazione tra i due reni
- Non si riesce ad identificare una arteria renale.

2) L'indice di resistenza esprime soprattutto:

- La resistenza elettrica del tessuto renale
- La resistenza al passaggio degli ultrasuoni
- Le resistenze vascolari periferiche intrarenali
- La ridotta compliance dei vasi intrarenali e la fibrosi interstiziale
- La resistenza opposta dalla stenosi al passaggio del sangue.

3) Una modifica delle curve renografiche dopo assunzione di captopril esprime:

- La presenza di stenosi emodinamicamente significativa
- L'assenza di una stenosi emodinamicamente significativa
- L'attivazione del sistema renina-angiotensina intrarenale
- La presenza di una stenosi controlaterale
- L'espansione del pool sodico.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

L'uso coordinato delle varie tecniche diagnostiche

L'identificazione della popolazione a rischio

Non si insisterà mai abbastanza sulla necessità di prelezionare i pazienti da avviare all'iter diagnostico mediante un uso giudizioso dei dati clinici (Tab. III). In base ai dati anamnestici e all'esame obiettivo si può selezionare una popolazione con una prevalenza elevata di stenosi dell'arteria renale (intorno al 25-30%). In assenza di questo lavoro preliminare l'accuratezza diagnostica di qualsiasi indagine strumentale risulterà inaccettabilmente bassa (27). Secondo alcuni esperti si può ottenere con i soli dati clinico-anamnestici una tale accuratezza diagnostica, paragonabile a quella di esami strumentali, sì da poter inviare direttamente all'arteriografia. Il nostro personale parere è che, considerati i rischi che l'arteriografia comporta, sia utile un passaggio intermedio mediante l'effettuazione di un esame non invasivo. Tuttavia su quale sia l'esame da scegliere non siamo in grado di fornire una risposta valida per tutte le situazioni. La scelta deve infatti tener conto delle disponibilità diagnostiche e dell'organizzazione locali. Infatti se la presenza di un medico esperto nell'impiego degli ultrasuoni farà preferire come tecnica di prima scelta la tecnica eco-colorDoppler, la mancanza di tale figura professionale o alcune particolari condizioni cliniche del paziente (obesità, meteorismo) indirizzeranno la scelta verso altre tecniche quali la TC spirale o l'angioRM. Quando ambedue le tecniche saranno disponibili si preferirà la angioRM in presenza di diabete o insufficienza renale moderata-severa (onde evitare la tossicità da mezzo di contrasto), si darà invece la preferenza alla TC spirale, per la migliore definizione diagnostica che fornisce, in assenza delle condizioni sopra descritte, in presenza di devices metallici e quando è necessario studiare la parete esterna dei vasi (sospette calcificazioni vascolari).

Cosa fare in presenza di una stenosi

Una volta fatta diagnosi anatomica di SAR, inizia la parte più difficile del percorso diagnostico e terapeutico. La presenza di SAR non significa relazione tra la lesione anatomica e il danno renale e nemmeno indica con certezza una progressione verso l'insufficienza renale terminale (28). Tutto lo sforzo sarà quindi volto a mettere in relazione la stenosi con le patologie eventualmente presenti (ipertensione, insufficienza renale) e a valutarne la capacità di determinare un danno renale evolutivo.

In realtà, a parte alcune situazioni cliniche ben codificate e che sono riportate in Tabella IV, l'utilità dell'intervento di rivascolarizzazione non è facile da stabilire.

I vantaggi teorici della rivascolarizzazione sono di tre tipi: la normalizzazione o il miglioramento del controllo pressorio, il recupero funzionale renale, la prevenzione dell'end stage renale disease.

La normalizzazione pressoria, intesa come l'ottenimento di valori pressori inferiori o uguali a 140/90 mmHg senza

alcuna terapia farmacologica, è fenomeno piuttosto raro (10-20% dei casi) nelle forme ateromasiche, mentre la si ottiene nella maggior parte delle forme displasiche (29). Si ottiene invece, anche nelle forme ateromasiche, la possibilità di ridurre il numero dei farmaci antipertensivi necessari a un buon controllo pressorio, in una percentuale significativa di casi (30-50%). Tale vantaggio, non trascurabile ma nemmeno decisivo per la prognosi del paziente, va pesato contro il rischio di complicanze della manovra.

Il recupero funzionale renale si ha nel 25-30% dei casi e non è facile da prevedere (Tab. V). Un recupero significativo in termini di funzione renale globale, si ha quasi esclusivamente nelle forme bilaterali e quando è presente un rene unico anatomico o funzionale. In questi casi la presenza di una scintigrafia positiva e/o di un basso indice di resistenza sono indici prognostici utili a prevedere il recupero funzionale. L'indice di resistenza, erroneamente confuso con le resistenze vascolari renali, non ha interpretazione soddisfacente a livello fisiopatologico. Sembra dipendere sia dalla compliance dei vasi intrarenali che

TABELLA III - CARATTERISTICHE CLINICHE ASSOCIATE ALLA STENOSI DELL'ARTERIA RENALE

- Anamnesi positiva per forte consumo di sigarette
- Ipertensione resistente all'uso di più farmaci antipertensivi
- Ipertensione a decorso accelerato
- Ipertensione associata ad insufficienza renale senza cause apparenti
- Insufficienza renale che compare dopo l'uso di ACE-inibitori
- Presenza di soffio para-ombelicale o addominale
- Edema polmonare ricorrente senza evidenza di cardiopatia

TABELLA IV - QUANDO RIVASCOLARIZZARE È UN ATTO DOVUTO

- Nei pazienti con stenosi emodinamicamente significativa ed associata a ipertensione severa e resistente alla terapia
- Peggioramento funzionale renale dopo ACE inibitori, quando tali farmaci sono indispensabili (es: scompenso cardiaco, ipertensione severa)
- Dialisi dipendenza ma con diametri renali sostanzialmente normali
- "Flash pulmonary edema" recidivante

TABELLA V

Le domande da porsi	Cosa misurare	Con quali esami	Facilità di esecuzione
La stenosi è emodinamica?	Velocità di flusso sistolico	Eco-colorDoppler	+++
La stenosi è emodinamica?	Gradiente pressorio trans-stenotico	Cateterismo arteria renale	+
La filtrazione glomerulare è renino dipendente?	Curve renografiche basali e dopo captopril	Reno-scintigrafia con radioisotopi Curve con mezzi paramagnetici	+++ +
La filtrazione glomerulare è renino dipendente?	Creatininemia basale e dopo ACE inibizione	Dosaggio creatininemia	++++
Vi è un danno renale irreversibile?	Indice di resistenza	Eco-colorDoppler	+++
Vi è un danno renale irreversibile?	Diametri renali	Ecografia TAC	+++
Vi è un danno renale irreversibile?	Spessore corticale	Ecografia, TAC	+++
Il grado di insufficienza renale è proporzionale al grado di stenosi?	Tipo di stenosi; bilaterale, in rene unico funzionale	Angiografia, TC spirale AngioRM	++
Il grado di insufficienza renale è proporzionale al grado di stenosi?	Rapporto creatininemia/diametro stenosi	Angiografia	+

dall'entità della pressione interstiziale renale e, solo in ultima analisi, dalle resistenze vascolari (25). Dal punto di vista clinico può essere usato, con buona approssimazione, per esprimere il grado di compromissione strutturale globale dell'organo e quindi il danno cronico irreversibile. In effetti quando la riduzione del VFG è dovuta esclusivamente alla stenosi l'indice sarà normale o addirittura ridotto. La situazione ottimale è quella in cui è presente una insufficienza renale associata a un indice di resistenza normale. In tale situazione, per la verità poco comune nella pratica clinica, il recupero funzionale è pressoché sicuro. Tuttavia, nella situazione più comune, insufficienza renale associata ad indice di resistenza elevata, il valore predittivo dell'indice è piuttosto scarso. Si può prevedere agevolmente che la rivascolarizzazione non porterà alla normalizzazione del VFG (per la presenza di una quota di danno irreversibile), ma non si può escludere un recupero parziale ma clinicamente significativo della funzionalità renale.

La progressione verso l'insufficienza renale è un fenomeno multifattoriale e solo in parte ben conosciuto. Una delle cause di tale progressione è indubbiamente l'occlusione completa della (delle) arteria (e) renale (i). Tale fenomeno avviene nel 3-17% dei casi nel giro di alcuni anni (30). Questo significa che nella grande maggioranza dei casi le arterie restano pervie per molti anni. Intervenire quindi in tutti i casi per prevenire l'occlusione è un non senso. L'atteggiamento più saggio è quindi quello di monitorizzare i pazienti ed intervenire quando si ha la certezza che il grado di stenosi va aumentando o la funzione renale va peggiorando o i diametri renali si vanno riducendo.

Test di verifica

1) Le tecniche di imaging (TC spirale, angiRM, scintigrafia) vanno effettuate:

- In tutti i pazienti ipertesi
- Nei pazienti ipertesi che giungono a un Centro per lo studio dell'ipertensione
- Dopo aver selezionato in base ai dati clinico-anamnestici una popolazione con una prevalenza stimata di stenosi dell'arteria renale fra il 20 e il 30%
- Nei pazienti con ipertensione grave
- Non vanno mai effettuate.

2) I pazienti con stenosi dell'arteria renale diagnosticata casualmente in corso di angiografia coronarica:

- Vanno sempre trattati con angioplastica
- Vanno sempre trattati con posizionamento di STENT
- Non vanno mai trattati
- Vanno sottoposti a trattamento medico
- Vanno sottoposti a rivascolarizzazione dopo avere valutato il rapporto causale tra stenosi e quadro clinico e le eventuali controindicazioni.

3) Il recupero funzionale renale dopo rivascolarizzazione è altamente probabile se:

- L'insufficienza renale è severa
- L'ipertensione è severa
- La stenosi è severa in rene unico funzionale
- Coesistono insufficienza renale e basso indice di resistenza all'ecodoppler
- Vi è una renina elevata.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

L'approccio diagnostico alla malattia renovascolare è complesso. Una corretta sequenza diagnostica richiede: la diagnosi anatomica di stenosi dell'arteria renale (SAR), la diagnosi di ipertensione renovascolare (IRV), la diagnosi di nefropatia ischemica (NI). La presenza di una componente della malattia non implica necessariamente la presenza delle altre.

Tecniche diagnostiche utili alla diagnosi anatomica di SAR sono la angio-risonanza magnetica, la TC spirale delle arterie renali e la angiografia addominale e selettiva delle arterie renali.

La diagnosi di IRV richiede la dimostrazione del nesso causale tra SAR e aumento dei valori pressori; la diagnosi di NI richiede la dimostrazione del nesso causale tra SAR e riduzione del GFR. Le tecniche adatte a diagnosticare IRV e NI sono: la scintigrafia renale captopril, l'ecocolor doppler con valutazione degli indici parenchimali e loro modificazione dopo captopril, l'interpretazione delle curve ottenute con mezzi paramagnetici, la misurazione del gradiente trans-stenotico.

Per la valutazione del danno strutturale renale possono essere utili: la valutazione dell'indice di resistenza ottenuto con il doppler, la valutazione dei diametri renali, lo spessore della corticale, il grado di assunzione dei mezzi paramagnetici.

La scelta delle tecniche deve tener conto del quadro clinico del paziente (presenza o meno di insufficienza renale, presenza di comorbidità). Un uso attento e coordinato delle varie opzioni diagnostiche permetterà al clinico di ottenere i migliori risultati.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Alessandro Zuccalà

Servizio di Nefrologia e Dialisi "Laerte Poletti"

Ospedale Civile di Imola

Via Montericco, 4

40028 Imola (BO)

e-mail: a.zuccala@ausl.imola.bo.it

Bibliografia

1. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population based study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 443-51.
2. Zuccalà A, Zucchelli P. Ischemic nephropathy: diagnosis and treatment. *J Nephrol* 1998; 11: 318-24.
3. Fatica R, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1184-90.
4. Johanson M, Herlitz H, Jensen G, Rundqvist B, Fiberg P. Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis: Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. *J Hypertens* 1999; 17: 1743-50.
5. White CJ. Open renal arteries are better than closed renal arteries. *Cather Cardiovasc Diagn* 1998; 45: 9-10.
6. Morganti A, Bencini C, Del Vecchio C, Strata M. Treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl): S187-9.
7. Rubin GD. Techniques for performing multidetector-row computed tomographic angiography. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001; 4: 2-14.
8. Olin JD, Kaufman JA, Bluemke DA, et al. Atherosclerotic vascular disease conference. Writing group IV: Imaging. *Circulation* 2004; 109: 2626-33.
9. Johnson PT, Halpern EJ, Kuszyk BS, Heath DG, Wechsler RJ, Nazarian LN, et al. Renal artery stenosis: CT angiography-comparison of real-time volume-rendering and maximum intensity projection algorithms. *Radiology* 1999; 211: 337-43.
10. Schoenberg SO, Rieger J, Johannson LO, et al. Diagnosis of renal artery stenosis with magnetic resonance angiography: update 2003. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1252-6.
11. van Jaarsveld BC, Pieterman H, van Dijk LC, et al. Inter-observer variability in the angiographic assessment of renal artery stenosis. *J Hypertens* 1999; 17: 1731-6.
12. Rundback JH, Sacks D, Kent CD, et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. *Vasc Interv Radiol* 2003; 14 (Suppl): S477-9.
13. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler Rs. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency based color Doppler US. *Radiology* 1994; 190: 853-6.
14. Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, et al. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 833-8.
15. Handa N, Fukunaga R, Etani H, Yoneda S, Kimura K, Kawada T. Efficacy of echo-Doppler examination for the evaluation of renovascular hypertension. *Ultrasound Med Biol* 1988 14: 1-5.
16. Kliewer MA, Hertzberg BS, Keogam MT, et al. Early systole in the healthy kidney: variability of doppler US in waveforms parameters. *Radiology* 1997; 205: 109-13.
17. van Onna M, Houben AJHM, Kroon AA, et al. Asymmetry of renal blood flow in patients with moderate to severe hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 108-13.
18. Desberg AL, Paushter DM, Lammert GK, et al. Renal artery stenosis: evaluation with color Doppler flow imaging. *Radiology* 1990; 177: 749-53.
19. Bude RO, Forae AR, Caolli EM, Nighlem HV. Is it necessary to study accessory artery when screening the renal arteries for renovascular hypertension. *Radiology* 2003; 226: 411-6.
20. Keogan M, Kliewer M, Hertzberg B, DeLong DM, Tupler RH, Carrol BA. Renal resistive indexes variability in Doppler US measurement in a population. *Radiology* 1996; 199: 165-9.
21. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-17.
22. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and resistive index in isolated perfused kidneys. *Radiology* 1999; 213: 258-64.
23. Gardy SJ, Sudarshan TAP, Sheppard DG, Allan LC, McLeay TB, Houston JG. Dynamic MRI contrast enhancement of renal cortex: a functional assessment of renovascular disease in patients with renal artery stenosis. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 461-6.
24. Fommei E, Ghione S, Hilson AJ, et al. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 617-23.
25. Soulez G, Therasse E, Qanadli SD, et al. Prediction of clinical response after renal angioplasty: respective value of renal Doppler sonography and scintigraphy. *AJR* 2003; 181: 1029-35.
26. Karanikas G, Becherer A, Wiesner A, Dudczac R, Kletter K. ACE-inhibition is superior to angiotensin receptor blockade for renography in renal artery stenosis. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 312-8.
27. Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P. Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 3): S179-83.
28. Leertouwer TC, Pattynama PMT, van den Berg-Huisman A. Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease. A case for treatment? *Kidney Int* 2001; 39: 1480-3.
29. Losinno F, Zuccalà A, Busato F, Zucchelli P. Renal artery angioplasty for renovascular hypertension and preservation of renal function: long term angiographic and clinical follow up. *AJR* 1994, 162: 853-7.
30. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Deinum J, Steyeberg EW, Habbema JDF. Which patients with hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis benefit from intervention? *J Hum Hypertens* 2004, 18: 91-6.