



LA MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA

S. Turina¹, G. Mazzola¹, C. Venturelli¹, F. Valerio¹, N. Dallera¹, R. Kenou¹, L. Sottini¹,
D. Maffeo², R. Tardanico³, P. Faggiano², F. Scolari⁴

¹Cattedra di Nefrologia, Università di Brescia, Brescia

²Cattedra e Divisione di Cardiologia, Università e Spedali Civili, Brescia

³Anatomia Patologica, Spedali Civili, Brescia

⁴Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Seconda Divisione di Nefrologia, Presidio di Montichiari, Brescia

Atheroembolic renal disease

Atheroembolic renal disease can be defined as renal failure due to occlusion of the renal arterioles by cholesterol crystal emboli usually dislodged from ulcerated atherosclerotic plaques of the aorta. Atheroembolic renal disease is part of multisystem disease, since the embolization usually involves other organ systems such as the gastrointestinal system, central nervous system, and lower extremities. The kidney is frequently involved because of the proximity of the renal arteries to the abdominal aorta, where erosion of atheromatous plaques is most likely to occur. Embolization may occur spontaneously or after angiographic procedures, vascular surgery, and anticoagulation. In the last decade, atheroembolic renal disease has become a recognizable cause of renal disease. An ante-mortem diagnosis of the disease is possible in a significant proportion of cases as long as the level of diagnostic suspicion is high. The disease can severely affect kidney and patient survival. Although no specific treatment has been proven efficacious, use of statins may be justifiable and such therapy would be a reasonable choice for future treatment trials. (G Ital Nefrol 2009; 26: 181-90)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Embolization,
Renal failure,
Atheroembolic
disease

PAROLE CHIAVE:

Embolizzazione,
Insufficienza
renale,
Malattia
ateroembolica

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Francesco Scolari
Cattedra di Nefrologia, Brescia
Azienda Ospedaliera Spedali Civili
di Brescia
Seconda Divisione di Nefrologia
Presidio di Montichiari
Via Giuseppe Ciotti, 154
25018 Montichiari (BS)
e-mail: scolari@med.unibs.it

DEFINIZIONE

La malattia ateroembolica è una patologia sistemica coinvolgente numerosi organi ed apparati, determinata dall'embolizzazione di cristalli di colesterolo provenienti da placche aterosclerotiche dell'aorta. Tali emboli determinano l'occlusione di piccoli vasi arteriosi nei distretti colpiti. La malattia ateroembolica venne descritta per la prima volta nel 1862 da Panum (1). Nel 1945 Flory fornì la prima descrizione dettagliata di questa patologia che per lungo tempo venne considerata una rarità anatomico-patologica, per poi divenire un'entità clinica ben definita (2-7). Negli ultimi anni, sono stati condotti numerosi studi clinici sull'ateroembolismo, rendendo possibile una corretta diagnosi in vivo in un significativo numero di pazienti (8-9).

EPIDEMIOLOGIA

La malattia renale ateroembolica generalmente colpisce pazienti di sesso maschile, di età avanzata (età media tra 66 e 70 anni), con storia di aterosclerosi diffusa. La razza caucasica risulta essere la più colpita (3). La reale incidenza della malattia renale ateroembolica è difficile da stimare. Gli studi sistematici sull'incidenza della malattia diagnosticata ante-mortem sono rari. La malattia non sembra essere un evento raro nella pratica clinica quotidiana. Mayo e Swartz (9) esaminando 402 cartelle cliniche hanno trovato un'incidenza clinicamente rilevabile attorno al 4%. Belenfant et al. (10) hanno segnalato che nel 3% di 2102 pazienti sottoposti a terapia nefrologica ricoverati in unità di terapia intensiva veniva posta diagnosi

di malattia ateroembolica. Nel corso di autopsie condotte su pazienti anziani (età maggiore di 65 anni) con aterosclerosi, sottoposti a intervento per aneurisma dell'aorta addominale, Thurlbeck e Castlemann (11) riportarono un'incidenza del 4%; l'incidenza saliva al 77% in presenza di severa, diffusa, ed ulcerata aterosclerosi. In uno studio comprendente 755 biopsie renali consecutive, Jones e Iannaccone riportarono un'incidenza dell'1.1% (12).

Questi studi retrospettivi non permettono di calcolare l'incidenza vera della malattia renale ateroembolica; i casi diagnosticati sono di solito i più gravi e rappresentano solo la punta dell'iceberg. Inoltre, risulta difficile anche quantificare la rilevanza clinica dell'embolismo conseguente ad angiografia, che risulta essere bassa, perché la maggior parte degli studi sono caratterizzati da *follow-up* breve. Nonostante queste limitazioni, l'incidenza dell'ateroembolismo sembra essere in aumento. Le possibili ragioni includono: una maggiore conoscenza della patologia; una maggiore longevità della popolazione generale, associata ad aterosclerosi più severa e diffusa; l'utilizzo sempre più frequente di procedure vascolari invasive e della terapia anticoagulante e/o trombolitica nella pratica clinica.

FATTORI PREDISPONENTI

I fattori di rischio della malattia ateroembolica sono i medesimi dell'aterosclerosi ed includono fattori modificabili e non modificabili, quali fumo, ipercolesterolemia, ipertensione, obesità e diabete. La presenza di una placca aterosclerotica ulcerata è infatti il requisito fondamentale per lo sviluppo della malattia ateroembolica. Ciascuna placca è composta da una capsula fibrosa che riveste un core costituito da macrofagi, frammenti di tessuto fibrotico e cristalli di colesterolo. Le placche con un core ricco di lipidi e una capsula sottile sono quelle maggiormente predisposte all'ulcerazione. Oltre alla composizione della placca, la presenza di stress emodinamico o meccanico possono danneggiare od indebolire la capsula fibrosa, facilitando la rottura della placca stessa e la conseguente immissione in circolo dei cristalli di colesterolo. L'embolismo può quindi verificarsi spontaneamente o in seguito a manovre invasive a carico della parete dei grossi vasi (procedure angiografiche o interventi di chirurgia vascolare) o all'impiego di terapia anticoagulante.

Le procedure chirurgiche vascolari note per la loro tendenza allo sviluppo di emboli di colesterolo comprendono le resezioni vascolari con sostituzione di aneurismi dell'aorta addominale, il by-pass aorto-iliaco ed aorto-femorale, l'endoarterectomia carotidea, gli interventi di cardiocirurgia ed il trapianto di rene (13-15). Durante questi interventi chirurgici l'incisione del-

l'arteria, il clampaggio o la semplice manipolazione del vaso possono ledere la placca aterosclerotica. L'embolizzazione da cristalli di colesterolo può verificarsi anche in seguito a procedure radiologiche vascolari invasive, come l'aortografia, l'angiografia coronarica, il cateterismo cardiaco, l'angioplastica transluminale percutanea delle coronarie, delle arterie renali o di altri distretti arteriosi. Il meccanismo patogenetico alla base di questo processo è il trauma meccanico indotto dal catetere a livello della placca aterosclerotica (16, 17). La coronarografia per via femorale è la più frequente tra le procedure predisponenti la malattia ateroembolica, dato che le placche aterosclerotiche sono più comunemente localizzate a livello dell'aorta addominale (8, 18). Nei casi in cui è stata diagnosticata una severa aterosclerosi, è stato suggerito l'uso di un accesso arterioso brachiale. Tra i fattori predisponenti meritano particolare attenzione la terapia anticoagulante (orale e parenterale) e la terapia trombolitica. Questi farmaci facilitano l'ateroembolismo prevenendo la formazione di trombi protettivi al di sopra delle placche ulcerate e sono in grado di provocare la destabilizzazione di una placca inducendo un sanguinamento all'interno della stessa (3-6). Spesso l'uso della terapia trombolitica per il trattamento dell'infarto miocardico agisce come fattore precipitante (18-21). Nonostante ciò, l'ateroembolismo è una complicanza frequentemente sottovalutata nei grandi studi riguardanti la terapia trombolitica per l'IMA (22, 23).

I primi dati della letteratura mostravano un'elevata percentuale di ateroembolismo renale a genesi spontanea (tra il 40 e il 60%) (3-5). Studi più recenti hanno invece dimostrato che l'embolizzazione da cristalli di colesterolo è più frequentemente associata ad eventi precipitanti (9, 14, 24). Questo sembra imputabile all'utilizzo sempre più frequente di procedure vascolari invasive e della terapia anticoagulante o trombolitica.

ANATOMIA PATOLOGICA

Una volta entrati in circolo, gli emboli da cristalli di colesterolo penetrano nelle piccole arterie del diametro compreso tra 150 e 200 μ m. Gli emboli colesterinici attivano una reazione infiammatoria, spesso di tipo granulomatoso, caratterizzata dall'infiltrazione nella parete vasale di macrofagi e di cellule giganti multinucleate (3-6). La reazione infiammatoria indotta dalla presenza dei cristalli di colesterolo, che fungono da corpo estraneo, scatena una risposta endoteliale caratterizzata dall'ispessimento della tonaca intima e dalla fibrosi dei vasi colpiti. L'intero processo comporta un restringimento o la completa obliterazione del lume vascolare. Queste modificazioni patologiche determinano danni ischemici o infartuali ai tessuti distali perfusi dai vasi col-

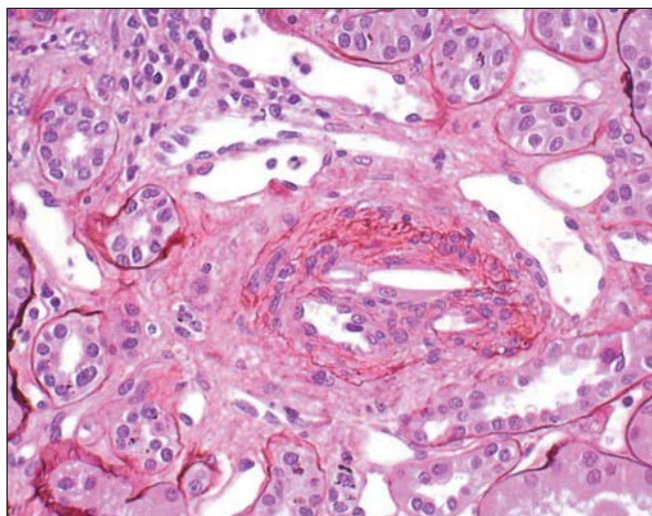


Fig. 1 - Emboli di colesterolo in una arteriola renale.

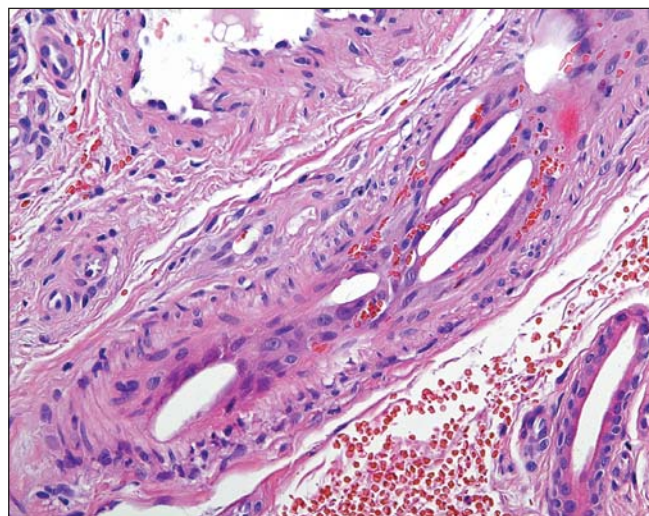


Fig. 2 - Emboli di colesterolo in una arteriola del derma.

piti (3-6). Sulla base delle alterazioni tissutali individuate nelle biopsie renali, Jones e Iannaccone identificarono tre fasi di malattia ateroembolica. Nella prima fase erano evidenti emboli colesterinici freschi che determinavano una lesione endoteliale e una risposta precoce degli istiociti. La fase intermedia era caratterizzata dalla comparsa di cellule giganti e dall'ispessimento dell'intima. L'ultima fase mostrava la fagocitosi dei cristalli di colesterolo da parte degli istiociti e la formazione di tessuto fibroso (11).

L'elemento distintivo dell'istologia della malattia ateroembolica è rappresentato dall'occlusione del lume delle piccole arterie da parte di materiale aterosclerotico. Poiché i lipidi vengono dissolti dai solventi utilizzati per la processazione routinaria dei tessuti, ciò che rimane è la presenza di caratteristici spazi vuoti precedentemente occupati dagli emboli di colesterolo. L'esame istologico renale mostra le caratteristiche fessure aghiformi (*clefts*), biconvesse, in vasi del diametro compreso tra i 50 e i 200 μm (specie arterie arcuate o interlobulari). Alcuni vasi sono completamente oblitterati, in altri permane un lume residuo (Fig. 1). Raramente, i cristalli si localizzano nelle arteriole afferenti e nei glomeruli. Nelle sezioni congelate, i cristalli appaiono birifrangenti e reagiscono alla colorazione istochimica per i lipidi (5). L'occlusione di vasi del diametro tra i 150 e i 200 μm può comportare dei cambiamenti nel parenchima renale. Nel rene è possibile riscontrare numerose aree fibrotiche irregolari e occasionalmente aree ischemiche ed infartuate (3-5).

Le lesioni istologiche da malattia renale ateroembolica possono essere sovrapposte ad altre lesioni renali, in particolare lesioni secondarie a nefroangiosclerosi ed a glomerulosclerosi diabetica. Oltre al rene, gli ateroemboli possono avere altre localizzazioni, tra questi:

cute (Fig. 2), muscoli, milza, sistema gastroenterico, cuore, cervello, osso, prostata, vescica, pene, testicoli e midollo spinale (3-5).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche della malattia ateroembolica sono estremamente variabili. Sono segnalati casi in cui il decorso è completamente asintomatico; oppure, casi caratterizzati da una specifica sindrome clinica, che comprende segni e sintomi legati al coinvolgimento dell'organo colpito (1-6). La sede e l'entità del danno dipendono dalla localizzazione anatomica delle placche aterosclerotiche e dall'estensione del danno ischemico. Per esempio, gli emboli di colesterolo che vengono rilasciati dalle pareti delle carotidi determinano manifestazioni cliniche a carico della retina e della circolazione cerebrale. Quando la sorgente degli ateroemboli è a livello dell'aorta toracica o, più comunemente, a livello dell'aorta addominale, possono essere coinvolti contemporaneamente il tratto gastroenterico, i reni e le estremità. Se la sede delle placche è distale rispetto all'origine delle arterie renali vengono coinvolte solo le estremità inferiori. Da un punto di vista clinico, l'embolizzazione di cristalli di colesterolo è un evento sistemico e la malattia ateroembolica renale va quindi considerata parte di una malattia sistemica.

COINVOLGIMENTO RENALE

Il rene, in considerazione della vicinanza anatomica con l'aorta addominale e dell'elevata vascolarizzazione

ne, è uno degli organi più facilmente colpiti. Sebbene piccoli cristalli di colesterolo possano colpire il rene ed essere clinicamente silenti, le manifestazioni cliniche sono state identificate in circa il 50% dei pazienti (14). Nei pazienti in cui la malattia ha una genesi iatrogena, l'intervallo di tempo che intercorre tra l'evento scatenante e l'insorgenza dei sintomi renali può variare enormemente. In alcuni pazienti le manifestazioni sono immediate, in altri la comparsa della malattia può essere insidiosa con un intervallo di tempo di settimane o mesi. Dal punto di vista clinico è possibile riconoscere tre forme di malattia ateroembolica renale (3-5). Nel primo tipo, il danno renale è rapido ed ha un inizio improvviso. Questa forma acuta si sviluppa dopo alcuni giorni dall'evento scatenante ed è considerata la conseguenza di una embolizzazione massiva e sistemica. Il secondo tipo di manifestazione clinica è caratterizzata da un andamento subacuto, probabilmente spiegato dall'instaurarsi di una reazione infiammatoria da corpo estraneo o dalla ripetuta insorgenza di *poussées* ateroemboliche. Questo tipo di esordio clinico è stato quello maggiormente osservato (3-5). Dopo l'iniziale peggioramento della funzione renale è possibile osservare un periodo di stabilità clinica seguito da un ulteriore peggioramento. In aggiunta a questi tipi di esordio clinico, generalmente secondari ad eventi scatenanti, è possibile individuare una terza forma di tipo cronico. I pazienti che presentano una manifestazione clinica di tipo cronico sono generalmente asintomatici ed affetti da nefroangiosclerosi e/o da forme di nefropatia ischemica. In questi casi la malattia ha più spesso una genesi spontanea. Vista l'asintomaticità, questa forma non sempre viene diagnosticata se non in sede di biopsia renale. Il destino dei pazienti con malattia ateroembolica renale è estremamente variabile: alcuni pazienti hanno un severo peggioramento della funzione renale, senza miglioramenti successivi; altri, dopo la fase acuta, nel corso di settimane migliorano; in tutti permane un danno cronico. Sia nella forma acuta che in quella subacuta, la dialisi può essere necessaria in una percentuale di pazienti variabile tra il 28 e il 61% (4, 8-12). Nello studio più ampio, alla fine del *follow-up* più del 30% dei pazienti era in dialisi (18). Studi più recenti mostrano la possibilità di un recupero spontaneo della funzione renale in circa il 30% dei pazienti, anche dopo l'inizio del trattamento dialitico. Il recupero della funzione renale è imputabile a diversi fattori, quali la risoluzione dello stato infiammatorio, della necrosi tubulare acuta a livello delle aree ischemiche ed all'instaurarsi di un'ipertrofia compensatoria nei nefroni residui (12). L'infarto renale massivo, associato a dolore al fianco e macroematuria, è una presentazione clinica inusuale, raramente descritta.

COINVOLGIMENTO CUTANEO

Dopo il rene, la cute è l'organo più colpito dalla malattia ateroembolica. Nella revisione della letteratura di Falanga et al. (26) le manifestazioni cutanee si riscontravano nel 35% dei pazienti. Nello studio di Scolari et al. (18), lesioni cutanee erano presenti in oltre il 70% dei pazienti. Le lesioni cutanee sono rappresentate da *livedo reticularis* e da "sindrome delle dita blu" (Fig. 3). La "sindrome delle dita blu" è caratterizzata da improvvisa comparsa di una piccola lesione fredda, cianotica e dolente a livello della cute del piede (solitamente di un dito). La lesione è solitamente bilaterale e può progredire in ulcerazione, infarto e gangrena. Nella maggior parte dei pazienti, la cianosi periferica è caratteristicamente associata a una normosfigmia dei polsi periferici. La *livedo reticularis* si manifesta con chiazze cutanee bluastre che hanno l'aspetto di una rete e sono, nella maggior parte dei casi, causate dall'occlusione di piccole arterie, capillari o venule del derma profondo. Viene osservata usualmente a livello della cute dei piedi, delle gambe (Fig. 4), dei glutei e della regione lombare (3-5). Sono stati descritti casi di necrosi scrotale e peniena (24).

COINVOLGIMENTO GASTROINTESTINALE

Il coinvolgimento del tratto gastroenterico ha un'incidenza che varia dal 18 al 48% e può interessare qualunque tratto (27). La manifestazione clinica può essere estremamente variabile; la più comune è rappresentata dal dolore addominale associato o meno ad emorragia (3-5). Il dolore addominale è causato dalla presenza di lesione ischemica, cui si può associare diarrea cronica con malassorbimento (27, 28). L'emorragia intestinale generalmente è dovuta al sanguinamento di ulcere superficiali, erosioni o infarti della mucosa intestinale. Meno frequentemente possono verificarsi infarti e perforazioni intestinali, coinvolgenti il piccolo e grosso intestino. Il coinvolgimento epatico è un'evenienza rara; l'epatite secondaria alla malattia ateroembolica è caratterizzata da una necrosi cellulare focale identificabile nelle aree irrorate dalle arteriole occluse dai cristalli di colesterolo; è associata ad un aumento delle transaminasi (26, 29). La prognosi dei pazienti che presentano un coinvolgimento intestinale è infausta e la mortalità elevata.

COINVOLGIMENTO SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La clinica del coinvolgimento del sistema nervoso centrale da parte della malattia ateroembolica può essere caratterizzata da vari sintomi neurologici: attac-



Fig. 3 - Sindrome delle dita blu.

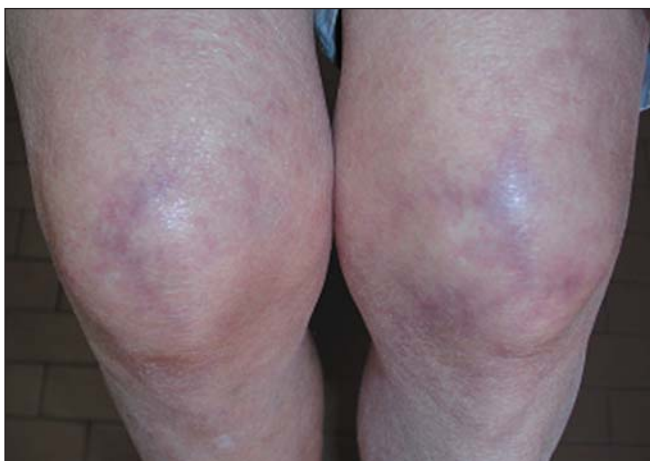


Fig. 4 - Livedo reticularis.

chi ischemici transitori, ictus cerebri, *amaurosis fugax*, paralisi, stati confusionali e graduale deterioramento funzionale. In letteratura, la percentuale di pazienti che hanno presentato sintomi neurologici varia dal 4 al 23% dei pazienti con diagnosi di malattia ateroembolica renale (3, 4, 12, 13, 24). La diagnosi *in vivo* è data dalla presenza di segni e sintomi neurologici, associata al riscontro di malattia ateroembolica in altri organi. Questo rende ragione del fatto che ottenere una stima reale dell'incidenza della malattia ateroembolica a livello cerebrale *in vivo* sia estremamente difficile (30). Il coinvolgimento acuto delle arterie spinali, con conseguente paralisi periferica, è raro. Più frequente è il coinvolgimento subclinico delle arterie spinali. In una casistica autoptica, Slavin et al. (31) hanno documentato la presenza di emboli di coleste-

rolo nelle arterie spinali del 43% di pazienti con malattia ateroembolica. Infine, la retina è un organo spesso colpito dalla malattia ateroembolica. L'embolizzazione retinica e gli eventi ischemici conseguenti hanno incidenza variabile dal 6 al 25% (3, 5, 12, 24). L'esame del *fundus oculi* valuta direttamente la presenza di cristalli a livello retinico (placche di Hollenhorst), permettendo una diagnosi di malattia ateroembolica tramite un'indagine poco invasiva e poco costosa. I cristalli di colesterolo che embolizzano a livello retinico hanno spesso origine carotidea; tuttavia, quando la malattia ateroembolica presenta un coinvolgimento sistemico, l'origine dei cristalli di colesterolo è da ricercarsi all'origine dall'aorta prossimale.

ALTRE MANIFESTAZIONI

La malattia ateroembolica è responsabile inoltre di una rara sindrome pneumo-renale caratterizzata da alveolite emorragica con emottisi e distress respiratorio (33). Un'altra possibile presentazione clinica, piuttosto rara, è rappresentata da una sindrome aspecifica generalizzata caratterizzata da febbre, anoressia, calo ponderale e mialgie (3, 5, 12, 13).

LABORATORIO

La malattia ateroembolica non presenta alterazioni specifiche dei parametri di laboratorio. La malattia renale è ovviamente caratterizzata dall'alterazione dei valori di creatininemia e di azotemia. L'esame delle urine non aiuta nella diagnosi in quanto aspecifico; infatti è caratterizzato da proteinuria moderata, microematuria e presenza di cilindri ialini e granulosi al sedimento. L'ematuria è riscontrata nel 33-40% dei casi, la proteinuria non nefrosica nel 50-60% (3, 5, 10, 22). Una minoranza di pazienti presenta proteinuria in range nefrosico in assenza di sindrome nefrosica (34). La presenza di proteinuria in range nefrosico può essere spiegata dall'insulto glomerulare provocato dall'ischemia, con conseguente maggior permeabilità glomerulare, oppure all'instaurarsi di lesioni da glomerulosclerosi focale; infine la proteinuria potrebbe essere in relazione con una patologia glomerulare sottostante, in particolare di natura diabetica (24).

Tra gli esami di laboratorio il reperto di più frequente riscontro è l'ipereosinofilia. Kasinath et al. (35) hanno documentato un'incidenza di eosinofilia dell'80%. Studi successivi hanno riportato un'incidenza variabile dal 14 all'80% (5, 12, 18, 24). L'ipereosinofilia si manifesta nella fase acuta della patologia ed è transitoria; in caso di poussées successive tale reperto può divenire costante. Il meccanismo patoge-

netico che determina l'ipereosinofilia è sconosciuto. Tra le ipotesi formulate, la stimolazione di linfociti Th2 indotti dalla poussée ateroembolica, cui conseguirebbe la produzione di elevati livelli di IL-5. Cogan et al. (36) hanno infatti riscontrato, in pazienti affetti da malattia ateroembolica in fase acuta, elevati livelli di IL-5 e bassi livelli di IFN γ . In alcuni casi è stata documentata eosinofilinuria, con frequenza estremamente variabile, anche in relazione alle diverse tecniche di colorazione utilizzate (37). In un modello sperimentale, Cosio et al. (38) hanno descritto bassi livelli di complementemia in ratti cui era stato somministrato un bolo endovenoso di materiale aterosclerotico umano, ed i cui frammenti si erano depositati a livello renale. Gli Autori avevano riscontrato ipo-complementemia anche in 7/9 pazienti con ateroembolismo renale. Il significato dell'ipocomplementemia rimane incerto perché di grado lieve, transitorio e non confermato in studi successivi. I marker dell'infiammazione (VES, PCR e fibrinogeno) sono elevati ma aspecifici, quindi poco utili ai fini della diagnosi. La ricerca degli ANCA è di solito negativa (13, 24). È inoltre possibile il riscontro di anomalie agli esami di laboratorio che rappresentano il risultato del coinvolgimento specifico di alcuni organi. L'iperamilasemia può essere indicativa di coinvolgimento pancreatico; elevati livelli di CPK suggeriscono un coinvolgimento muscolare (miositi); transaminasi, fosfatasi alcalina ed LDH elevati possono riflettere un coinvolgimento epatico. L'infarto renale, raramente correlato all'embolizzazione renale da cristalli di colesterolo, è tipicamente caratterizzato da elevati livelli di AST ed LDH (3-5). L'ipercolesterolemia è un ben noto fattore di rischio per l'aterosclerosi e l'embolizzazione di cristalli di colesterolo può esserne la conseguenza. Tuttavia, gli studi condotti in passato sull'ateroembolismo non riportano dati riguardanti i livelli di colesterolemia dei pazienti studiati (4, 5). Mayo e Swartz (9) hanno identificato nell'ipercolesterolemia un fattore di rischio per l'ateroembolismo renale e hanno segnalato un'incidenza di ipercolesterolemia del 27% nei loro pazienti. Nello studio di Scolari et al. (16) è stata rilevata un'incidenza del 35% circa di ipercolesterolemia nella popolazione studiata.

DIAGNOSI

La diagnosi di malattia ateroembolica è stata a lungo misconosciuta. Benché sia una patologia frequente, il coinvolgimento sistemico e l'estrema variabilità delle manifestazioni cliniche rendono questa patologia di difficile diagnosi. La diagnosi *in vivo* richiede un forte sospetto clinico. La conoscenza dei fattori di rischio, il riconoscimento delle diverse manifestazioni cliniche e la presenza in anamnesi di fattori precipitanti, come

l'esecuzione di procedure vascolari invasive, rendono più agevole la diagnosi. Il tipico paziente è maschio, di razza caucasica, con più di 65 anni di età, fumatore, con una storia di ipertensione arteriosa ed aterosclerosi. La triade rappresentata dalla presenza di evento precipitante, insorgenza di insufficienza renale acuta o subacuta ed evidenza clinica di ateroembolismo periferico cutaneo suggerisce la diagnosi. La presenza di altre complicanze, quali sanguinamento gastrointestinale e coinvolgimento neurologico, rafforzano il sospetto. Anche la presenza di dati di laboratorio tipici, come l'ipereosinofilia, l'elevazione degli indici di flogosi ed il riscontro di ANCA negatività sono reperti utili alla diagnosi. La conferma mediante esame istologico è tradizionalmente considerata indispensabile per una corretta diagnosi (3-8). La conferma diagnostica può essere ottenuta mediante la biopsia di uno degli organi colpiti (rene, cute, tessuto muscolare). La biopsia renale era tradizionalmente considerata il *gold standard* per la diagnosi di malattia renale ateroembolica. Nella fase acuta della malattia, spesso il paziente non può essere sottoposto a tale procedura perché troppo invasiva. Inoltre, dato che la malattia ha una distribuzione all'interno del parenchima renale di tipo focale, il campionamento biotipico può non essere adeguato e non comprendere al suo interno la lesione patognomonica (2). Quale alternativa alla biopsia renale, può essere eseguita una biopsia cutanea sulle aree colpite; tale procedura è semplice, non invasiva e facilmente eseguibile. Falanga et al. (26) hanno trovato la conferma diagnostica di malattia ateroembolica nel 92% di 24 pazienti sottoposti a biopsia cutanea. Per questo motivo e per l'elevata frequenza di lesioni ischemiche periferiche, l'esame istologico della cute dovrebbe essere considerato di scelta per la diagnosi istologica (8, 18). Oltre al ruolo dell'esame istologico, è utile sottolineare il possibile ruolo diagnostico dell'esame del fondo dell'occhio (12-14). La biopsia renale rimane cruciale in caso di malattia renale ateroembolica lieve a genesi spontanea con evoluzione cronica; infatti, tale quadro clinico risulta sovrapponibile a quello della nefroangiosclerosi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale include la nefropatia da contrasto, le vasculiti dei piccoli vasi e le nefriti interstiziali acute. Nella fase immediatamente successiva ad una procedura invasiva nella quale sia stato utilizzato del mezzo di contrasto, è importante escludere una nefropatia secondaria al mezzo di contrasto iodato. La nefropatia da contrasto si manifesta immediatamente dopo l'esame radiologico. Pochi giorni dopo la procedura si assiste al peggioramento della funzione renale;

dopo circa una settimana si raggiunge il valore massimo di creatininemia e successivamente si assiste ad un miglioramento dei valori di funzione renale entro 10-14 giorni (39). Nel caso invece della malattia ateroembolica, il danno renale compare tardivamente (giorni o settimane), si protrae nel tempo, è progressivo e può necessitare di terapia dialitica. La malattia ateroembolica, associata ad ipereosinofilia, indici di flogosi elevati, perdita di peso e coinvolgimento multi-organo, può simulare una vasculite sistemica. La diagnosi differenziale si basa sul sedimento urinario, nefritico nella vasculite ed aspecifico nella malattia ateroembolica (3). La ricerca degli ANCA può essere di grande aiuto nel differenziare le due patologie (13). Più raramente la malattia renale ateroembolica può presentarsi clinicamente come una nefrite tubulointerstiziale. In questo caso, la sospensione del farmaco o la risoluzione dell'evento infettivo si accompagnano alla risoluzione del quadro clinico. Un'altra possibile diagnosi differenziale si pone con l'endocardite batterica subacuta, soprattutto se associata ad ipocomplementemia (13). Tuttavia, nei pazienti con endocardite la diagnosi corretta può essere suggerita dalla presenza di segni ecocardiografici e sintomi di sepsi.

MALATTIA ATEROEMBOLICA NEL TRAPIANTO DI RENE

Oltre ai reni nativi, la malattia ateroembolica può colpire il rene trapiantato e deve essere considerata nella diagnosi differenziale del peggioramento della funzione renale nel trapianto renale. Nel 1985, Cosio et al. (38) descrissero la presenza di emboli in una nefrectomia di rene trapiantato in un paziente che aveva manifestato anuria primaria. Successivamente sono stati descritti in letteratura ulteriori casi di malattia ateroembolica in biopsie di reni trapiantati (40-44). Gli emboli possono derivare sia dai vasi del donatore che del ricevente. Quando gli emboli hanno origine dai vasi del ricevente, la presentazione clinica è quella di una malattia ateroembolica che si manifesta a distanza di anni dal trapianto in una situazione di stabilità clinica e funzionale, spesso associata ai classici fattori di rischio o agli eventi precipitanti usuali. Nel caso di cristalli originati dall'aorta del donatore, solitamente dopo manovre invasive quali coronarografia in donatore multiplo o manipolazione dei vasi in corso di prelievo dell'organo, si assiste a rapida comparsa di insufficienza renale nell'immediato post-trapianto, con andamento spesso sfavorevole. Nella donazione da vivente esistono tecniche chirurgiche che non richiedono il *clamping* dell'aorta e che sono quindi in grado di ridurre l'incidenza di malattia ateroembolica anche in presenza di aorta aterosclerotica del donatore. Delineare la storia naturale della malattia nel trapianto

è importante, in considerazione della progressiva tendenza ad accettare donatori sempre più anziani e quindi con malattia aterosclerotica più avanzata.

PROGNOSI

I pazienti con malattia ateroembolica, soprattutto se accompagnata da coinvolgimento renale, hanno un tasso di morbilità e mortalità elevati. I primi studi riportavano tassi di mortalità ad un anno dal 64 all'87% (4, 5, 8, 14). La causa principale di morte era cardiovascolare (3-8,14-16). In un recente lavoro, un approccio terapeutico aggressivo, caratterizzato da adeguato apporto nutrizionale, terapia dialitica, sospensione della terapia anticoagulante, controllo ottimale dei valori pressori e della funzione cardiaca e posticipo di procedure di manipolazione aortica, era associato ad una sopravvivenza ad un anno del 79% (13). Questi risultati sono stati confermati nello studio multicentrico Italiano, che ha arruolato 354 pazienti, e che mostrava una sopravvivenza ad uno e due anni dalla diagnosi dell'83% e del 75%, rispettivamente (18). Per quanto riguarda il coinvolgimento renale, la prognosi è variabile; in alcuni pazienti si assiste ad una parziale ripresa della funzione renale, in altri a progressiva evoluzione verso l'uremia, con necessità di dialisi cronica. Nello studio multicentrico Italiano, al termine del follow-up, oltre il 30% dei pazienti era in dialisi. Questo studio ha anche evidenziato un ruolo prognostico negativo, sia per quanto riguarda la sopravvivenza del rene che del paziente, della modalità di insorgenza acuta/subacuta della malattia, della presenza di insufficienza cardiaca e del coinvolgimento gastrointestinale (18).

TERAPIA

Il trattamento ideale della malattia ateroembolica dovrebbe essere finalizzato all'arresto della progressione del danno d'organo e alla prevenzione di ulteriori *poussees*. Ad oggi non esiste una terapia specifica. È importante cercare di eliminare, o quanto meno ridurre, l'incidenza dei fattori precipitanti soprattutto nei pazienti a rischio. Esistono segnalazioni di utilizzo della terapia antiaggregante senza successo (3, 4). Casi aneddotici hanno suggerito un possibile effetto benefico delle pentossifilline e dell'iloprost, analogo della prostaciclina, tuttavia tale utilità deve ancora essere verificata (45, 46). Riguardo la terapia con corticosteroidi, in letteratura, vi è disaccordo. Una recente pubblicazione ne suggerisce l'utilità (13). In questo studio, Belefant ha utilizzato prednisolone al dosaggio di 0.3 mg/kg per os in 18 pazienti.

Stabellini et al. (47) hanno utilizzato metilprednisolone (40 mg ev) per 4 giorni seguito da prednisone per os (0.4-0.5 mg/kg) per 40 giorni con buoni risultati. Nonostante questi dati, bisogna sottolineare come in studi precedenti l'uso dello steroide fosse associato ad un peggioramento della mortalità (4, 48). È importante sottolineare come queste siano tutte analisi retrospettive con molte limitazioni. Importante è il ruolo delle statine tese a stabilizzare le placche aterosclerotiche critiche, in grado di dare origine alla patologia. In letteratura esistono segnalazioni favorevoli riguardo l'utilizzo di simvastatina e lovastatina (49, 50). Un ruolo protettivo delle statine, sia sulla sopravvivenza del paziente che della funzione renale, è stato confermato nel recente studio multicentrico Italiano (18). Questo dato merita di essere confermato in studi intervenzionali. Le statine potrebbero svolgere questo effetto benefico attraverso l'induzione di stabilizzazione della placca aterosclerotica, come suggerito in ambito cardiaco (51, 52). Nella maggior parte dei casi, la terapia della malattia ateroembolica è sintomatica e di supporto, compreso l'utilizzo, se necessario, della terapia dialitica. Sono adeguate sia la dialisi peritoneale, sia la dialisi extracorporea. Alcuni Autori suggeriscono che possa essere preferibile la dialisi peritoneale in quanto permette di evitare la terapia anticoagulante. D'altro canto, tale metodica dovrebbe essere evitata in presenza di coinvolgimento intestinale o di malnutrizione. Il trattamento chirurgico con l'eliminazione della placca o il trattamento delle complicanze è associato ad un'elevata mortalità (3-6). Non è disponibile alcun *trial* randomizzato che sancisca l'efficacia della riparazione o rimozione chirurgica della possibile fonte degli emboli, poiché spesso questa non è nemmeno identificabile con certezza. Attualmente la prevenzione resta la pietra miliare della terapia della malattia ateroembolica. In pazienti a rischio, sarebbe quindi necessario soprassedere o posticipare procedure radiologiche vascolari invasive. La principale raccomandazione è quella di restringere il più possibile le indicazioni all'angiografia ed alle procedure chirurgiche vascolari in pazienti con malattia aterosclerotica severa. La disponibilità di nuove procedure diagnostiche non invasive quali l'angioTC, l'angioRMN e l'ecocolorDoppler, può evitare i traumi meccanici indotti dal cateterismo.

TEST DI VERIFICA

1) Quale dei seguenti è il fattore scatenante più frequentemente coinvolto nella genesi della malattia ateroembolica?

- a. Interventi di correzione di aneurismi addominali
- b. Interventi di by-pass aorto-iliaco
- c. Interventi di by-pass aorto-coronari
- d. Coronarografia per via femorale
- e. *Stenting* dell'arteria renale.

2) Quale di queste affermazioni è corretta?

- a. L'ipereosinofilia è un reperto costante della malattia ateroembolica renale
- b. L'ipereosinofilia è un reperto frequente ed associato alle poussées emboliche
- c. L'ipereosinofilia si manifesta solamente nelle forme spontanee
- d. L'ipereosinofilia è sempre associata ad ipereosinofilia
- e. L'ipereosinofilia è rara.

3) Esiste una terapia specifica validata per la malattia ateroembolica?

- a. Terapia antiaggregante
- b. Terapia con prostaglandine
- c. Terapia con cortisone
- d. L'uso delle statine
- e. Non esiste una terapia specifica validata.

4) Qual è la frequenza di riscontro di emboli di colesterolo nelle biopsie renali?

- a. 10%
- b. 15%
- c. 4%
- d. 1%
- e. 8%.

5) L'impiego di statine in corso di malattia ateroembolica sembra associato a:

- a. Riduzione della mortalità renale
- b. Riduzione della mortalità del paziente
- c. Riduzione della mortalità renale e del paziente
- d. Nessuna variazione degli outcomes
- e. Effetti collaterali severi.

6) La malattia ateroembolica renale frequentemente coesiste con

- a. Nefropatia ischemica
- b. Glomerulonefriti sovrapposte
- c. Grave danno tubulo interstiziale
- d. Nefrangiosclerosi
- e. Nefropatia ischemica e nefrangiosclerosi.

7) Dopo il rene, l'organo più colpito dalla embolizzazione di cristalli di colesterolo è:

- a. Fegato
- b. Cervello

- c. Cute
- d. Vescica
- e. intestino.

8) L'esame del fundus oculi permette:

- a. Di rilevare lesioni da ipertensione maligna
- b. Di documentare lesioni maculari degenerative
- c. Il riscontro di emboli di colesterolo retinici
- d. Altre lesioni specifiche della malattia
- e. Nessuna lesione.

9) La diagnosi di malattia renale ateroembolica è destinata ad aumentare perché:

- a. La popolazione invecchia
- b. La terapia anticoagulante viene sempre più frequentemente impiegata
- c. La radiologia interventistica è in continua crescita
- d. Migliora la capacità diagnostica dei medici
- e. a, b, c, d contemporaneamente.

RIASSUNTO

La malattia renale ateroembolica, o embolizzazione da cristalli di colesterolo, è parte di una malattia sistemica. Gli emboli di colesterolo, provenienti da placche aterosclerotiche dell'aorta o delle sue maggiori diramazioni, causano l'occlusione delle arteriose renali e più raramente dei capillari glomerulari, con conseguente comparsa di insufficienza renale. Il rene è uno degli organi più facilmente colpiti da tale patologia a causa della vicinanza anatomica con l'aorta addominale, sede frequente di ulcerazione di placche aterosclerotiche, e dell'elevato flusso ematico renale. L'embolizzazione può interessare altri organi viscerali ed anche le estremità; può avvenire spontaneamente ma, più frequentemente, in seguito a procedure angiografiche e/o chirurgiche e a terapia anti-coagulante. La malattia renale ateroembolica rimane una causa misconosciuta di insufficienza renale. Grazie a recenti studi osservazionali, che hanno permesso di delineare con maggior precisione il quadro clinico, oggi è possibile formulare una diagnosi ante-mortem della malattia in un significativo numero di casi. Non esiste una terapia specifica per la malattia renale ateroembolica. Le statine sembrano avere un ruolo protettivo, come mostrato in alcuni studi osservazionali, grazie ad un effetto di stabilizzazione della placca aterosclerotica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Panum PL. Experimentelle Beitrage zur Lehre von der Embolie. Virchows Arch 1862; 25: 308-10.
2. Flory CM. Arterial occlusion produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. Am J Pathol 1945; 21: 549-65.
3. Kassirer JP. Atheroembolic renal disease. N Engl J Med 1969; 280: 812-8.
4. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. Angiology 1987; 38: 769-84.
5. Lye WC, Cheah JS, Sinniah R. Renal cholesterol embolic disease. Case report and review of the literature. Am J Nephrol 1993; 13: 489-93.
6. Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH. Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. Surgery 1989; 105: 737-46.
7. Scoble JE, O'Donnell PJ. Renal atheroembolic disease: the Cinderella of nephrology. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1516-7.
8. Scolari F, Ravani P, Pola A, et al. Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1584-90.
9. Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. Am J Med 1996; 100: 524-9.
10. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. Am J Kidney Dis 1999; 33: 840-50.
11. Thurlbeck WM, Castleman B. Atheromatous emboli to the kidneys after aortic surgery. N Engl J Med 1957; 257: 442-7.
12. Jones DB, Iannaccone PM. Atheromatous emboli renal biopsies. An ultrastructural study. Am J Pathol 1975; 78: 261-76.
13. Thadani RI, Camargo CA Jr, Xavier RJ, Fang LS, Bazari H. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. Medicine (Baltimore) 1995; 74: 350-8.
14. Scolari F, Bracchi M, Valzorio B, et al. Cholesterol atheromatous embolism: an increasingly recognized cause of acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1607-12.
15. Johnson LW, Esente P, Giambartolomei A, et al. Peripheral vascular complications of coronary angioplasty by the femoral and brachial techniques. Cathet Cardiovasc Diagn 1994; 31: 165-72.

16. Block PC, Elmer D, Fallon JT. Release of atherosclerotic debris after transluminal angioplasty. *Circulation* 1982; 65: 950-2.
17. Ramirez G, O'Neill WM Jr, Lambert R, Bloomer A. Cholesterol embolization: a complication of angiography. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1430-2.
18. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, et al. The challenge of diagnosis atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* 2007; 116: 298-304. Epub 2007 Jul 2.
19. Gupta BK, Spinowitz BS, Charytan C, Wahl SJ. Cholesterol crystal embolization-associated renal failure after therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 659-62.
20. Pirson Y, Honhon B, Cosyns JP, van Ypersele C. Cholesterol embolism in a renal graft after treatment with streptokinase. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 394-5.
21. Hyman BT, Landas SK, Ashman RF, Schelper RL, Robinson RA. Warfarin-related purple toes syndrome and cholesterol microembolization. *Am J Med* 1987; 82: 1233-7.
22. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, Fouche R, Lassabe G, Babrier D, Legallery P, Bassand JP, the Réseau de Cardiologie de Franche Comté group. Compliance with guidelines and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Eur Heart J* 2005; 26: 873-80. Epub 2005 Jan 28.
23. Blankenship JC, Butler M, Garber A. Prospective assessment of cholesterol embolization in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic vs conservative therapy. *Chest* 1995; 107: 662-8.
24. Scolari F, Tardanico R, Zani R, et al. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1089-109.
25. Colt HG, Begg RJ, Saporito JJ, Cooper WM, Shapiro AP. Cholesterol emboli after cardiac catheterization. Eight cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 389-400.
26. Falanga V, Fine MJ, Kapoor WN. The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1194-8.
27. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization and the digestive system. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 188: 69-72.
28. Ben-Horin S, Bardan E, Barshack I, Zaks N, Livneh A. Cholesterol crystal embolization to the digestive system: characterization of a common, yet overlooked presentation of atheroembolism. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1471-9.
29. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1819-22.
30. Masuda J, Yutani C, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Atheromatous embolism in the brain: a clinicopathologic analysis of 15 autopsy cases. *Neurology* 1994; 44: 1231-7.
31. Slavin RE, Gonzalez-Vitale JC, Marin OS. Atheromatous emboli to the lumbosacral spinal cord. *Stroke* 1975; 6: 411-5.
32. Vacher-Coponat H, Pache X, Dussol B, Berland Y. Pulmonary-renal syndrome responding to corticosteroids: consider cholesterol embolization. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1977-9.
33. Kono Y, Takizawa H, Yamaji T, et al. Pulmonary atheroembolism via an AV shunt. *J Vasc Access* 2006; 7 (3): 139-42.
34. Haqqie SS, Urizar RE, Singh J. Nephrotic-range proteinuria in renal atheroembolic disease: report of four cases. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 493-501.
35. Kasinath BS, Corwin HL, Bidani AK, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Eosinophilia in the diagnosis of atheroembolic renal disease. *Am J Nephrol* 1987; 7: 173-7.
36. Cogan E, Schandené L, Papadopoulos T, Crusiaux A, Goldman M. Interleukin-5 production by T lymphocytes in atheroembolic disease with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 (3): 427-9.
37. Wilson DM, Salazer TL, Farkouh ME. Eosinophiluria in atheroembolic renal disease. *Am J Med* 1991; 91: 186-9.
38. Cosio FG, Zager RA, Sharma HM. Atheroembolic renal disease causes hypocomplementemia. *Lancet* 1985; 2: 118-21.
39. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 713-27.
40. Aujla N, Greenberg A, Banner BF, Johnston JR, Tzakis AG. Atheroembolic involvement of renal allografts. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 329-32.
41. de Takats DL, Pollock LE, O'Donnell PJ, Snowden S, Bewick M, Scoble JE. Is cholesterol embolic disease an unrecognized cause of renal graft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1325-7.
42. Bolander JE 2nd, Carter CB. Cholesterol embolization in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 18-22.
43. Singh I, Killen PD, Leichtman AB. Cholesterol emboli presenting as acute allograft dysfunction after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 165-70.
44. Bellamy CO, Paul AB, Fleming S. Primary non-function of a renal allograft due to atheromatous emboli. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 182-4.
45. Carr ME Jr, Sanders K, Todd WM. Pain relief and clinical improvement temporally related to the use of pentoxifylline in a patient with documented cholesterol emboli—a case report. *Angiology* 1994; 45: 65-9.
46. Elinav E, Chajek-Shaul T, Stern M. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *BMJ* 2002; 324: 268-9.
47. Stabellini N, Cerretani D, Russo G, Rizzioli E, Gilli P. Renal atheroembolic disease: evaluation of the efficacy of corticosteroid therapy. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 18-21.
48. Hara S, Asada Y, Fujimoto S, et al. Atheroembolic renal disease: clinical findings of 11 cases. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 288-91.
49. Cabili S, Hochman I, Goor Y. Reversal of gangrenous lesions in the blue toe syndrome with lovastatin—a case report. *Angiology* 1993; 44: 821-5.
50. Woolfson RG, Lachmann H. Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 1998; 351: 1331-2.
51. Waters D. Plaque stabilization: a mechanism for the beneficial effect of lipid-lowering therapies in angiographic studies. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 107-20.
52. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.