

IL COLOR-DOPPLER NELLE MALATTIE VASCOLARI DEL RENE

M. Meola

Ricercatore Scuola Superiore degli Studi Universitari e di Perfezionamento "S. Anna", U.O. Nefrologia Universitaria, Dipartimento di Medicina Interna, Pisa

Color-Doppler of renovascular diseases

The color-flow mapping (CD-PD) is a safe, repeatable and non invasive imaging technique that shows the vessels trip and simplifies the spectral wave detection wich is fundamental to perform a quantitative analysis of Doppler signal. In the last years, digital ultrasound technology has increased the sensitivity and accuracy of Doppler procedures and has also reduced technical pitfalls. The role of CD-PD in the diagnosis and follow-up of a great number of renal vascular diseases is very important. Particularly, it is a screening test of chronic ischemic nephropathy caused by stenosis of the main renal artery or by atherosclerotic remodelling of the intrarenal vascular tree. The Systolic and Diastolic velocity peak (SVP and DVP), as were as spectral broadening and reno-aortic ratio (RAR), are the most significant criteria for the diagnosis of renal artery stenosis. The bilateral evaluation of the resistance indices and of the early systolic peak, in order to highlight parvus-tardus sign, leads the clinical choice between stenting and conservative therapy. MRI and TC complete the diagnostic flow-chart and allow the clinician to define the treatment. Values of IR > 0.80 and IP > 1.50, without a clinical history of chronic nephropathy and main renal artery stenosis, must be considered as indicators of nephroangiosclerosis and/or atheroembolic disease. In other words, the increased impedance suggests a remodelling of the microcirculation with a reduction of the cross sectional area of vessels and an increase of the total peripheral resistance of the kidney. (G Ital Nefrol 2007; 24: 425-45)

KEY WORDS:

Renal
color-Doppler,
Renovascular
disease,
Nephro-
angiosclerosis,
Chronic ischemic
nephropathy,
Renal vein
thrombosis

PAROLE CHIAVE:

Color-Doppler
renale,
Malattia
renovascolare,
Nefroangiosclerosi,
Nefropatia
ischemica
cronica,
Trombosi vena
renale

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Mario Meola
Unità di Nefrologia e Dialisi
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi
Via Roma, 67
56100 Pisa
e-mail: mmeola@int.med.unipi.it

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni nei paesi occidentali, di pari passo con l'invecchiamento della popolazione generale, l'aumento della vita media ed il miglioramento prognostico delle malattie cardiovascolari, sta crescendo la prevalenza di Insufficienza Renale Cronica (IRC) da ischemia cronica del rene (1). Nei prossimi anni un numero crescente di pazienti anziani con malattie cardiovascolari sarà inserito nei programmi di dialisi cronica, configurando una vera emergenza clinica che farà lievitare il costo economico-sociale della dialisi. Pertanto, la diagnosi precoce di malattia ischemica cronica con IRC (stadio 1-2) e la definizione di strategie terapeutiche innovative saranno uno dei *target* più importanti della prevenzione primaria e secondaria della nefrologia di questo inizio secolo (1, 2).

Le malattie vascolari del rene sono classificate in base alla sede anatomica (arteria principale, arteriole,

microcircolo, vene) ed alla natura del danno (trombosi, embolia, aterosclerosi, malattie infiammatorie disreattive). Il *color-power* Doppler (CD-PD) riveste un ruolo primario nella diagnosi e nel *follow-up* di gran parte di queste malattie; in alcune, come la sindrome uremico-emolitica, la porpora trombotica trombocitopenica e le vasculiti in genere, ha un ruolo più marginale, in quanto la diagnosi poggia principalmente sul quadro clinico-umorale e sull'esame istologico (3).

Il CD-PD è un'indagine non invasiva, ben tollerata, ripetibile, ricca di informazioni qualitative e quantitative. Realizza una cartografia dinamica a colori dei vasi, definisce la direzione del flusso e permette di registrare correttamente la curva spettrale, indispensabile per l'analisi quantitativa del segnale Doppler. Negli ultimi anni, i progressi della tecnologia digitale hanno migliorato la sensibilità e l'accuratezza del CD-PD e permesso di ridurre la durata dell'esame, la percentuale (spesso frustrante) di insuccessi tecnici e la dipen-

denza dei risultati dall'abilità dell'operatore. In particolare, il CD-PD è considerato il test di *screening* della malattia renovascolare cronica (MRVC), sia essa causata dalla stenosi dell'arteria renale principale (SAR) o dal rimodellamento aterosclerotico del microcircolo arteriolare del rene (3-5). Lo *screening* della MRVC ha un duplice obiettivo: individuare nella popolazione a maggior rischio i casi di SAR da avviare allo *stenting* o alla terapia conservativa, caratterizzare i casi di MRVC causati da un danno elettivo delle arteriole e microarteriole parenchimali. I pazienti che il nefrologo incontra con maggior frequenza nell'attività ambulatoriale quotidiana sono pazienti anziani con IRC di 2°-3° grado, malattia aterosclerotica sistemica, anamnesi negativa per nefropatia, senza segni di SAR. In questi casi, l'ipertensione arteriosa può essere una manifestazione secondaria o un sintomo associato alla MRVC. In questi pazienti, l'esame CD non deve essere incentrato "esclusivamente" sulla ricerca della SAR, ma deve necessariamente considerare il *milieu* aterosclerotico, lo stato dell'aorta e dei grandi collaterali ed il danno renale del microcircolo (3, 4).

ANATOMIA DEL CIRCOLO RENALE

Il *circolo arterioso renale* è un distretto di tipo terminale e dà origine a pochi collaterali (arterie surrenaliche inferiori, arterie ureterali superiori, rami ricorrenti capsulari). Le arterie renali originano dall'aorta a livello di L₂, a circa 1.5-2 cm dall'origine dell'arteria mesenterica superiore. L'arteria renale destra origina dal profilo anterolaterale, descrive subito una curva a convessità anteriore e quindi si dirige verso l'ilo renale dopo aver incrociato posteriormente la vena cava inferiore. L'arteria renale sinistra origina dal profilo postero-laterale dell'aorta e decorre obliquamente, a ridosso della vena omolaterale, verso la fossa lombare sinistra. Nel soggetto normale l'angolo di biforcazione fra aorta ed arterie renali è di circa 40°-50°. All'ilo le arterie si suddividono in un ramo anteriore ed in un ramo posteriore: il primo dà origine a quattro rami segmentali destinati al polo superiore, al segmento antero-superiore, al segmento antero-inferiore ed al polo inferiore; il secondo irroria la regione mesorenale posteriore. Le arterie accessorie o soprannumerarie ricorrono nel 20-30% della popolazione generale e sono per lo più rami destinati al polo superiore o inferiore (6).

La curva spettrale normale registrata in un'arteria renale è una curva "a bassa resistenza" che mostra un fronte sistolico rapido, seguito da una decelerazione dolce e progressiva, segnata da rapide modulazioni e da un flusso telediastolico significativo. La velocità di picco sistolico (VPS) normale in arteria renale è < 100

± 20 cm/sec, mentre la velocità telediastolica (VD) è di 30-40 cm/sec. L'età giovanile, il *kinking* dell'arteria, il circolo iperdinamico possono causare un aumento della VPS in assenza di SAR (4, 5). La resistenza vascolare totale del rene normale, calcolata su una pressione arteriosa media di 100 mmHg, è di 100 mmHg/600mL/m, ossia 0.17 Unità di Resistenza Periferica (URP), un valore di ben 8.5 volte superiore al valore di resistenza periferica dell'intero circolo sistemico. Non deve sorprendere che un singolo rene (1% del peso corporeo totale) abbia una resistenza periferica totale enormemente superiore a quella dell'intero sistema circolatorio in quanto, a differenza del rene che ha un circolo terminale, il circolo sistemico possiede una miriade di vie alternative di deflusso. In condizioni normali, il livello di resistenza offerto del microcircolo intrarenale consente un flusso ematico molto elevato (circa 600 mL/min per rene) e la curva spettrale Doppler presenta un'elevata componente di flusso continuo. Nel giovane sano, le arterie segmentali, interlobari ed arcuate mostrano un tracciato smussato, con un picco sistolico prolungato e meno acuminato ed un indice di resistenza molto basso (IR < 0.60) (7).

Il circolo venoso renale costituisce nel complesso un'efficiente via di deflusso per la presenza di numerose anastomosi intra ed extrarenali, per cui l'ostruzione della vena principale causa raramente un infarto (6). A livello corticale il sangue dei capillari peritubulari viene drenato dalle vene stellate che confluiscono nelle vene interlobulari. Queste drenano, in successione, nelle vene arcuate e nelle vene interlobari principali (superiore, ilare ed inferiore) seguendo il disegno generale del circolo arterioso. Le vene interlobari, unendosi all'ilo, formano la vena renale. La vena renale destra concorre occasionalmente a formare la vena azygos e si riversa nella vena cava inferiore dopo un breve tragitto di 2-2.5 cm, a livello di L₂. La vena renale sinistra, più lunga (6-10 cm), si apre in vena cava ad un livello leggermente superiore dopo un tragitto complesso che la vede impegnarsi nella pinza aortomesenterica. La vena renale sinistra riceve la vena surrenalica e la vena gonadica, ed è in connessione con il sistema emiazygos e lombare ascendente (arcata reno-azygos-lombare). A destra, la vena surrenalica e gonadica sboccano direttamente in vena cava (6). Le anomalie delle vene renali (vene renali multiple, vena renale sinistra retroaortica, vena renale sinistra ad anello, persistenza della vena cardinale sinistra) sono molto più rare di quelle delle arterie. La curva spettrale delle vene renali mostra un tracciato monofasico, modulato, simile a quello della vena cava inferiore (modulazioni atriali e respiratorie). Le modulazioni sono meno evidenti nella vena renale sinistra per l'incarceramento fisiologico della vena nella pinza aortomesenterica.

TECNICA DI ESAME

Una dieta povera di fibre ed il digiuno protratto facilitano l'esame e riducono l'uso di farmaci antimeteorici. La *strategia di esame* è volta ad eliminare completamente gli insuccessi tecnici. Nel campionamento dei vasi renali con sonda *convex* la regolazione dell'angolo di incidenza è legata esclusivamente all'abilità dell'operatore ed alla conoscenza delle finestre anatomiche che consentono l'insonazione omogenea del vaso. Una scansione utile in un paziente può dimostrarsi infruttuosa in un altro, per cui è indispensabile che l'operatore acquisisca con l'attività quotidiana un'esperienza pratica che gli consenta di campionare comunque l'arteria. Parafrasando un celebre detto, nella pratica clinica il *fine* (l'insonazione omogenea del vaso con angolo idoneo) *giustifica i mezzi*, cioè giustifica qualsiasi scansione che permetta di registrare il segnale Doppler in quel momento, in relazione alle condizioni del paziente. Questo lato "artigianale" della professionalità spiega perché i risultati dell'esame dipendono ancora dall'abilità e dalle conoscenze cliniche dell'operatore. È evidente che nei pazienti impegnati e non collaboranti e nei pazienti con complessione fisica particolarmente difficile il campionamento non sempre risulta completo e soddisfacente.

La difficoltà dell'esame CD-PD deriva in parte dalla profondità e dal decorso delle arterie renali, in parte dalla frequenza di vasi anomali (20-25%) ed in parte dalla necessità di dover esplorare l'intero tragitto delle arterie principali ed accessorie. Infatti, se la stenosi aterosclerotica interessa comunemente il tratto ostiale e paraostiale del ramo principale, le varie forme di fibrodisplasia (intimale, mediointimale ed avventiziale) interessano il tratto medio-distale e peri-ilare dell'arteria. In aggiunta, le variazioni emodinamiche di una stenosi critica tendono ad esaurirsi nello spazio di 1-2 cm, quindi un campionamento incompleto del vaso può causare errori clamorosi. Nella pratica quotidiana, la durata dell'esame dipende dall'esperienza, dalla qualità e dalla durata della formazione dell'operatore, ed anche dal numero di esami che esegue quotidianamente (allenamento pratico). In genere, un buon ecografista impiega non più di 15 minuti (range 10-20 minuti) per lo studio completo del rene, delle logge surrenaliche, delle arterie principali e la determinazione degli indici di resistenza intraparenchimali. Questo tempo rappresenta il limite oltre il quale diventa opportuno soprassedere e ripetere l'esame dopo una buona toilette intestinale ed una preparazione più adeguata. Infatti, il livello di "concentrazione" e la "pazienza" tendono a ridursi rapidamente di fronte ad un paziente difficile, mal preparato e a digiuno non protratto.

L'arteria renale può essere studiata con: 1) scansioni trasversali o assiali sul peduncolo di origine in sede epi-



Fig. 1 - Peduncolo di origine delle arterie renali. Scansione trasversale epi-mesogastrica con PD direzionale. Le arterie renali originano dalla parete antero-laterale dell'aorta, a livello di L₂, a circa 1,5-2 cm dall'arteria mesenterica superiore. L'arteria renale destra si dirige in fuori e posteriormente, descrivendo una curva a convessità anteriore e raggiunge l'ilo renale dopo aver incrociato posteriormente la vena cava inferiore. L'arteria renale sinistra origina dal profilo postero-laterale dell'aorta e con la vena omolaterale affonda obliquamente verso la fossa lombare per raggiungere l'ilo renale. Nel soggetto normale l'angolo di biforcazione delle arterie renali rispetto all'aorta varia da 35 a 50°.

mesogastrica (Fig. 1); 2) scansioni sottocostali ascendenti e paziente in decubito laterale destro o sinistro (Figg. 2a e b); 3) scansioni coronali sul tratto di aorta che dà origine alle arterie renali e paziente in decubito laterale sinistro; 4) scansioni coronali sul rene e sull'ilo e paziente in decubito laterale. La scansione assiale consente di individuare il peduncolo di origine dell'arteria, i rapporti anatomici con la vena omolaterale e, con una certa difficoltà, eventuali arterie accessorie. In questa scansione, il trasduttore viene mantenuto obliquo sul peduncolo, per cui l'insonazione del tratto ostiale dell'arteria renale destra è sfavorevole (angoli fra 60°-70°), mentre quello dell'arteria sinistra è ideale (< 30°-45°). Nelle scansioni sottocostali, in decubito semilaterale sinistro, l'arteria renale destra si dispiega in tutta la sua lunghezza e può essere campionata con un angolo < 20°-30°; a sinistra, nella scansione speculare, l'angolo è meno favorevole > 40°. La scansione coronale sull'aorta è sicuramente una delle scansioni più spettacolari, in quanto consente di individuare l'ostio di entrambe le arterie con un angolo < 20°-25°, eventuali arterie accessorie ed i rapporti fra aorta, vasi renali e pilastri mediali del diaframma. Purtroppo, la profondità di campo richiede l'uso di una frequenza di trasmissione di 2.5 MHz, per cui non sempre è possibile ottenere immagini di grande qualità. La scansione coronale del rene lungo la linea ascellare medio-posteriore offre una visione panoramica dei vasi ilari e segmentari e la possibilità di calcolare gli indici di resistenza intraparenchimali sulle arterie interlobari. Tutte

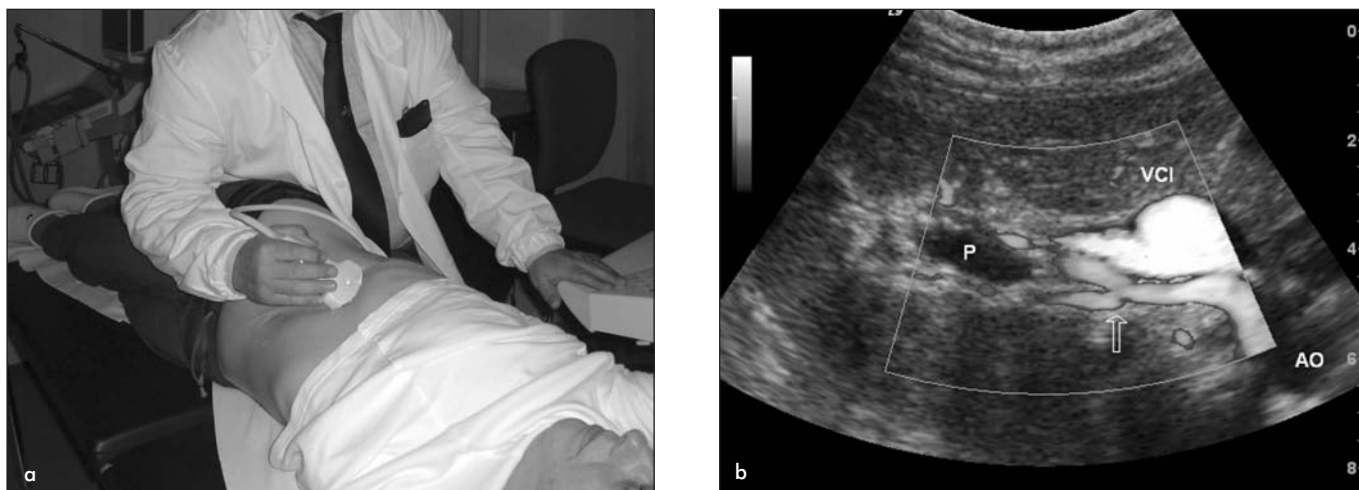


Fig. 2a, b - Scansione sottocostale ascendente sul peduncolo dell'arteria renale destra. Il paziente è in decubito laterale sinistro (a). In questa scansione (b), nella finestra anatomica è evidente l'aorta (dislocata a sinistra della colonna vertebrale), l'emergenza dell'arteria renale destra, la vena cava inferiore e la vena renale sinistra, il 7° segmento epatico e l'ilo del rene. Il box colore disegna il tratto retrocavale dell'arteria e mostra una biforcazione precoce. È presente una ipotonia pielicca. In questa scansione la curva a convessità anteriore, presente nelle scansioni trasversali sull'epigastrio (vedi Fig. 1) si apre e l'angolo di insonazione del tratto ostiale diventa ottimale (<30°).

le scansioni descritte richiedono l'uso alternato o combinato del *B-Mode*, del CD/PD e del Doppler spettrale. In genere, il campionamento del tratto ostiale e paraostiale svela gran parte delle SAR di natura aterosclerotica, mentre quello del tratto medio-distale è indispensabile per la diagnosi delle stenosi fibrodisplastiche. Nel trapianto, lo studio del tratto ostiale deve essere completato con lo studio del tratto medio-distale per escludere le stenosi cicatriziali da incannulamento dell'arteria in corso di espianto.

Un consiglio utile per chi intraprende lo *screening* CD è quello di acquisire un *metodo di lavoro*. L'esame deve iniziare con una scansione *B-Mode* per individuare i collateralì dell'aorta ed i vasi venosi della regione sovramesocolica. L'emergenza dell'arteria mesenterica superiore rappresenta un repere vascolare fondamentale: in primo luogo è il punto in cui la vena renale sinistra supera la pinza aorto-mesenterica per riversarsi in vena cava inferiore; in secondo luogo è a ridosso dell'origine (1-1.5 cm al di sotto) delle arterie renali. L'apertura del box-colore, a ridosso di questo punto di repere, aiuta a definire il peduncolo ed il decorso delle arterie renali. L'operatore deve porre massima cura nell'impostazione delle funzioni del modulo CD: PRF (1.5-3 KHz), frequenza di trasmissione CD (2.3-2.8-3.5 MHz), profondità ed apertura del box colore, guadagno colore, filtro di parete (filtro passa alto con livello di 100 Hz) (7). Se l'impostazione delle varie funzioni è corretta, la mappa colorimetrica sarà "pulita" e colorerà in rosso o blu i flussi in avvicinamento ed in allontanamento con un tono di

colore ed una luminanza uniforme, senza sovrasaturazione e sbavature.

Una volta disegnati il tragitto e la direzione del flusso, la fase successiva dell'esame è l'attivazione del modulo spettrale. Sul monitor compare una linea di scansione Doppler ed un piccolo volume campione che può essere regolato avvicinando o allontanando sul piano assiale (da 1 a 5 mm) i tratti lineari che lo delimitano. La linea di scansione Doppler ed il volume campione possono essere liberamente spostati e localizzati in qualsiasi punto dell'immagine. Disposto il volume campione nel tratto di vaso di interesse, si attiva l'analisi spettrale che porta il sistema ad operare in duplex (immagine *B-Mode* + analisi spettrale) o triplex (immagine *B-Mode* e CD-PD in tempo reale con analisi spettrale) o solo in analisi spettrale. Le funzioni di regolazione del Doppler spettrale non sono diverse da quelle del CD-PD. La prima regolazione riguarda l'ampiezza del volume campione in modo da ottenere un'insonazione uniforme del vaso esaminato. Anche in questo caso, bisogna regolare attentamente le funzioni del Doppler spettrale: PRF (3-6 KHz), frequenza Doppler (4-8 KHz), guadagno, filtro di parete. Se la mappa colorimetrica è uniforme e il velocitogramma segna in arteria VPS < 100 cm/sec, basta eseguire un calcolo comparativo degli IR intraparenchimali (per escludere una lateralizzazione delle resistenze vascolari) e l'esame può considerarsi concluso. La curva V/t andrà registrata più volte e con angoli di insonazione fra 30° e 60° per il calcolo credibile delle velocità assolute. La biforcazione precoce, così come le anomalie di decorso (*kinking*) possono causare false acce-

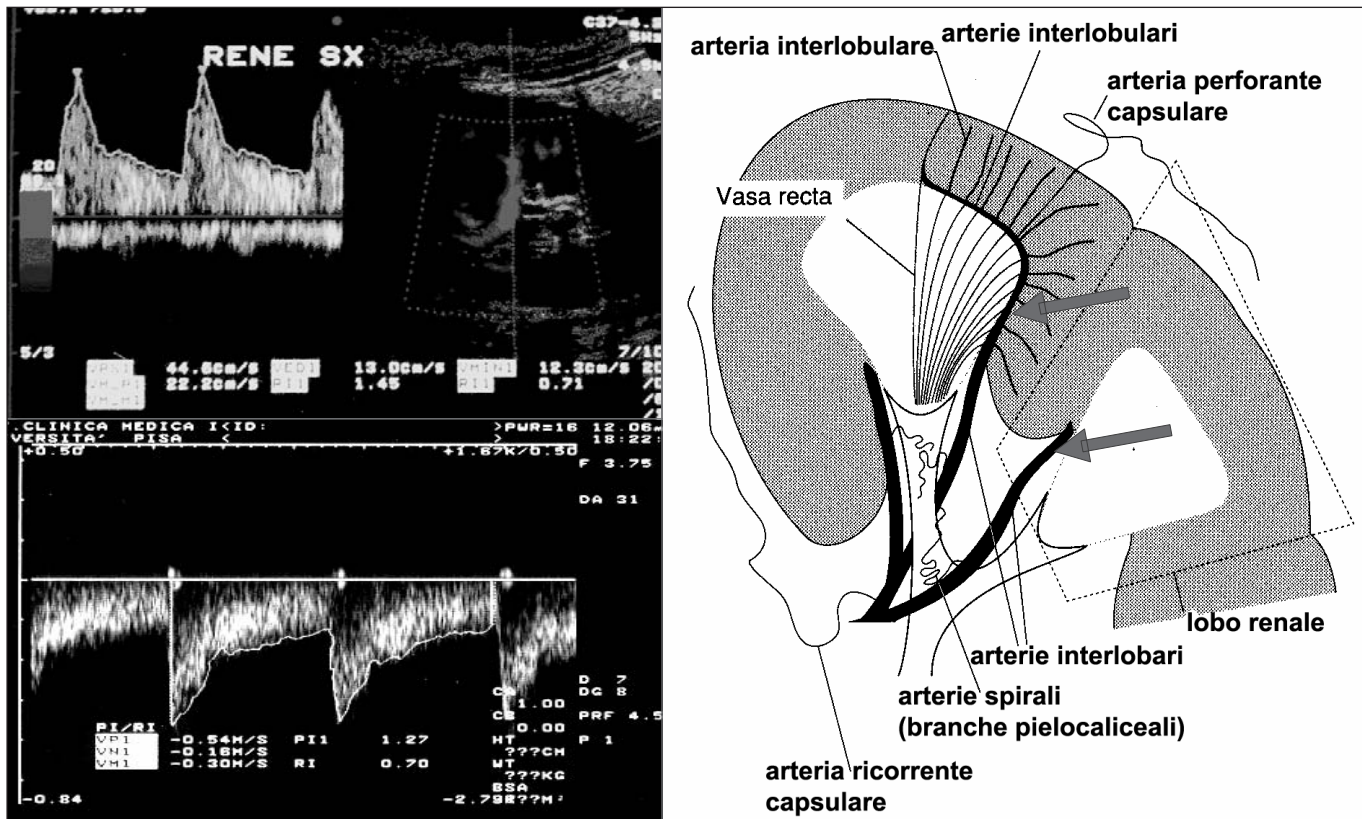


Fig. 3 - Calcolo degli IR intraparenchimali. È preferibile calcolare gli indici di resistenza ($RI = PSV-DV/PSV$ e $PI = PSV-DV/Vm$) sulla curva V/t di un vaso interlobare (freccia grigia), a ridosso della colonna mesorenale. Nei giovani, IR è <0.60 ; tende ad aumentare nei soggetti ipertesi, nell'anziano, nel diabete, nelle nefropatie interstiziali. I valori di cut-off sono 0.70 nelle nefropatie interstiziali croniche e uguali o superiori a 0.80 nelle nefropatie vascolari primitive (vasculiti), nella nefroangiosclerosi e nell'ateroembolia.

lerazioni ed essere fonte di errore. Se al campionamento CD nel tratto ostiale o medio-ilare dell'arteria compare *aliasing* (5), diventa indispensabile registrare nello stesso segmento la curva spettrale (curva V/t). Al CD l'*aliasing* si manifesta con la sovrasaturazione o la sottosaturazione del colore fondamentale e la comparsa di un *mosaico di colori*. In analisi spettrale, l'*aliasing* si manifesta invece con il ribaltamento della porzione apicale della curva V/t sul versante opposto della *linea zero-crossing*. La comparsa di *aliasing* può significare una errata impostazione della PRF o un aumento della velocità di scorrimento del sangue (5).

L'apertura del box-colore sul parenchima renale evidenzia una ricca trama vascolare disposta a *raggiera* o a *ventaglio*. I vasi arteriosi e venosi segmentari irradiano dall'ilo verso il parenchima, dando origine ai vasi arciformi ed alle arterie interlobari. La perfusione dell'anello parenchimale, ben evidente in PD, è caratterizzata da una ricca trama di vasi esili e pulsanti. Nel soggetto giovane IR viene calcolato sulla curva V/t di un vaso interlobare a ridosso della colonna mesorenale ed è < 0.60 (Fig. 3); aumenta progressivamente nella ipertensione arteriosa stabilizzata, nell'anziano,

nel diabete, nelle nefropatie interstiziali. I valori di *cut-off* sono prossimi a 0.70 nelle nefropatie interstiziali croniche e prossimi o superiori a 0.80 nelle nefropatie vascolari primitive (vasculiti), nella nefroangiosclerosi e nell'ateroembolia (7, 8).

In sintesi, il CD semplifica l'esame dei vasi renali e riduce il tempo necessario per il campionamento spettrale. Oltretutto, nelle apparecchiature digitali esiste la possibilità di regolare separatamente le funzioni B-Mode, CD-PD e Doppler spettrale (in particolare PRF, frequenza, guadagno). Questo ha radicalmente migliorato la sensibilità del CD-PD. La cartografia dinamica CD fornisce informazioni immediate su decorso, pervietà del vaso e direzione del flusso. La sovrasaturazione dei colori fondamentali (aggiunta di bianco) e la comparsa di *aliasing* (mosaico di colori) indicano accelerazione del sangue e presenza di vorticosità. Questi segni, pur tipici di una stenosi emodinamicamente critica, sono aspecifici in quanto danno solo informazioni qualitative. La registrazione della curva V/t nei punti critici indicati dal CD forniranno una misura quantitativa e ripetibile della VPS e VD, indispensabile per la diagnosi di SAR. L'esplorazione dell'arteria

principale ed il calcolo comparativo degli indici di resistività concludono l'esame del circolo arterioso renale.

TEST DI VERIFICA

1) Con quale angolo deve essere campionata l'arteria renale perché i valori velocitometrici siano attendibili?

- a. 0 gradi
- b. 90 gradi
- c. 70 gradi
- d. 10 gradi
- e. 20-50 gradi.

2) Quali sono i valori normali di velocità di picco sistolico?

- a. 200 ± 20 cm/sec
- b. 100 ± 20 cm/sec
- c. 150 ± 20 cm/sec
- d. 50 ± 20 cm/sec
- e. 250 ± 20 cm/sec.

3) Che cosa è l'aliasing e da cosa dipende?

- a. È un artefatto da sottocampionamento delle frequenze Doppler che si manifesta con il ribaltamento parziale dello spettro in duplex e la comparsa di sovraturazione con mosaico di colori al color Doppler
- b. È un artefatto da sovracampionamento che rappresenta in una posizione spaziale errata il segnale Doppler (vaso fantasma)
- c. Artefatto che caratterizza specificamente il *power-doppler*
- d. È una funzione di regolazione dell'analisi spettrale
- e. È un criterio diretto di stenosi dell'arteria renale.

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

ECOCONTRASTOGRAFIA RENALE

I presupposti fisiologici per l'uso degli ecoamplificatori o mezzi di contrasto (MdC) nello studio CD-PD del circolo renale (rene nativo o trapianto) sono ottimi, anche se le variazioni emodinamiche indotte dalle patologie parenchimali o, nel trapianto, dall'uso di farmaci antiipertensivi, immunosoppressori e dal rigetto cronico, possono influire sui risultati. Il rene è un organo riccamente vascularizzato che, nell'adulto a riposo,

riceve per singolo organo una portata ematica di 500-600 mL/min, vale a dire il 10-15% della portata cardiaca totale.

Per comprendere la topografia e la cinetica del rinforzo che si osserva nel rene dopo iniezione di MdC, bisogna ricordare la complessità del microcircolo e dei meccanismi di autoregolazione intrarenali. Le arteriole afferenti dei glomeruli originano dalle arterie interlobulari. Ciascuna di esse si sfocchia singolarmente nella *rete mirabile arteriosa* del glomerulo ed emerge come arteriola efferente. Il *circolo arterioso post-glomerulare* è di tipo portale in quanto irrori i tubuli distali prima di dare origine alle vene. Esistono due diversi tipi di arteriole afferenti: quelle che irrorano i glomeruli della regione corticale media ed esterna e quelle che irrorano i glomeruli iuxtamidollari più profondi. Le arteriole efferenti che emergono dai glomeruli della regione corticale media ed esterna si prolungano e si suddividono verso la corteccia sottocapsulare ed i raggi midollari, formando una ricca rete peritubulare. Le arteriole efferenti dei glomeruli iuxtamidollari provvedono, invece, ad irrorare la midollare esterna ed interna. Nella fascia esterna della midollare esterna, questi vasi si suddividono e formano i *vasa recta discendenti* organizzati in fasci vascolari. A varie profondità, nella midollare, i *vasa recta discendenti* fuoriescono dai fasci vascolari per dare origine ad una ricca rete di capillari peritubulari che confluisce, infine, nei *vasa recta ascendenti*.

La microcircolazione intrarenale risente di numerosi fattori di regolazione che possono agire direttamente sulle resistenze arteriolari determinando vasocostrizione o vasodilatazione: meccanismi nervosi (innervazione del sistema simpatico), ormonali (sistema renina-angiotensina, trombossano, prostaglandine, endotelina, ossido nitrico, ADH, dopamina, chinine, adenosina), meccanici (*shear-stress*) e farmacologici (furosemide, ACE-inibitori, immunosoppressori). Il rene trapiantato mantiene integri tutti questi meccanismi, tranne la regolazione simpatica.

I MdC ecografici sono microbolle d'aria o di gas perfluorato di dimensioni critiche (variabili da 3 a 10 μ) in grado di superare ripetutamente la barriera capillare polmonare e periferica. I MdC vengono iniettati in bolo o in perfusione continua in vena come soluzione acquosa di microbolle stabilizzate da film lipidici o da materiali biodegradabili di varia resistenza. Con l'implosione delle microbolle, il gas viene esalato a livello alveolare, mentre il guscio lipidico viene degradato nelle vie del metabolismo intermedio. A differenza dei contrasti iodati e dei contrasti paramagnetici (gadolinio chelato), i MdC ecografici non diffondono nell'interstizio, generano un rinforzo esclusivamente endovascolare ed hanno effetti secondari trascurabili.

Il rinforzo del segnale eco dopo infusione di MdC è

legato a due fenomeni fisici diversi che rappresentano il comportamento delle microbolle investite dagli ultrasuoni: la riflessione lineare e la riflessione non lineare (9, 10). Le microbolle, insonate con frequenze dell'ordine di 2-3.5 MHz, si comportano in modo assolutamente diverso in relazione alla potenza acustica (*acoustic output*) del fascio incidente. Quando la potenza acustica che colpisce le microbolle è inferiore a 100 KPa, queste si comportano in modo lineare, cioè come semplici riflettori circolanti. In questa situazione, il rinforzo del *back-scattering* può raggiungere i 25-30 dB in funzione delle caratteristiche del fascio, della profondità di campo e della concentrazione del prodotto (10). In altri termini, la riflessione lineare genera un rinforzo che interessa esclusivamente la frequenza fondamentale (f_0) e non libera frequenze armoniche. A mano a mano che la potenza acustica aumenta da 100 KPa a 1 MPa (questi valori di intensità acustica corrispondono ad un Indice Meccanico [MI] di 0.2-1) le microbolle investite dagli ultrasuoni non si comportano più in modo lineare, ma entrano in risonanza, cioè si comprimono e si espandono ciclicamente sino a duplicare il loro diametro iniziale. La fase di compressione è in genere più rapida della fase di decompressione e causa una distorsione del fenomeno oscillatorio. Per questo, in fase di decompressione dalle microbolle si libera energia acustica di frequenza uguale alla frequenza fondamentale (f_0) ed energia con frequenza pari al doppio di quella fondamentale o segnale in seconda armonica ($2f_0$). Questo comportamento è conosciuto come *scattering* o riflessione non lineare. Quando le microbolle vengono sottoposte a pressione acustica > 1 MPa implodono generando un segnale di alta intensità, ricco di frequenze armoniche. Questo comportamento è conosciuto come Emissione Acustica Stimolata (SAE).

Nelle apparecchiature digitali attuali, il rinforzo del *backscattering* generato dai MdC di prima generazione a bassa resistenza meccanica (ad es. il Levovist®) non ha alcuna utilità, in quanto la gamma dinamica (sino a 100-120 dB) e la sensibilità di questi strumenti sono tali da permettere la visualizzazione dell'arteria principale, dei rami segmentari e del microcircolo senza necessità di rinforzo endovascolare. I MdC di seconda generazione (ad es. Sonovue®, Definity®) hanno una maggiore resistenza acustica e quando vengono insonati con un basso indice meccanico (MI < 0.4) entrano in risonanza ed emettono energia in seconda armonica.

Usando algoritmi dedicati è possibile isolare il segnale in seconda armonica ($2f_0$) e valutare la perfusione microvascolare in tempo reale sin quasi a livello capillare, con minima rottura delle microbolle (10). I *trade-marks* più conosciuti nell'*imaging* in seconda armonica sono la *pulse inversion*, e la *phase inversion*.

In *pulse inversion* l'acquisizione del segnale vascolare in seconda armonica (modalità CD-PD o scala di grigi) prevede l'invio di due impulsi gemelli, uno in fase e l'altro in controfase. In ricezione, il segnale riflesso con frequenza ($+f_0$) si annulla per sommazione algebrica con il segnale in controfase ($-f_0$), mentre il segnale in seconda armonica che deriva dalla risonanza delle microbolle è in fase per cui si somma e diventa più facilmente rappresentabile. L'efficacia dell'*imaging* in seconda armonica, oltre che alle caratteristiche delle microbolle (*bubble behaviour*), è legata anche alle proprietà del trasduttore. Le sonde ad ampia banda dovrebbero essere in grado di raccogliere senza sovrapposizione il segnale fondamentale e la frequenza multipla (f_0 e $2f_0$), anche se in realtà una parte dei trasduttori non risponde al comportamento atteso ed il risultato reale è spesso la sovrapposizione della frequenza fondamentale (f_0) e della frequenza in seconda armonica ($2f_0$).

Il rinforzo da MdC può essere rappresentato in modalità CD o PD, ma anche in scala di grigi. In quest'ultimo caso si crea un'immagine basata esclusivamente sulla perfusione del microcircolo e non sulla riflessione speculare e sullo *scattering* parenchimale. Questa modalità di presentazione del rinforzo endovascolare da contrasto prende il nome di *imaging perfusionale in scala di grigi*. Nel rene con funzione normale, dopo infusione in bolo ev di MdC, la perfusione renale inizia dopo circa 15 secondi. Il contrasto *perfonde* prima la corticale, con un effetto tipo "tutto o nulla", e dopo 30-40 secondi la midollare del rene (9-11). L'*imaging perfusionale* completa l'esame *B-Mode* nella diagnosi delle patologie ischemiche del rene (trombo-embolia dell'arteria o della vena, steno-ostruzione di rami segmentari o accessori). Questa tecnica si è rilevata inoltre particolarmente utile nella diagnosi differenziale della pielonefrite focale che altera la perfusione parenchimale normale per comparsa di aree mute o ipoperfuse (10). Purtroppo, al di là della spettacolarità, l'*imaging perfusionale* fornisce scarse informazioni sulle patologie parenchimali primitive e secondarie del rene nativo e del trapianto (10).

Nel trapianto, qualche informazione in più può essere ottenuta con la valutazione seriatà delle *curve tempo/intensità* che analizzano e riportano su un grafico l'andamento medio dell'intensità del segnale in funzione del tempo (9, 10). L'intensità del segnale viene misurato sul vettore delle immagini *B-Mode/CD-PD* registrate in una sequenza cine immagazzinata nella memoria del sistema. In ascissa è riportato il valore del tempo in secondi, mentre in ordinata è indicato il valore medio dell'intensità (o della deviazione *standard* dell'intensità) in un determinato momento o *frame*, normalizzato fra 0 ed 1. L'analisi della curva consiste in due procedimenti separati: il primo volto

all'acquisizione dei *frames* temporali ed il secondo all'elaborazione dei dati ed alla visualizzazione della curva. Pertanto, le curve tempo/intensità sono un'elaborazione in *post-processing* dell'immagine acquisita durante la fase di perfusione del rene. Per ottenere una buona curva bisogna, in primo luogo, acquisire una sequenza sufficientemente lunga, evitando movimenti della sonda e dell'organo da esplorare (respiro bloccato) ed, in secondo luogo, che l'area di interesse parenchimale (ROI = *Region Of Interest*) sia ben circoscritta. In *post-processing*, sulla sequenza cine vengono disegnate 1, 2 o più ROI, in modo non dissimile dalla tecnica usata in angioscintigrafia per definire le curve attività/tempo (9, 10). Anche in questo caso, come in angioscintigrafia, il punto critico dell'analisi è rappresentato dall'acquisizione e dalla definizione delle ROI. Teoricamente, per ottenere una buona riproducibilità dell'esame, la/e ROI disegnate al primo esame dovrebbero essere fedelmente riprodotte negli esami successivi, con la stessa forma e la stessa dimensione.

Con la tecnica della diluizione del contrasto è possibile valutare selettivamente la fase di *input/output* del MdC e l'*imaging* perfusionale può acquisire una valenza quantitativa. Dopo infusione ev (continua o in bolo) la concentrazione in circolo delle microbolle raggiunge rapidamente l'equilibrio ed il rene si riempie di MdC. A questo punto vengono lanciati in rapida successione 2-3 impulsi *flash* ad alta intensità acustica (1.9 MI) per rompere le microbolle e si valuta il *refilling* del rene, cioè il riempimento con nuove microbolle. Alcuni Autori hanno sviluppato un algoritmo per il calcolo della *perfusion regionale* partendo dal presupposto che la pendenza della curva di *refilling* può essere considerata come la velocità di flusso del sangue, mentre l'intensità massima del segnale PD nella ROI prescelta l'area di sezione dei vasi. La portata di flusso viene calcolata in base all'equazione: $Q = V_m \times S$ ove Q , è la portata, V_m , la velocità media temporale e S , l'area di sezione. Pertanto, il prodotto della velocità di arrivo delle microbolle per l'intensità massima di segnale registrato nella ROI rappresenta il *flusso frazionale o regionale*. Questa ipotesi di misurazione è stata introdotta per la prima volta da Wei usando una funzione esponenziale (11) modificata successivamente da altri Autori (12, 13). La funzione del *refilling* è una funzione esponenziale sigmoidea:

$$Y = s + A (1 - e^{-\beta t})$$

dove y è la video-intensità PD in *pulse-inversion* al momento t , A è il *plateau* della video-intensità che rappresenta il volume di flusso, β rappresenta la velocità

media di arrivo delle microbolle (velocità di riempimento) ed s un fattore di correzione. Il flusso ematico regionale viene calcolato moltiplicando $A \times \beta$. Le variazioni di intensità di segnale nella ROI in esame corrispondono alle variazioni di concentrazione delle microbolle, sebbene l'attenuazione degli US ed altri fattori (infusione in bolo) di minore importanza impediscano una valutazione della concentrazione assoluta. Tuttavia, la conoscenza della concentrazione relativa, al tempo t , è sufficientemente attendibile per fornire una stima quantitativa di parametri quali il *volume vascolare* di un tessuto, la *velocità di flusso* e l'*indice di perfusione*. In un prossimo futuro sarà possibile ottenere, mediante software dedicati, mappe parametriche distinte per ciascuno di questi valori, in modo non dissimile da quanto ottenibile in medicina nucleare. La possibilità di ottenere dati morfologici comparabili con CT e MRI, senza utilizzare radiazioni ionizzanti né MdC nefrotossici, la possibilità di ripetere l'esame nel tempo e di ottenere dati funzionali comparabili con la medicina nucleare, rappresentano sicuramente una *chance* da non sottovalutare. Ad oggi, non esistono in letteratura studi longitudinali sulle patologie parenchimali del rene nativo e vi è solo un lavoro sul trapianto (14). È possibile però ipotizzare che nel prossimo futuro l'*imaging* perfusionale parametrico possa fornire notizie utili per discriminare i quadri patologici così da ridurre il ricorso alla biopsia renale che, al momento, è l'unico metodo capace di differenziare i quadri istopatologici del rene nativo e del trapianto renale.

NEFROPATIE VASCOLARI

La classificazione delle malattie vascolari renali viene fatta in base alla sede anatomica (arteria principale, arteriole, microcircolo, vene) o in base alla natura del danno (degenerativa da aterosclerosi, displastica, infiammatoria, tromboembolica). Di seguito, verrà considerata l'utilità del CD nelle varie forme di patologia del settore arterioso e venoso.

Malattia ischemica cronica del rene

Non esiste un consenso unanime sulla definizione di *nefropatia ischemica cronica* o *malattia ischemica cronica del rene* o *malattia renovascolare cronica* (MRVC) (15, 16). Per precisare alcuni termini correnti, la stenosi ostruzione dell'arteria renale principale (SAR) prende il nome di *malattia renovascolare* e può sostenere un quadro di *ipertensione secondaria renovascolare*. La SAR può essere di natura aterosclerotica o fibrodisplastica. La SAR aterosclerotica può embriarsi con la nefroangiosclerosi o con l'ateroembolia colesterinica, generan-

do quadri polimorfi di malattia ischemica cronica. Pertanto, la MRVC verrebbe a definire non solo la grave riduzione del filtrato glomerulare (GFR) associata a SAR, ma anche la grave ipoperfusione parenchimale conseguente a compromissione del microcircolo arterioso da nefroangiosclerosi e/o ateroembolia in assenza di stenosi critica dell'arteria principale (1, 2).

Quando viene definita critica o emodinamicamente significativa una stenosi arteriosa? I dati sperimentali dimostrano che la stenosi di un'arteria è il risultato di un processo patologico di parete che acquista un significato emodinamico se l'area di sezione ostruita è > 75-85% (17). L'arteriografia, gravata dai limiti propri dell'*imaging* radiologico bidimensionale (margini vascolari mal definiti, impossibilità nell'ottenere una misura lineare ortogonale rispetto all'asse del vaso, difficoltà di individuare un diametro di riferimento), definisce critica una stenosi che determina un'ostruzione > 50%. La significatività angiografica varia, in ogni caso, in base alle caratteristiche della stenosi (lunghezza, irregolarità, molteplicità), alle caratteristiche del letto vascolare distale e alla presenza/assenza di un circolo collaterale efficiente (18).

Nel rene, da un punto di vista emodinamico, una riduzione graduale sino al 40% della pressione di perfusione non modifica sostanzialmente il GFR e la portata ematica renale (RBF), grazie ai meccanismi di autoregolazione del circolo intrarenale. Una caduta della perfusione > 40% comporta, invece, una rapida caduta del GFR. In genere, l'autoregolazione intrarenale diventa inefficace, quando la caduta della pressione di perfusione è > 40% e la pressione sistolica < 70-80 mmHg (19). Sperimentalmente, una caduta della pressione di perfusione pari al 40% si realizza con stenosi arteriose > 75% (20). Da un punto di vista fisiopatologico, l'ischemia monolaterale attiva a cascata il sistema renina-angiotensina-aldosterone e scatena una ipertensione arteriosa secondaria, dapprima renino-dipendente e quindi volume-dipendente da iperaldosteronismo secondario. Nel rene, pertanto, una stenosi è emodinamicamente significativa se determina una caduta della pressione di perfusione in grado di attivare il sistema renina-angiotensina-aldosterone (21).

Il CD non è in grado di fornire una valutazione geometrica della SAR in quanto l'esame, eseguito con frequenze di 2.5-3.5 MHz, non offre una risoluzione morfologica simile a quella che si ottiene con le frequenze usate nella valutazione dei vasi superficiali (7.5-14 MHz). Il CD-PD svela la stenosi *campionando gli effetti emodinamici*, cioè le variazioni di velocità che il sangue mostra a livello della stenosi. Da un punto di vista emodinamico, una stenosi altera il flusso laminare continuo (tipo Poiseuille) presente in arteria renale. Subito a monte ed in sede di stenosi le linee di flusso tendono a convergere ed accelerare violentemente per supera-

re l'ostacolo, mentre a valle della stenosi, nel tentativo di riabilitare un'area di sezione maggiore, generano flussi stazionari e vorticosi che causano una dilatazione poststenotica del vaso. Il flusso riacquista un profilo di scorrimento laminare parabolico a breve distanza dalla stenosi (1-2 cm). Il fenomeno descritto è conosciuto come effetto Venturi ed è ben noto nella dinamica dei fluidi. Le variazioni emodinamiche descritte sono rappresentate nella curva spettrale Doppler con una accelerazione delle velocità sistolo-diastoliche e con la dispersione spettrale causata dalle turbolenze e dai flussi stazionari a valle della stenosi.

La prevalenza della SAR come causa di ipertensione renovascolare nella popolazione generale è solo del 2-4% (1, 2). In sottogruppi selezionati, come ad esempio i pazienti con malattia aterosclerotica sistemica mono o pluridistrettuale (cardiopatía ischemica, arteriopatia obliterante cronica degli arti inferiori, steno-ostruzione dei vasi carotidei, aneurisma aterosclerotico o dissecante dell'aorta, ipertensione accelerata con IRC, arterite di Takayasu), la prevalenza aumenta fino al 30-40% (1, 2, 18-20). Nei pazienti anziani, fumatori, ipercolesterolemici, esiste una stretta correlazione fra il numero dei vasi periferici interessati dall'arteriopatia periferica (più di cinque) e la presenza di stenosi dell'arteria renale (18). L'aterosclerosi è responsabile complessivamente di circa il 90% dei casi di stenosi, mentre nelle donne giovani prevale la forma sostenuta dalla displasia fibromuscolare. Nel Registro Italiano di dialisi e dei trapianti, le malattie vascolari rappresentano in questo momento la causa più importante di Chronic Kidney Disease (CKD) e di nuovi ingressi in dialisi nella fascia di età > 60 anni, con una prevalenza variabile da 25-30%. Da un punto di vista epidemiologico, una SAR mono o bilaterale non può singolarmente giustificare tutti i casi di malattia vascolare segnalati nei pazienti in ESRD. In una *review* nord-americana del 1996, su 7200 pazienti con ESRD, la SAR era causa di IRC progressiva solo nel 1.24% della popolazione, mentre nei pazienti di razza caucasica, la nefrosclerosi ipertensiva era causa di ESRD nel 14% (22). In una casistica più limitata, Appel et al. riportavano dati molto diversi con una prevalenza di SAR del 22% nei dializzati di età > 50 anni (23). Il *Cardiovascular Health Study* (CHS), studio longitudinale condotto su 870 pazienti (63% F e 37% M), di età > 65 anni (72.2 ± 4.9), selezionati nella popolazione generale, progettato per valutare i fattori di rischio, la morbilità e mortalità cardiovascolare e la prevalenza della stenosi dell'arteria renale, ha evidenziato una prevalenza totale di stenosi di 6.8% (6.0% monolaterale vs 0.8% bilaterale; 5.5% nelle donne vs 9.1% nei maschi) (24). Questi dati epidemiologici dimostrano anzitutto che la *definizione* di malattia ischemica cronica è ancora confusa e che la SAR può

giustificare solo una piccola percentuale di casi che portano alla dialisi, ed infine che la gran parte dei casi di malattia è sostenuta da quadri aterosclerotici polimorfi che interessano estesamente il microcircolo più che l'arteria principale. La letteratura degli ultimi 10-15 anni è obiettivamente ricca di lavori sulla diagnosi, sulla terapia, sulle tecniche di rivascolarizzazione e sul *follow-up* clinico della SAR, mentre è veramente scarsa sugli aspetti clinici ed epidemiologici della MRVC. Pochi lavori segnalano che un'ipoperfusione cronica può essere causata non solo da una SAR, ma anche dal rimodellamento aterosclerotico del microcircolo arterioso in assenza di stenosi. In questo caso, il danno ischemico cronico e progressivo si realizza perché vari fattori (rimodellamento dei vasi, episodi di embolia colesterinica, riduzione dell'area di sezione del microcircolo), embricandosi, concorrono ad aumentare l'impedenza vascolare parenchimale, ostacolando una normale perfusione.

Screening ColorDoppler della malattia ischemica cronica

Un test di *screening* ideale dovrebbe essere non invasivo, ripetibile, poco costoso ed avere un elevato valore predittivo negativo. (25). Il CD ha gran parte di questi pregi. In primo luogo è un'indagine a basso costo, senza rischi, ben tollerata, in grado di fornire informazioni che limitano e finalizzano il ricorso alle tecniche di secondo livello. In secondo luogo, ha una sensibilità e specificità molto elevati nelle casistiche più recenti (90-95%) e, se eseguito in una fascia di popolazione con prevalenza di malattia > 20%, mostra anche valori di predittività negativa > 95% (26). Per questo, lo *screening* CD sta suscitando sempre maggiori consensi nella diagnosi di MRVC. Nelle casistiche degli anni '90, la sensibilità e specificità del Doppler erano molto controverse. Questo per lungo tempo ha favorito l'opinione secondo cui il CD è una tecnica poco attendibile e fortemente operatore-dipendente. In realtà, la grande variabilità dei risultati pubblicati in quegli anni può essere giustificata anche con la mancanza di consenso sui parametri utilizzati, la mancanza di validazione intra ed extra osservatore, il livello tecnico delle apparecchiature impiegate, la diversa prevalenza della malattia nelle popolazioni studiate ed, infine, il tipo, la sede ed il grado della stenosi. Anche la scintigrafia renale con test al captopril è, da più parti, considerata un test di *screening* della SAR, sebbene sia più indaginosa (iniezione radiotracciante, somministrazione di captopril), richieda impegno e tempo (*wash-out* farmacologico, acquisizione *standard* e dopo stimolo) e abbia bisogno, infine, di un'accurata standardizzazione (27). Da un punto di vista pratico, perché lo

TABELLA I - CRITERI CLINICI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI DA SOTTOPORRE A SCREENING PER MRVC (MODIFICATA DA MANN E PICKERING).

1. IN PRESENZA DI IPERTENSIONE (IA)

- Donne giovani (età <50 aa), non storia familiare di IA
- IA recente, poco trattabile con politerapia, età giovanile
- IA grave, recente. Sesso maschile, età >50 aa. Segni o storia di malattia aterosclerotica mono o polidistrettuale
 - o cardiopatia ischemica
 - o arteriopatia cronica periferica
 - o steno-ostruzione vasi epiaortici
 - o aneurisma aorta, dissezione
 - o fattori di rischio cardiovascolare tradizionali (diabete, fumo, dislipidemia etc...)
- IA maligna o accelerata

2. IN PRESENZA DI ANOMALIE URINARIE

- incremento sCr, non giustificabile e non riconducibile a nefropatia medica, età > 50 aa, storia di malattia aterosclerotica mono o polidistrettuale
- incremento significativo e rapido sCr o IRA dopo uso ACE-i con o senza diuretici dell'ansa per IA recente
- asimmetria renale o rene terminale monolaterale,
- ipopotassiemia associata ad ipertensione,

3. IN PRESENZA DI SEGNI CLINICI SUGGERITIVI

- soffio addominale paraombelicale o al fianco
- retinopatia severa
- cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica o dei vasi epiaortici,
- insufficienza cardiaca congestizia acuta inspiegabile o
- episodi ripetuti di edema polmonare acuto (*edema polmonare a flash*)
- Riscontro occasionale di aneurisma dell'aorta addominale.

screening della SAR sia corretto, a mio modo di vedere, è necessario che il CD delle arterie renali non sia eseguito in modo indiscriminato in tutti i pazienti ipertesi, ma venga praticato solo nei pazienti con un sospetto clinico fondato di malattia (28). La selezione dei pazienti da sottoporre a *screening* deve essere operata secondo i criteri clinici stabiliti in letteratura (Tab. I) (29).

Nello *screening* della SAR, le informazioni morfologiche del *B-Mode*, sebbene molto importanti, sono specifiche (asimmetria renale con differenza di diametro > 1.5 cm, perdita di massa renale, riduzione dello spessore parenchimale, appiattimento della colonna mesorenale) (30). L'ecogenicità del rene ischemico varia da una diffusa ed uniforme ipoecogenicità ad una fine e diffusa iperecogenicità. Nelle forme di nefropatia ischemica in cui prevale l'impegno del microcircolo, il diametro coronale del rene è quasi normale (10-10.5 cm), la riduzione dello spessore parenchimale è modesta,

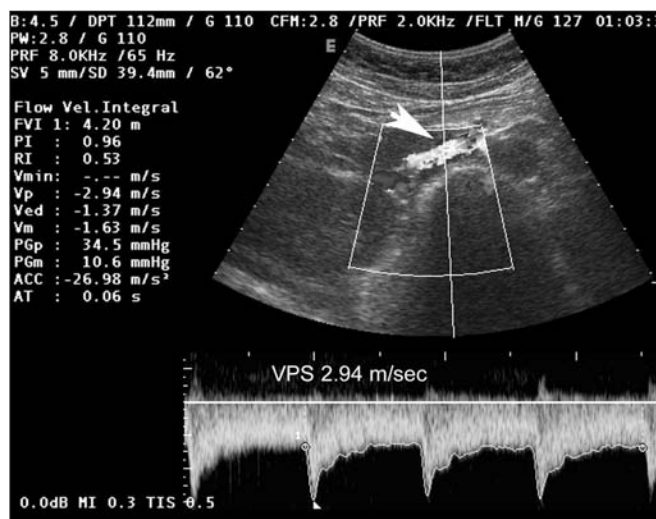


Fig. 4 - Stenosi aterosclerotica. I valori di velocità indicativi di stenosi critica con angoli 20-60° sono una VPS >180 cm/sec ed una VPD >90 cm/sec. Il numero dei falsi positivi si riduce in modo drastico se questi valori vengono registrati con angoli <30°. Nel caso riportato, il campionamento CD del tratto paraostiale dell'arteria destra (PRF 2.0 KHz, frequenza 2.9 MHz, filtro di medio livello) mostra aliasing con effetto mosaico. La curva spettrale è stata registrata nel tratto di vaso con aliasing (angolo di insonazione circa 60°, PRF 8KHz). La VPS è di 294 cm/sec. La VPD 137 cm/sec.

mentre prevale una diffusa e disomogenea iperecogenicità della corticale e della midollare, spesso associata a sclerolipomatosi del seno e cisti semplici. In altri casi, la morfologia del rene è pressoché normale. Occasionalmente, lo studio morfologico può evidenziare placche iperecogene o miste nel tratto ostiale o paraostiale, anomalie di decorso dell'arteria (*kinking*, biforcazione precoce) e, raramente, un aneurisma o irregolarità parietali del tratto medio dell'arteria riferibili a fibrodiplosia. Spesso un peduncolo di diametro < 4 mm si associa ad un doppio distretto arterioso. Lo studio morfologico dell'aorta può evidenziare un'ateromasia lieve, moderata o grave che altera la regolarità dei profili parietali, una sclerectasia o un aneurisma vero di forma (sacciforme, fusiforme) e volume variabili. Lo studio morfologico delle logge surrenaliche può svelare la presenza di una massa surrenalica funzionante (feocromocitoma, adenoma).

La diagnosi di SAR poggia esclusivamente sulle variazioni emodinamiche e sulle alterazioni della curva spettrale Doppler. Nella sede di stenosi si registra un incremento delle VPS e VD, accompagnato da marcata dispersione spettrale e scomparsa della finestra sistolica per la vorticosità del flusso (7). Nel tratto a valle la VPS tende a ridursi progressivamente, mentre prevalgono i fenomeni di vorticosità e di dispersione spettrale. Il velocitogramma riacquista i caratteri di normalità a breve distanza dalla stenosi (1.5-2 centimetri). La progressione naturale della stenosi è verso

l'ostruzione ed è segnata da un'accentuazione dei fenomeni descritti, con ulteriore aumento della VPS (*jet* sistolico). In realtà, questo si verifica sino ad un limite empirico calcolabile con la legge di Reynolds; al di là di questo limite l'energia pressoria a monte non riesce più a vincere la resistenza della stenosi e viene convertita e dispersa come energia termica. Nella stenosi serrata si registrano complessi velocitometrici di tipo terminale, ridotti di ampiezza, appiattiti, senza modulazioni e flusso diastolico (7). Nell'ostruzione completa, infine, il flusso ortodromico scompare ed il CD può evidenziare solo esili coni di eiezione. Le frequenze Doppler, cioè lo spettro di frequenze che originano dai globuli rossi per effetto Doppler, rientra nell'ordine dei KHz e delle frequenze udibili. Queste frequenze, opportunamente amplificate, vengono riprodotte come un soffio caratteristico che nella stenosi ha un carattere tanto più aspro, rude ed intenso quanto maggiore è il grado della stenosi. L'abitudine e l'esperienza danno a questo segno un'enorme importanza, perché risveglia immediatamente ed accentua l'attenzione dell'operatore ed il livello di attenzione.

I parametri Doppler usati per definire una stenosi emodinamicamente significativa sono ormai ben standardizzati nella letteratura internazionale, ma richiedono una validazione personale ed interpersonale in ciascun laboratorio di diagnostica CD. I criteri di stenosi possono essere suddivisi in "maggiori o diretti" e "minori o indiretti", o anche in "parametri intrarenali" o "extrarenali". I criteri maggiori o diretti poggiano sulla dimostrazione delle variazioni di velocità che la stenosi determina nel tratto ostiale/paraostiale o medio-ilare del vaso principale. Poiché i valori assoluti di VPS e VD variano con l'angolo d'incidenza, l'analisi quantitativa della curva V/t non può definire con esattezza la gravità o grado della stenosi, mentre distingue agevolmente le forme critiche da quelle non significative. Il valore di *cut-off* segnalato in letteratura corrisponde ad un grado di stenosi > 60% ed è stato calcolato confrontando i parametri velocitometrici con stenosi angiografiche > 50%. Indicativamente valori di **VPS > 180 cm/sec** e **VD > 90 cm/sec**, con angoli di campionamento fra 20-60°, indicano la presenza di una stenosi significativa. Il numero dei falsi positivi si riduce in modo drastico se questi valori velocitometrici vengono registrati con angoli di insonazione inferiori a 30° (Fig. 4). La Tabella II riporta i criteri di stenosi adottati da Zierler e Strandness e pubblicati sull'*American Journal of Hypertension* nel 1996 (31). I risultati di questo lavoro sono assolutamente condivisibili. Nel nostro laboratorio di CD-PD, dopo validazione versus l'angiografia, consideriamo criteri diretti di stenosi una VPS > 180-200 cm/sec, una VD > 90 cm/sec e criteri indiretti la dispersione spettrale della curva V/t ed un RAR > 3.5. L'uso dei MdC e l'analisi delle curve

TABELLA II - CRITERI DI STENOSI ADOTTATI DA ZIERLER E STRANDNESS (AM J HYPERTENS, 1996).

% stenosi (riduzione Ø libero arteria renale)	VPS	RAR
NORMALE*	< 180 cm/sec	< 3.5
< 60%	> 180 cm/sec	< 3.5
> 60%	> 180 cm/sec	> 3.5
OCCLUSIONE	assenza segnale	indeterminabile

*VPS nel rene normale = 100 ± 20 cm/sec

intensità/tempo hanno scarso significato nella diagnosi di MRV (9). L'ecografia perfusionale parametrica, sebbene non esistano dati in proposito, potrebbe aprire nuove prospettive nel bilancio clinico, nelle indicazioni alla rivascularizzazione e nel *follow-up* dei pazienti con MRV. La diagnosi di steno-ostruzione totale è talvolta molto difficile e si basa sull'assenza completa di segnale Doppler. La presenza di un esile cono di eiezione con curva V/t demodulata (segnale sistolico ridotto di ampiezza, assenza di segnale diastolico), terminale, è indicativa di una stenosi preocclusiva. La perdita di massa renale (riduzione dello spessore corticomidollare < 14 mm) con riduzione del diametro longitudinale < 9 cm indica che le possibilità di recupero del rene e di successo della rivascularizzazione sono marginali. La perdita di volume renale in una stenosi progressiva è stata stimata di circa 1 cm di diametro longitudinale/anno. La steno-ostruzione acuta da trombosi primitiva o secondaria dell'arteria principale determina distruzione completa del rene in 3-4 settimane.

La ricerca dei segni diretti esige il campionamento completo dell'arteria principale e possibilmente la registrazione del velocitogramma nel segmento ostiale, nel tratto intermedio e nel tratto ilare. Le apparecchiature digitali hanno una sensibilità CD-PD molto elevata ed in mani esperte hanno migliorato l'accuratezza sino all'85% e ridotto gli insuccessi tecnici ad una percentuale prossima allo zero (26). Ad onor del vero, l'esperienza personale porta ad affermare che il CD-PD delle arterie renali, nonostante i miglioramenti della tecnologia, resta un esame indaginoso, appannaggio di pochi centri di nefrologia ed ipertensione. Questo è legato in parte alla complessità del modulo Doppler, in parte alla necessità di dover eseguire l'esame in condizioni poco favorevoli ed in parte, infine, al notevole dispendio di tempo e di energie in fase di apprendimento e di esecuzione dell'esame. In primo luogo, le funzioni del modulo Doppler sono complesse e devono essere regolate in tempi molto brevi, fra una fase di apnea e l'altra. Questo significa che l'ecografista deve possedere una grande esperienza di *imaging* e deve

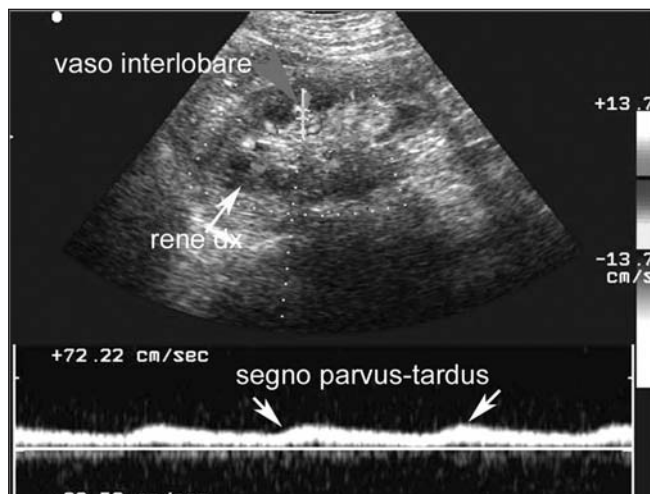


Fig. 5 - Segno del *parvus-tardus*. Quando è presente ed associato a marcata lateralizzazione delle resistenze, oltre che rappresentare un indice indiretto molto sensibile di stenosi, indica che il rene ischemico è "protetto" da una marcata vasodilatazione, modulata dai meccanismi di autoregolazione intrarenale. In questi casi, anche se la stenosi è serrata, le probabilità di successo di una rivascularizzazione sono molto buone.

conoscere a fondo le potenzialità del proprio strumento per poter eseguire rapidamente tutte le regolazioni del modulo Doppler. Per questo, l'uso improprio del metodo spesso porta a risultati contraddittori ed incompleti. In secondo luogo, lo *screening* dei vasi renali, profondi e spesso mascherati dal meteorismo intestinale, viene comunemente richiesto per pazienti anziani, aterosclerotici, obesi, incapaci di sostenere un'apnea inspiratoria o espiratoria prolungata.

In epoca predigitale, quando le apparecchiature non erano molto sensibili, lo studio delle arterie renali in tutto il loro tragitto non era sempre possibile e l'esame risultava spesso indaginoso, frustrante e molto lungo (32). Per questo, nel tentativo di semplificare la diagnosi di SAR, molti Autori si sono impegnati nella ricerca di parametri semiquantitativi, angolo-indipendenti, più facilmente calcolabili. Uno dei più importanti segni indiretti extrarenali, ormai di uso comune, è la valutazione del rapporto velocitometrico fra arteria renale ed aorta, impropriamente detto rapporto aorto-renale (RAR) (32). Il calcolo del RAR si ottiene rapportando la VPS campionata in arteria renale principale con la VPS registrata in aorta, subito dopo l'emergenza dell'arteria mesenterica superiore. Il decorso dell'aorta in questa sede è obliquo in senso postero-anteriore per la lordosi lombare, e la curva V/t è di tipo resistivo con una piccola onda *reverse*. Il campionamento deve essere ottenuto con angoli di insonazione fra i 45° ed i 55° e con un volume campione sufficientemente ampio per rappresentare la modesta dispersione delle velocità in aorta. Chiaramente, la VPS in aorta è inferiore rispetto a quella registrata nelle arterie renali per la diffe-

renza di calibro. Il RAR nel soggetto normale è fra 1 e 1.5 e tende ad aumentare con l'età e con l'aumento della *stiffness*. Se la VPS in arteria renale non supera il valore di 180 cm/sec ed il rapporto aorto-renale è circa $0 < 3$, il giudizio diagnostico diventa difficile e la significatività della stenosi va documentata o con l'angi-MRI o con uno stretto *follow-up* con CD. Nelle stenosi da fibrodisplasia, il RAR non sempre segue i criteri codificati nella SAR aterosclerotica a causa della maggiore elasticità e *compliance* dei vasi.

Stavros et al. hanno dimostrato la possibilità di diagnosticare una SAR in base alle variazioni morfologiche della curva V/t registrata a livello delle arterie ilari (33). Il campionamento del circolo ilare nei casi di stenosi serrata (> 75-80%) mostra un caratteristico appiattimento del picco sistolico precoce (*early systolic peak*) ed un prolungamento del *plateau* sistolico che configura l'aspetto del polso piccolo e tardo. Il segno del *parvus-tardus* non è, tuttavia, un segno costante ed è espressione della complessa interazione tra "compliance" e "resistenze vascolari" a valle della stenosi (Fig. 5). Se presente ed associato a marcata lateralizzazione delle resistenze, oltre a rappresentare un indice indiretto molto sensibile di stenosi, indica che il rene ischemico è protetto da una marcata vasodilatazione, modulata dai meccanismi di autoregolazione intrarenale (34). In questi casi, anche se la stenosi è serrata, le probabilità di successo di una rivascolarizzazione sono molto buone.

Usando scansioni trans-lombari, Handa et al. hanno analizzato il tempo di ascesa sistolica (TA) e l'indice di accelerazione sistolica (IA) nella curva V/t registrata in arteria principale (35). Con questa tecnica, gli Autori succitati hanno riportato una percentuale di successo molto elevata e pari al 98% dei casi di SAR, con una sensibilità del 100% ed una specificità del 93%. Il valore normale dell'IA nelle arterie renali principali è di $8.2 \pm 4.3 \text{ cm/s}^2$ e tende a ridursi significativamente nei pazienti con stenosi. Gli elevati valori di sensibilità e specificità ottenuti da Handa sono stati confermati da altri lavori clinici e sperimentali più recenti, che hanno dimostrato un marcato rallentamento del TA ed una riduzione dell'IA nelle stenosi severe. Nonostante tutto, il calcolo di TA ed IA non ha avuto una larga diffusione, presumibilmente perché l'approccio posteriore trans-lombare a paziente prono rende molto difficile lo studio nei brachitipi e negli obesi, e non permette di conoscere con esattezza l'angolo di incidenza Doppler.

La SAR rappresenta una resistenza accessoria, disposta in serie, in un circolo di tipo terminale come quello renale. Teoricamente, a valle di una stenosi serrata si dovrebbe assistere ad una riduzione dei parametri semiquantitativi più conosciuti dell'analisi Doppler, vale a dire l'Indice di Resistenza (IR) di *Pourcelot* e l'Indice di

Pulsatilità (IP) di Gosling. In realtà, nonostante la caduta della pressione di perfusione, nel territorio parenchimale a valle non si registra sempre una chiara caduta delle resistività. Infatti, le resistenze del microcircolo parenchimale sono influenzate da molteplici fattori come l'età, i farmaci antiipertensivi, il danno parenchimale preesistente, il rimodellamento del microcircolo (malattia aterosclerotica, ipertensione e diabete), la frequenza e la portata cardiaca. Per questo, la risposta vasomotoria non sempre coincide con il comportamento teorico derivato dai principi di emodinamica. Gli indici di resistenza dovrebbero essere calcolati come *media di tre misurazioni ottenute a livello delle arterie interlobari*, in tre punti diversi del parenchima. Una *lateralizzazione* di $IR > 0.12$ è stata considerata un parametro di stenosi monolaterale (36, 37).

In ogni caso, la determinazione degli indici di resistenza è, attualmente, l'unico parametro Doppler in grado di fornire notizie sulla vasomotilità e sulla impedenza vascolare totale del circolo parenchimale. Un rene senza marcata compromissione del microcircolo, nelle fasi precoci dell'ischemia, mostra resistenze molto basse ($IR < 0.60$). Impropriamente, si dice che il rene ischemico è un rene "protetto" dall'adattamento emodinamico del circolo intrarenale. Queste sono le condizioni ideali per procedere ad una rivascolarizzazione. Se l'ipoperfusione dura a lungo, si stabilizza e diventa cronica, la massa renale si riduce progressivamente per il danno parenchimo-interstiziale e vascolare ed, inevitabilmente, le resistenze aumentano in modo progressivo. Pertanto, il riscontro di IR elevati (> 0.75-0.80), in particolar modo se il diametro coronale del rene è < 9 cm, dovrebbe essere una controindicazione quasi assoluta alla rivascolarizzazione. La coesistenza di SAR e di danno aterosclerotico del microcircolo, documentata da un significativo aumento di IR (> 0.80), è anch'essa una situazione poco ideale per la rivascolarizzazione ed i risultati che ne derivano (37, 38).

Allo stato attuale, l'analisi critica delle casistiche pubblicate non fornisce alcuna certezza sui risultati a lungo termine della rivascolarizzazione sulla funzione renale (FR) e pressione arteriosa. Per questo, è opinione degli esperti che la criticità di una stenosi debba essere definita anche in base alla risposta alla politerapia antiipertensiva, all'andamento della FR ed alla qualità di vita del paziente. Quindi, più che i soli criteri morfologici ed emodinamici, è l'insieme di questi e dei criteri clinici che dovrebbe guidare la decisione di rivascolarizzare una stenosi emodinamicamente significativa. Il beneficio di un trattamento delle stenosi preocclusive è ancor meno chiaro e controverso, come la rivascolarizzazione eseguita in pazienti portatori di SAR con pressione arteriosa stabile e FR normale (39). La maggior parte dei pazienti con SAR associata ad ipertensione ed IRC può essere trattata con la terapia medica

conservativa senza che aumenti il rischio di mortalità o di peggioramento della malattia renale (39). In questi casi, la FR e la massa renale (diametro) dovrebbero essere attentamente e strettamente monitorizzate, in particolare nei casi di stenosi bilaterale o di stenosi su monorene. In altri termini, poiché nelle stenosi gravi non è stato chiaramente provato il beneficio della rivascolarizzazione, la decisione di trattare o non trattare una stenosi preocclusiva dovrebbe essere basata esclusivamente su criteri clinici (39).

In sintesi, l'analisi della letteratura e l'esperienza personale indicano che il calcolo combinato degli indici diretti (VPS, VD) ed indiretti (dispersione spettrale, RAR) consente di ottenere la massima sensibilità e specificità diagnostica (85-95%) (39) e permette una fattibilità dell'esame nel 100% dei pazienti (26, 40). I risultati fortemente discordanti presenti nella letteratura degli ultimi 10 anni (sensibilità variabile tra 30 e 97% e specificità tra 37 e 98%) sono legati a diverse variabili come l'apparecchiatura (*duplex* o *color*), la validazione dell'operatore e la variabilità extra e intra-osservatore, il tipo di indice emodinamico usato, i valori di normalità attribuiti a ciascun parametro quantitativo e semiquantitativo, la prevalenza della malattia nella popolazione studiata, il grado della SAR ed il tipo di danno anatomico. Un triplice campionamento delle VPS in sede ostiale e mediale in entrambe le arterie e la valutazione comparativa di IR a livello intraparenchimale, sono sufficienti per la diagnosi di stenosi. In presenza di stenosi, il calcolo del RAR, il segno del *parvus-tardus*, la determinazione degli indici di accelerazione (TA ed IA), possono aiutare sia nella diagnosi che nel giudizio di severità. Il ricorso a tecniche morfologiche di secondo livello è, in ogni caso, indispensabile per il bilancio clinico e la scelta terapeutica e per definire esattamente la sede, l'estensione della stenosi e la natura dell'ipertensione eventualmente associata.

Le tecniche di *imaging* usate nello studio delle arterie renali sono l'angiografia digitale, la scintigrafia, l'angio TC e l'angio MRI. L'angiografia, considerata tuttora lo *standard* di riferimento, non viene usata nello *screening*, ma prevalentemente a scopo terapeutico (angioplastica con *stenting*). La scintigrafia al captopril con ^{99m}Tc-MAG3 o ^{99m}Tc-DTPA è il test più utile per definire la natura renovascolare dell'ipertensione nei pazienti con SAR, anche se il valore predittivo positivo per la risposta al trattamento varia nelle casistiche dal 51 al 100%. La scintigrafia è viceversa poco sensibile nello *screening* della SAR, nei pazienti con SAR bilaterale o con compromissione della funzione renale. La TC *multislices* è una tecnica radiologica ad elevata risoluzione spaziale. L'angio-TC è l'indagine più sensibile nello studio della SAR in quanto è in grado di disegnare l'intero tragitto delle arterie e dei vasi intrarenali, sebbene il suo impiego nei pazienti anziani con IRC

sia limitato dall'uso di MdC iodato. L'angio-MRI con gadolinio chelato viene considerata la tecnica morfologica più importante per la scarsa invasività, pur avendo il grande limite di non visualizzare in modo ottimale il tratto distale dell'arteria renale. Negli ultimi anni, l'angio-MRI con sequenze a contrasto di fase si è dimostrata utile anche nella quantificazione del flusso e delle velocità all'interno dell'arteria renale. L'esame non è predittivo dell'esito della terapia e spesso non può essere usato nel *follow-up* dello *stenting*. Sebbene la scheda tecnica del gadolinio chelato segnali casi di IRA, il MdC è generalmente ben tollerato nei pazienti con IRC. L'angio-MRI con contrasto paramagnetico e l'angio TC sono le tecniche di prima istanza nella valutazione dei vasi renali dei donatori di rene. Le due tecniche sono invece indagini di secondo livello nella MRVC ed in particolare nei casi in cui il CD-PD non sia risolutivo per la complessione fisica del paziente o per una incompleta visualizzazione delle arterie.

Tromboembolia dell'arteria renale

L'occlusione acuta dell'arteria renale o di rami segmentali per embolia o trombosi *in situ* è un'evenienza relativamente rara. L'embolia, di solito segmentale ed unilaterale, è più frequente della trombosi *in situ* e nel 90% dei casi, parte da una trombosi atriale sinistra associata a fibrillazione. Meno frequentemente, la fonte embolica è una valvulopatia, un mixoma atriale o un'endocardite batterica o abatterica. Nei soggetti anziani, la trombosi *in situ* è di norma una complicanza dell'aterosclerosi, mentre nei pazienti adulti, di età < 60 anni, consegue a traumi contusivi o da decelerazione per lacerazione dell'intima nel peduncolo di origine dell'arteria. Raramente, la trombosi può complicare una dissezione dell'arteria, una manovra invasiva (arteriografia, angioplastica, posizionamento di *stent* vascolare), il decorso di una patologia infiammatoria dei grossi vasi (arterite di Takayasu, vasculiti sistemiche, tromboangioite obliterante), il decorso della fibrodisplasia o di un aneurisma dell'arteria renale. Le manifestazioni cliniche variano in funzione dell'estensione, della sede di occlusione, dell'acuzie e delle condizioni preesistenti del circolo renale. L'evenienza più drammatica è l'infarto renale; l'evenienza più frequente è la necrosi segmentale, mono o plurifocale, mono o bilaterale (41). Da un punto di vista clinico, l'infarto renale si manifesta con un violento dolore al fianco che si irradia con i caratteri di una colica e si accompagna a sintomi neurovegetativi, ematuria, leucocitosi neutrofila, movimento enzimatico (SGPT, LDH, fosfatasi alcalina). Il peggioramento della FR può essere transitorio e modesto o presentare i caratteri di un'IRA con oligoanuria (infarto in monorene) (41).

In ecografia *B-Mode* il rene, nella trombosi acuta dell'arteria principale, appare diffusamente ipoecogeno, globoso, di volume aumentato per congestione emorragica. Al campionamento CD-PD, il box colore appare completamente muto, privo di segnale, nonostante gli aggiustamenti della PRF. Se l'occlusione dell'arteria è acuta e completa, la perdita di massa renale è estremamente rapida. L'esame morfologico dimostra una progressiva riduzione del volume ed il rene diventa grinzoso in circa 3-4 settimane. In *B-Mode*, l'infarto segmentale da embolia ha un aspetto aspecifico, indistinguibile dalla pielonefrite focale da cui si differenzia per il contesto clinico. L'area ischemica, inizialmente ipoecogena per la congestione emorragica, diventa progressivamente iperecogena per la fibrosi. In fase tardiva, la *scar* può essere sormontata da una ipertrofia parenchimale segmentale. Al CD-PD, l'area ischemica in fase acuta presenta una morfologia triangolare, margini lesionali mal definiti, apice sul seno pelico e base verso la capsula renale. L'*imaging* perfusionale è particolarmente efficace ed utile per delimitare l'area parenchimale ischemica (41).

Arteriosclerosi del microcircolo o nefro-angiosclerosi

Il termine "nefroangiosclerosi" definisce il danno ischemico tubulo-interstiziale conseguente alla perdita progressiva delle microarteriole interstiziali e glomerulari. La patogenesi della nefroangiosclerosi è multifattoriale (41). La razza nera è più predisposta alla malattia. L'ipertensione arteriosa stabilizzata (nefrosclerosi benigna) e maligna o accelerata (nefrosclerosi maligna) hanno sicuramente un ruolo dominante. L'età, il sesso maschile, il fumo, l'assetto genetico, i disturbi metabolici (iperlipidemia, iperuricemia, iperomocisteinemia), le abitudini alimentari (dieta ricca di sale), l'abuso di cocaina, l'esposizione al piombo ed al cadmio, l'insulino-resistenza, le infezioni da antavirus sono tutti fattori variamente implicati nella nefroangiosclerosi. La nefrosclerosi benigna interessa prevalentemente la tonaca media e causa rimodellamento distrofico della parete con restringimento del lume. La lesione prevalente della nefrosclerosi maligna, come in altre vasculiti, è la necrosi fibrinoide. Numerosi studi osservazionali hanno rilevato la presenza di lesioni vascolari di tipo nefroangiosclerotico anche nel rene di pazienti perfettamente normotesi. Questo riscontro ha fatto ipotizzare che la nefroangiosclerosi possa essere una malattia renale primitiva, causa di ipertensione e non bersaglio del danno d'organo da ipertensione (42).

In ecografia *B-Mode*, il rene nefroangiosclerotico ha un diametro coronale quasi normale (circa 9.5-10 cm), ma un disegno cortico-midollare sovvertito, con diffuso

aumento dell'ecogenicità. La presenza di cisti acquisite di vario diametro e la sclerolipomatosi del seno renale sono frequenti. Al campionamento Doppler, l'arteria renale principale in sede paraostiale e nel tratto iniziale non mostra VPS e VD indicative di stenosi. I complessi velocitometrici presentano un marcato salto fra le VPS e le VD. Questo salto velocitometrico riproduce l'andamento della pressione differenziale ed è espressione del marcato e diffuso incremento dell'impedenza vascolare. Da un punto di vista emodinamico è opportuno ricordare che l'accentuazione della componente pulsatile della curva spettrale depone per una riduzione del flusso continuo, ed una perdita di *compliance* e di area sezionale del microcircolo (36, 37). In altri termini, la riduzione dell'area sezionale del microcircolo comporta un marcato aumento della impedenza vascolare ed una caduta della portata ematica complessiva del rene. La nefroangiosclerosi si manifesta in un *milieu* ateroscleotico e si associa frequentemente a malattia aterosclerotica dell'aorta lombare, per cui può complicarsi con episodi di ateroembolia favoriti da manovre interventistiche intercorrenti o uso di anticoagulanti.

Malattia ateroembolica

La malattia ateroembolica renale è una malattia occlusiva dei piccoli vasi arteriosi determinata dal rilascio a *poussées* di emboli di colesterolo derivanti dalla frammentazione di placche ateromasiche dell'aorta o di uno dei suoi collateralari maggiori. Il distacco e la frammentazione della placca parietale può verificarsi spontaneamente o essere favorito da procedure invasive (diagnostiche o terapeutiche) ed uso di anticoagulanti. Il rene è l'organo privilegiato della malattia per la prossimità anatomica con l'aorta e per la ricca portata ematica. Nonostante questi presupposti clinici, la malattia ateroembolica resta spesso misconosciuta in quanto interessa pazienti anziani in cui non è sempre praticabile in elezione una biopsia renale, per le condizioni generali e l'età. È ragionevole pensare che la malattia sarà sempre più frequente nei prossimi anni, poiché un numero crescente di anziani con ateromasia severa dell'aorta verranno sottoposti a procedure vascolari invasive (endoprotesi, *stenting*) o verranno trattati con terapia trombolitica (ad esempio per infarto del miocardio) (43, 44). Il danno acuto da ateroembolia è un'ischemia parcellare per occlusione dei piccoli vasi (arciformi, interlobulari, microarteriole con calibro di 150-200 μ) associata ad infiammazione della parete vascolare. Nei modelli sperimentali, ad una reazione infiammatoria precoce (entro 24 ore) con infiltrazione polimorfonucleata ed eosinofila fa seguito una tardiva (a 48 ore) caratterizzata dall'arrivo di

macrofagi e cellule giganti multinucleate nel lume vasale ostruito. Nel tempo, la parete vasale va incontro a proliferazione endoteliale, ispessimento medio-intimale, fibrosi concentrica. Il rimodellamento della parete vasale e la persistenza dei cristalli di colesterolo nel lume perpetuano il danno ischemico. La scleroialinosi dei glomeruli, l'atrofia dei tubuli e le multiple aree infarziali determinano IRC variabile che può manifestarsi in modo più o meno rapido e progressivo in base alla gravità, alla frequenza delle *poussées* ed all'estensione del parenchima interessato dall'embolizzazione.

Da un punto di vista morfologico, l'ecografia *B-Mode* non è in grado di fornire alcun segno specifico di malattia, in particolar modo nei casi in cui le *poussées* di ateroembolia si embricano con la nefroangiosclerosi, il danno parenchimale da invecchiamento ed il diabete senile. In genere, in questi pazienti l'esame morfologico dell'aorta e dei grossi vasi mostra una marcata ateromasia mista rappresentata da placche vegetanti o piane, fibrolipoidiche, miste o iperecogene. Le forme più tipiche di ateroembolia insorgono in pazienti sottoposti a manovre interventistiche o terapia anticoagulante, con FR normale. I reni possono presentare un aspetto strutturale quasi normale, il parenchima può essere ipoecogeno o finemente iperecogeno. Il sospetto clinico nasce dall'anamnesi ed è confermato dal campionamento CD-PD che in fase acuta mostra un rene diffusamente ipoperfuso, con un *blushing* corticale "pulsato" per marcato aumento delle resistenze. Anche in questo caso, come nella nefroangiosclerosi, la curva V/t in arteria principale ed in periferia mostra una marcata caduta di ampiezza ed un evidente salto differenziale fra le velocità sistoliche e diastoliche. Il riscontro di IR intraparenchimali aumentati (IR > 0.75-0.80), di eosinofilia in un paziente anziano, aterosclerotico con rapido peggioramento della FR dopo manovre interventistiche vascolari o terapia eparinica, è altamente suggestivo di ateroembolia (36-38).

TEST DI VERIFICA

4) Che cosa si intende per malattia ischemica cronica del rene:

- Il danno renale progressivo da stenosi dell'arteria renale principale
- Il danno renale progressivo causato da una ipoperfusione cronica secondaria a stenosi aterosclerotica dell'arteria principale o danno del microcircolo (aterosclerotico, ateroembolico) o quadri misti embricati fra loro
- L'infarto renale dovuto a stenosi-ostruzione dell'arteria renale

- Il danno ischemico cronico da ateroembolia colesterinica
- Il danno da nefroangiosclerosi e da ipertensione persistente.

5) Da un punto di vista fisiopatologico l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone si manifesta con:

- Una stenosi segmentaria preocclusiva
- Le stenosi che comportano una riduzione della perfusione renale < 40%
- Quando il livello di ipoperfusione è > 40%
- Quando il livello di ipoperfusione è > 60%
- Tutte le precedenti risposte.

6) Una stenosi arteriosa serrata (> 75%) induce modificazioni emodinamiche che alterano il profilo di flusso (effetto venturi). Quali sono?

- Un aumento della portata a causa dell'aumento della velocità in sede di stenosi
- Una caduta della portata a valle con marcato aumento delle resistenze
- Un incremento delle resistenze a monte, una caduta delle resistenze a valle associata ad un flusso costante per il principio di continuità di Leonardo
- Il flusso conserva un profilo laminare, parabolico e mostra una violenta accelerazione in sede di stenosi
- A monte le linee di flusso convergono sulla stenosi causando un'accelerazione violenta in sede di stenosi, subito a valle della stenosi vorticosità e flussi stazionari (estasia post-stenotica), nel territorio tributario caduta della portata.

7) In quali di queste situazioni la SAR è sicuramente critica:

- VPS > 180 cm/sec, VD > 90 cm/sec, RAR > 3.5, parvus-tardus vasi ilari
- VPS > 180 cm/sec, RAR < 3.5
- VPS < 180 cm/sec, RAR > 3.5
- VPS < 80 cm/sec, RAR 1, IR intraparenchimale 0.82
- VPS < 100 cm/sec, RAR 1.5, IR intraparenchimale 0.60.

8) In un paziente anziano senza segni pregressi di nefropatia, con IRA progressiva, IA e recente cateeterismo arterioso, quale situazione morfologica ed emodinamica ti aspetti a livello renale?

- Renii ridotti di volume, con spessore e perfusione parenchimale ridotta, IR 0.50 (aspetto di parvus-tardus)
- Morfologia aspecifica (volume nei limiti, spessore ed ecogenicità variabili, cisti acquisite,

sclerolipomatosi); curve V/t parenchimali pulsatili, ridotte di ampiezza, salto sisto-diastolico delle velocità e scarsa componente diastolica. IR > 0.75-0.80 (marcato aumento della impedenza totale)

- c. Reni con morfologia conservata, ipoperfusi, con resistenze intrarenali ridotte per aumento della componente diastolica del flusso
- d. Marcata asimmetria renale. Un rene grinzo, ipoperfuso con $\emptyset < 9$ cm ed IR 0.56-0.60 e l'altro di volume normale, ben perfuso con IR 0.74 (lateralizzazione di IR)
- e. Reni piccoli, grinzi con profili regolari, ipoperfusi con IR simmetrici, senza lateralizzazione 0.70.

Vasculiti

Le vasculiti renali comprendono un vasto gruppo di patologie infiammatorie autoimmuni che colpiscono il microcircolo parenchimali, dalle arteriole di medio e piccolo calibro, ai capillari, sino alle venule post-capillari. L'infiammazione delle arteriole di medio e piccolo calibro, con infiltrazione pleiomorfa transmurale, necrosi fibrinoide, distruzione della lamina elastica interna e formazione di microaneurismi postinfiammatori, configura il quadro della poliarterite nodosa. Quadri simili di vasculite necrotizzante sono la microarterite nodosa, la granulomatosi di Wegener, la vasculite renale associata ad endocardite batterica, la malattia di Behçet e la sindrome di Churg-Strauss. L'arterite acuta dell'aorta e dei collateralari toraco-addominali (fra cui l'arteria renale principale), associata ad infiltrazione linfocitaria della media e/o dell'avventizia, configura il quadro dell'arterite di Takayasu che esita in stenosi multiple postinfiammatorie cicatriziali. Gran parte del danno renale in corso di LES può essere addebitato ad una vasculite con o senza occlusione del microcircolo ed in particolare del ciuffo dei capillari glomerulari. Anche la lieve ed estesa proliferazione intimale che interessa le piccole arterie nella sclerodermia è un evento postinfiammatorio vasculitico. Quando l'infiammazione interessa in prevalenza le venule postcapillari e si associa ad infiltrazione neutrofila, si configura una angioite leucocitoclastica che clinicamente si manifesta con una porpora (porpora di Schönlein-Henoch).

Nella porpora trombotica trombocitopenica (PTT), invece, la lesione fondamentale è rappresentata dalla formazione di trombi di scarsa consistenza, formati da piastrine e fibrina e localizzati prevalentemente nelle giunzioni arteriolo-capillari. La peculiarità anatomica che contraddistingue la PTT dalle vasculiti è l'assenza

di infiltrati granulocitari parietali o perivascolari. La malattia acuta, potenzialmente mortale, è clinicamente caratterizzata da trombocitopenia grave, frammentazione dei globuli rossi, evidenza di emolisi, febbre e manifestazioni ischemiche variabili a carico di vari organi ed apparati. La sindrome uremico-emolitica (SEU) che colpisce preferibilmente la prima, la seconda infanzia e le donne nel *post-partum*, si manifesta clinicamente con un quadro di IRA con oligoanuria. La malattia assomiglia fundamentalmente alla PTT da cui si differenzia esclusivamente per la prevalenza del danno renale sul danno sistemico. La patogenesi è sconosciuta, ma si ritiene che essa possa essere favorita da infezioni da gram-. La liberazione di endotossine batteriche innescerebbe una reazione tipo *Shwartzmann* generalizzata, cioè una CID disseminata, con deposizione di fibrina nelle arteriole e nei capillari glomerulari.

Il segno ecografico più immediato delle varie forme di vasculite è la discrepanza fra morfometria e FR. A fronte di un'IRA rapidamente progressiva o di quadri avanzati o terminali di IRC, il diametro coronale del rene è normale e lo spessore parenchimali nei limiti della norma (16-18 mm). Come nelle patologie parenchimali primitive, il quadro morfologico è sostanzialmente aspecifico. In alcuni casi il parenchima è diffusamente iperecogeno, mentre in altri l'iperecogenità della corticale si associa ad una diffusa ipoecogenità delle piramidi che appaiono globose, rilevate a causa dell'edema interstiziale. In altre situazioni può prevalere una diffusa ipoecogenità del parenchima con perdita della differenziazione corticomidollare ed, in rari casi, la morfologia renale può essere del tutto normale. In tutte queste patologie, a causa del diffuso danno del microcircolo, il flusso ematico renale si riduce e diventa pulsato, discontinuo, a causa della riduzione dell'area vascolare totale e del marcato aumento delle resistenze arteriolari. La curva V/t mostra una brusca caduta delle velocità diastoliche ed uno spiccato salto differenziale fra velocità sistoliche e diastoliche sia in arteria principale sia nei vasi interlobari. A questo corrisponde un marcato incremento degli indici di resistenza (IR > 0.75-0.80) ed una flussimetria CD parenchimali ridotta, tipicamente "pulsata", per il marcato incremento dell'impedenza vascolare totale (45).

Aneurisma arteria renale

L'aneurisma dell'arteria renale di origine congenita, aterosclerotica, traumatica o infiammatoria può manifestarsi congiuntamente con una SAR. Gli aneurismi acquisiti, comunemente post-traumatici (biopsia renale, traumi da stiramento) sono detti pseudoaneurismi. La maggior parte degli aneurismi dell'arteria principale è

asintomatica, ma può causare ipertensione secondaria. La correzione chirurgica deve essere presa in considerazione nei casi in cui il rischio di rottura è elevato (aneurismi sacciformi con diametro > 2 cm e pareti non calcifiche) o quando l'aneurisma è causa di ipertensione secondaria. Anche in condizioni di pressione normale, la gravidanza rappresenta un fattore di rischio di rottura per le variazioni della volemia circolante.

L'ecografia *B-Mode* evidenzia, lungo il decorso o a ridosso dell'arteria renale principale, una sacca ipoanecogena (aneurisma sacciforme). In prima istanza, la formazione entra in diagnosi differenziale con un paraganglioma o una formazione linfonodale (42). Il campionamento CD risolve il dilemma diagnostico dimostrando un caratteristico flusso di "va e vieni" nella sacca. Il fenomeno riproduce il flusso di ricircolo dal vaso all'interno della sacca aneurismatica e da questa verso il lume vasale. Poiché i flussi di ricircolo nella sacca aneurismatica sono lenti, il PD può fornire immagini molto suggestive. L'aneurisma può essere sede di trombosi parziale o, raramente, complicarsi con una trombosi completa, che può estendersi al lume del vaso principale. La presenza di *aliasing* al CD può essere spia delle irregolarità di flusso legate ad una stenosi sovrapposta. In questo caso, l'attento campionamento della curva velocimetrica, a monte ed a valle della sacca aneurismatica, svela agevolmente la presenza di accelerazioni critiche indicative di stenosi e completa l'esame.

PATOLOGIA VASCOLARE VENOSA

Trombosi della vena renale

La trombosi della vena renale (TVR), associata o meno a trombosi della vena cava inferiore, è una rara affezione che può complicare il decorso clinico di varie malattie. La TVR primitiva comprende due varianti cliniche: la TVR del neonato e del bambino, che si manifesta in assenza di malattia renale, per disidratazione associata ad ipercoagulabilità e trombocitopenia, e la TVR dell'adulto associata a sindrome nefrosica (46, 47). La TVR secondaria è comunemente associata a patologie neoplastiche o infiammatorie del rene o del retroperitoneo. Se la TVR è acuta e completa (10% dei casi), il circolo collaterale non è in grado di garantire un compenso adeguato. Pertanto, nel circolo venoso, si realizza una congestione acuta con aumento di volume del rene, compromissione del flusso e della FR. La TVR è asintomatica o paucisintomatica se l'ostruzione, parziale o completa, si sviluppa in modo subacuto o cronico. Questa eventualità è la più frequente nell'adulto con sindrome nefrosica.

In ecografia *B-Mode*, i segni diretti della TVR discrasica sono rappresentati dalla presenza di materiale strutturato, isoecogeno o finemente iperecogeno rispetto al sangue, che ostruisce in modo parziale o completo il lume vasale. La perdita della normale comprimibilità della vena renale è un segno diretto di TVR. Il fronte del trombo può arrestarsi in vena renale o progredire verso la vena cava inferiore. In caso di trombosi neoplastica da carcinoma renale a cellule chiare, il trombo può accrescersi sino a raggiungere l'auricola o l'atrio destro. Talora la ipoanecogenicità del materiale trombotico, in mancanza di un campionamento CD-PD, non rende semplice la diagnosi. Nelle trombosi neoplastiche il fittone tumorale neoformato che si accresce nel lume ha una struttura più iperecogena rispetto al sangue ed una consistenza strutturale superiore al coagulo fresco; per questo tende a deformare i profili ed il calibro della vena. Il rapporto contenente-contenuto viene invece rispettato nelle trombosi discrasiche. Nelle forme inveterate la TVR può essere sospettata solo perché diventa impossibile visualizzare la vena nella sua normale anatomia, mentre l'apertura del box-colore in sede ilare e periilare mostra un circolo di vasi collaterali più o meno sviluppati. In presenza di materiale luminale il campionamento CD-PD può dimostrare l'assenza completa o parziale del flusso lungo il decorso della vena renale principale e la mancanza di segnale spettrale tipico. Il trombo può occludere in modo totale o parziale il lume vasale. Un trombo inveterato in fase di ricanalizzazione può porre seri problemi di diagnosi differenziale con un trombo neoplastico riccamente perfuso. Nelle trombosi inveterate della vena renale sinistra (prima della pinza aortomesenterica) il CD è fondamentale per confermare la mancata perfusione della vena principale nel suo decorso ed evidenziare un'improvvisa interruzione del segnale venoso a livello ilare. In questi casi la presenza di un ricco circolo collaterale (piccoli rami lombari o vena gonadica sinistra ectasica con inversione completa del flusso), rappresenta un segno indiretto di TVR pregressa. Il varicocele pelvico o testicolare può accompagnare una TVR sinistra inveterata (47).

TEST DI VERIFICA

9) Quali sono i segni indicativi di trombosi della vena renale:

- Presenza di materiale strutturato, isoecogeno o iperecogeno, che ostruisce in modo parziale o completo il lume vasale
- Perdita della normale comprimibilità della vena renale
- Criterio 1

- d. Al campionamento CD-PD assenza completa o parziale del flusso lungo il decorso della vena renale principale e mancanza di segnale spettrale. Presenza di vene con flusso di fuga
- e. Criteri 1-2-4.

Sindrome del Nutcracker

La vena renale sinistra si apre nella vena cava inferiore dopo aver attraversato la pinza aorto-mesenterica. In condizioni normali, anche se parzialmente compressa, la vena drena liberamente senza causare ipertensione e congestione a monte. I gradienti pressori fra vena renale sinistra e vena cava sono < 1 mmHg. Il grasso retroperitoneale e la terza porzione del duodeno sono molto importanti per mantenere un'adeguata apertura dell'angolo aorto-mesenterico. In casi rari, quando l'angolo fra aorta ed arteria mesenterica superiore è molto acuto, la vena può essere incarcerata e le difficoltà di deflusso venoso generano un'ipertensione nel territorio della vena renale sinistra. La congestione venosa favorisce la lacerazione di piccole venule a livello del sistema collettore o caliceale e determina comparsa di proteinuria, ematuria e varicocele. La sindrome da incarceramento della vena renale sinistra è conosciuta come *Nutcracker syndrome* (sindrome dello schiaccianoci). Da un punto di vista emodinamico, nella sindrome non sembra essere importante il valore assoluto della pressione venosa a monte nella vena renale quanto il gradiente pressorio che si stabilisce fra vena renale e vena cava inferiore. Un gradiente ≥ 1 mmHg è già critico, diventa indicativo di ipertensione venosa quando è ≥ 3 mmHg (48, 49).

L'ecografia *B-Mode*, come l'angio-TC, evidenzia una dilatazione del tratto preaortico della vena renale sinistra nel 51-72% della popolazione generale. Questa dilatazione scompare in decubito laterale destro e può essere considerata fisiologica. Negli studi comparativi con l'angiografia, il rapporto fra diametro antero-posteriore della vena misurato nel tratto ilare e nel tratto aorto-mesenterico (valore di *cut-off* 1.5), si è dimostrato poco attendibile nella diagnosi di incarceramento (sensibilità 57-63%). Anche il calcolo del rapporto fra velocità di picco nel tratto ilare e nel tratto aorto-mesenterico (valore di *cut-off* > 5) è poco sensibile, anche se completa l'indagine Doppler. Più utile ai fini della diagnosi è, sicuramente, la dimostrazione CD-PD di vasi collaterali (come la vena gonadica e/o vasi lombari) con flusso accelerato e invertito (48). Usando questo parametro, alcuni Autori hanno riportato una

sensibilità del 75% ed una specificità del 100%. Il *gold standard* nella diagnosi di *Nutcracker syndrome* è la misurazione dei gradienti pressori fra vena renale sinistra e vena cava inferiore in corso di cavografia o venografia renale selettiva (49). La venografia è altamente invasiva ma risolutiva: un gradiente pressorio ≥ 3 mmHg indica ipertensione, un gradiente < 1 mmHg indica normalità, valori fra 1 e 3 mmHg sono da considerare borderline. Una sindrome da incarceramento in fase iniziale, come nella fase di stabilizzazione, può non accompagnarsi a dilatazione del tratto ilare e preaortico della vena. Nel primo caso il regime pressorio è ancora *borderline*, nel secondo caso, nonostante l'ipertensione venosa, i collaterali di fuga limitano la dilatazione. Non esistono ad oggi segnalazioni sull'uso della MRI nella diagnosi di questa particolare patologia venosa.

CONCLUSIONI

Il CD-PD ha un ruolo primario nella diagnosi e nel *follow-up* di gran parte delle malattie vascolari del rene. In particolare, è il test di *screening* della malattia ischemica cronica causata da SAR principale o dal rimodellamento aterosclerotico del microcircolo. La VPS, la VD, la dispersione spettrale e il RAR sono i criteri più significativi per la diagnosi. La valutazione comparativa di IR e segni come il *parvus-tardus* migliorano la scelta terapeutica fra rivascolarizzazione e terapia conservativa, sebbene nella scelta del trattamento rivestano un ruolo primario il contesto clinico, il benessere del paziente e la valutazione morfologica delle indagini di secondo livello. Uno spessore corticomidollare < 14 mm ed un diametro longitudinale < 9 cm indicano che le possibilità di recupero del rene e di successo della rivascolarizzazione sono marginali. In ogni caso, la lateralizzazione degli indici di resistenza è l'unico parametro Doppler in grado di fornire notizie sulla impedenza vascolare totale e sull'adattamento emodinamico del rene ischemico. Se l'ipoperfusione dura a lungo, si stabilizza e diventa cronica, la massa renale si riduce progressivamente per il danno vascolare e parenchimo-interstiziale ed, inevitabilmente, le resistenze aumentano in modo progressivo. Pertanto, il riscontro di IR elevati ($> 0.75-0.80$) e di un diametro coronale < 9 cm dovrebbe essere una controindicazione maggiore alla rivascolarizzazione. Valori di IR > 0.80 ed IP > 1.50 , in assenza di stenosi dell'arteria renale e di storia clinica di nefropatia cronica, sono indicativi di nefroangiosclerosi e/o ateroembolia, cioè di aumento della impedenza totale per rimodellamento del microcircolo e riduzione dell'area sezionale totale dei vasi.

RIASSUNTO

Il color-power Doppler (CD-PD) è una tecnica di imaging vascolare, non invasiva, ben tollerata, ripetibile che disegna il tragitto dei vasi e semplifica la registrazione della curva spettrale, indispensabile per l'analisi quantitativa del segnale Doppler. Negli ultimi anni, la tecnologia digitale ha migliorato la sensibilità e l'accuratezza del Doppler riducendo la durata dell'esame e la percentuale di insuccessi. Il CD-PD ha un ruolo primario nella diagnosi e nel follow-up di gran parte delle malattie vascolari del rene. In particolare, è il test di screening della malattia ischemica cronica causata da stenosi dell'arteria principale o dal rimodellamento aterosclerotico del microcircolo. La velocità di picco sistolica e diastolica

(VPS, VD), la dispersione spettrale e il rapporto reno-aortico (RAR) sono i criteri più significativi per la diagnosi. La valutazione comparativa degli indici di resistenza (IR ed IP) ed altri segni come il parvus-tardus migliorano la scelta dei casi da trattare con stenting o terapia conservativa. Le indagini di secondo livello sono un complemento indispensabile per la scelta terapeutica e la diagnosi morfologica. Valori di IR > 0.80 ed IP > 1.50, in assenza di stenosi dell'arteria renale e di storia clinica di nefropatia cronica, sono indicativi di nefroangiosclerosi e/o ateroembolia, cioè di aumento della impedenza totale per rimodellamento del microcircolo e riduzione dell'area sezionale totale dei vasi con aumento della resistenza periferica totale.

BIBLIOGRAFIA

1. Textor SC. Ischemic nephropathy. Where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1974-82.
2. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-42.
3. Hélenon O, El Rody F, Correas JM, et al. Color Doppler US of renovascular disease in native kidneys. *Radiographics* 1995; 15: 833-54.
4. Strandness DE. Duplex ultrasound scanning. In: Novick A, Scoble J, Hamilton G, ed. *Renal vascular disease*, London: Saunders Company, 1996; 119-33.
5. Meire HB. Doppler. In: Meire H, Cosgrove D, Dewbury K, Farrant P, ed. *Abdominal and General Ultrasound*. London: Churchill Livingstone, 2003; 81-113.
6. Tisher CC, Madsen K. Anatomia del rene. In: Brenner B, ed. *Il Rene*. Brenner and Rector. 6a Edizione Italiana, Roma: Verduci Editore, 2002; 3-65.
7. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 1223-7.
8. Keogan M, Kliewer M, Hertzberg B, DeLong DM, Tupler RH, Carroll BA. Renal resistive indexes variability in Doppler US measurement in a population. *Radiology* 1996; 199: 165-9.
9. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Tissue harmonic and contrast-specific imaging: back to gray scale in ultrasound. *Eur Radiol* 2002; 12: 151-65.
10. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Hélenon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 2001; 11: 1216-328.
11. Wei K, Le E, Bin JP, Coggins M, Thorpe J, Kaul S. Quantification of renal blood flow with contrast-enhanced ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1135-40.
12. Schlosser T, Pohl C, Veltmann C, et al. Feasibility of the flash-replenishment concept in renal tissue: which parameters affect the assessment of the contrast replenishment? *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 937-44.
13. Lucidarme O, Franchi-Abella S, Correas JM, Bridal SL, Kurtisovski E, Berger G. Blood flow quantification with contrast-enhanced US: "entrance in the section" phenomenon- Phantom and rabbit study. *Radiology* 2003; 228: 473-9.
14. Schwenger V, Korosoglou G, Hinkel UP, et al. Real-time contrast-enhanced sonography of renal transplant recipients predicts chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2006; 6: 609-15.
15. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1998; 158: 573.
16. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
17. May AG, de Berg L, DeWeese J, Rob C. Critical arterial stenosis. *Surgery* 1963; 54: 250-9.
18. Missouriis CG, Buckenham T, Cappuccio FP, et al. Renal artery stenosis: a common and important problem in patient with peripheral vascular disease. *Am J Med* 1994; 96: 10-8.
19. Textor S.C, Wilcox CS. Renal artery stenosis: a Common treatable cause renal failure? *Annu Rev Med* 2001; 52: 421-42.
20. Jacobson HR. Ischemic renal disease: an overlooked clinical entity. *Kidney Int* 1988; 34: 729-43.
21. Butterly DW, Schwab SJ. Renal artery stenosis: the case for conservative management (editorial). *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 435-6.
22. Textor SC. Atherosclerotic renovascular disease as a cause of end-stage renal disease: cost considerations. *Blood Purif* 1996; 14: 305-14.
23. Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int* 1995; 48: 171-6.
24. 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.
25. Vecchio TJ. Predictive value of single diagnostic test in unselected populations. *N Engl J Med* 1966; 274: 1171-3.
26. Radermacher J, Chavan A, Schaffer J, et al. Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sono-

- graphy: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure. *Clin Nephrol* 2000; 53: 333-43.
27. 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.
 28. 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.
 29. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. *State of the art: 1992. Ann Intern Med* 1992; 117: 845-53.
 30. Aitchison F, Page A. Diagnostic imaging of renal artery stenosis. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 595-603.
 31. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, et al. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1055-61.
 32. Kholer TR, Zierler RE, Martin RL, et al. Non-invasive diagnosis of renal artery stenosis by ultrasonic duplex scanning. *J Vasc Surg* 1986; 4: 450-6.
 33. 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; 184: 487-92.
 34. Kliewer MA, Hertzberg BS, Keogam MT, et al. Early systole in the healthy kidney: variability of Doppler US in waveform parameters. *Radiology* 1997; 205: 109-13.
 35. Handa N, Fukunaga R, Uehara A, et al. Echo-Doppler velocimeter in the diagnosis of hypertensive patients: the renal artery doppler technique. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12: 945-52.
 36. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 699-703.
 37. Radermacher J, Chavan A, Block G, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-7.
 38. 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.
 39. Martin LG, Rundback JH, Sacks D, et al. MBA for the SIR Standards of Practice Committee. Quality Improvement Guidelines for Angiography, Angioplasty, and Stent Placement in the Diagnosis and Treatment of Renal Artery Stenosis in Adults. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 1069-83.
 40. Napoli V, Pinto S, Bargellini I, et al. Duplex ultrasonographic study of the renal arteries before and after renal artery stenting. *Eur Radiol* 2002; 12 (4): 796-803.
 41. Kim SH. Vascular diseases of the kidney. In: Kim SH, ed. *Radiology illustrated- Uroradiology*. Saunders 2003.
 42. Bleyer AJ, Chen R, D'Agostino RB Jr, Appel RG. Clinical correlates of hypertensive end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 28-34.
 43. Smyth JS, Scoble JE. Atheroembolism. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002; 4: 255-65.
 44. 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.
 45. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 1223-7.
 46. Gatewood OMB, Fishman EK, Burrow CR, et al. Renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome. *Radiology* 1986; 159: 117-22.
 47. Biassoli E, Petrucci I, Meola M, et al. Ruolo del Color-Doppler nella diagnosi di trombosi primitiva della vena renale. In: Meola M, ed. "Nefropatia ischemica ed uremia terminale". *Atti del VI Corso di Ecografia e color Doppler in Nefrologia*, Lucca: Eureka Edizioni, 2005; 177-84.
 48. Takebayashi S, Ueki T, Ikeda N, et al. Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography: correlation with flow pattern on retrograde left renal venography. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 39-43.
 49. Andrienne R, Limet R, Waltregny D, et al. Hematuria caused by a nutcracker syndrome: preoperative confirmation of its presence. *Prog Urol* 2002; 12: 1323-6.