



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Direttore Prof. Mario Petrini

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area  
Critica  
Direttore Prof. Paolo Miccoli

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in  
Medicina e Chirurgia  
Direttore Prof. Giulio Guido

---

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

“Ruolo della rivascolarizzazione percutanea nella  
stenosi dell'arteria renale”

RELATORE  
CHIAR.MA PROF. Stefania Pinto

CANDIDATO  
Serena Dal Canto

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

# Indice

<b>1. Introduzione .....</b>	<b>1</b>
<b>2. La malattia renovascolare e l' ipertensione renovascolare.....</b>	<b>2</b>
2.1 <i>Malattia renovascolare: tipo di lesione.....</i>	2
2.2 <i>Prevalenza.....</i>	3
2.3 <i>Presentazione clinica.....</i>	4
2.4 <i>Diagnosi.....</i>	6
2.4.1 <i>Preselezione clinica .....</i>	6
2.4.2 <i>Diagnostica per immagini.....</i>	7
2.4.3 <i>Valutazione del sistema renina angiotensina-aldosterone.....</i>	10
<b>3. Terapia.....</b>	<b>13</b>
3.1 <i>Terapia farmacologica.....</i>	14
3.2 <i>Rivascolarizzazione percutanea.....</i>	18
3.2.1 <i>Selezione dei pazienti da sottoporre a rivascolarizzazione percutanea .....</i>	19
3.2.2 <i>Angioplastica percutanea e/o stenting.....</i>	20
3.2.3 <i>Successi, complicazioni, restenosi .....</i>	22
3.2.4 <i>Outcome della pressione arteriosa .....</i>	27
3.2.5 <i>Outcome della funzione renale.....</i>	32
3.3 <i>Rivascolarizzazione chirurgica .....</i>	35
<b>4. Casistica personale .....</b>	<b>36</b>
4.1 <i>Caratteristiche basali della popolazione studiata .....</i>	36
4.2 <i>Procedura di rivascolarizzazione.....</i>	41
4.3 <i>Follow-up .....</i>	42
4.4 <i>Risultati.....</i>	44
<b>5. Conclusioni.....</b>	<b>59</b>
<b>6. Bibliografia .....</b>	<b>63</b>

## **1. Introduzione**

Negli ultimi anni l'incidenza di malattia renovascolare aterosclerotica, principale causa d'ipertensione arteriosa secondaria e di nefropatia ischemica, è andata progressivamente aumentando sia per una maggior sopravvivenza della popolazione con allungamento della durata media di vita, sia per un miglioramento delle potenzialità diagnostiche.

E' tuttavia tuttora controverso il ruolo della rivascolarizzazione nei confronti del trattamento farmacologico soprattutto alla luce dei risultati dei recenti trials che, seppur gravati da importanti limitazioni, non evidenziano differenze significative in termini di outcome pressorio e/o renale a fronte di un'aumentata incidenza di complicanze.

Scopo di questa tesi è stato valutare il ruolo della rivascolarizzazione percutanea nella stenosi dell'arteria renale di tipo aterosclerotico passando in rassegna i dati della letteratura e presentando i risultati di uno studio condotto su pazienti ipertesi con malattia renovascolare aterosclerotica afferenti al Centro di Riferimento Regionale della Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione Arteriosa dell'U.O. Medicina Interna I Universitaria, sottoposti a procedura di rivascolarizzazione presso la Sezione di Radiologia Interventistica dell'U.O. di Radiologia I Universitaria dell'Università di Pisa.

## **2. La malattia renovascolare e l'ipertensione renovascolare**

Si definisce malattia renovascolare (MRV) la presenza di lesioni occlusive ( stenosi od occlusioni) dell'arteria renale e/o dei suoi rami.

L'ipertensione renovascolare (IRV) è una forma d'ipertensione secondaria causata dalle lesioni occlusive dell'albero vascolare renale, che viene guarita o migliorata dalla correzione delle lesioni stesse. Pertanto la diagnosi di IRV viene formulata retrospettivamente.

### *2.1 Malattia renovascolare: tipo di lesione*

La stenosi dell'arteria renale (SAR) è causata nel 90% dei casi dall'aterosclerosi<sup>1, 2</sup> e si localizza nel 70% dei casi nel terzo prossimale e nel 30 % dei casi in sede ostiale, con incidenza maggiore nel sesso maschile e con una maggiore frequenza nella popolazione di età superiore ai 50 anni<sup>2</sup>. La lesione aterosclerotica si presenta come una lesione evolutiva; è stata dimostrata una progressione fino alla stenosi significativa in assenza di occlusione nel 4% dei pazienti.<sup>3</sup>

Meno del 10% dei casi di SAR è rappresentato dalla displasia fibromuscolare, più frequente nel sesso femminile ( F:M=3:1 ), fra i 15 e i 50 anni di età<sup>4</sup>, con lesioni multifocali o bilaterali localizzate nei 2/3 esterni dell'arteria renale con possibile estensione ai rami intraparenchimali.<sup>5</sup> La forma più frequente di displasia fibromuscolare è rappresentata dalla fibrodisplasia a carico della media (90% dei casi) che

ha il classico aspetto angiografico a corona di rosario per la presenza di fibrosi separate da segmenti aneurismatici ed è una lesione non progressiva. La fibrodisplasia perimediale può assumere l'aspetto angiografico a corona di rosario ma più frequentemente si evidenzia con stenosi serrate multiple in assenza di dilatazioni aneurismatiche e, come la fibrodisplasia intimale che si presenta all'angiografia come una singola stenosi tubulare, è caratterizzata da un'evoluzione progressiva.<sup>4, 5</sup> Una piccola minoranza di cause di SAR è rappresentata da vasculiti, aneurisma dissecante dell'aorta, aneurisma dell'arteria renale, fistole artero-venose, arteriti da radiazioni, sindrome da anticorpi antifosfolipidi ed ostruzione estrinseca dell'arteria renale dovuta alla compressione da parte del simpatico o del pilastro diaframmatico che determinano una stenosi localizzata lungo il corpo vertebrale.<sup>6</sup>

## *2.2 Prevalenza*

Nei pazienti ipertesi il tasso di prevalenza della SAR di tipo aterosclerotico (SAR-ats) è stato stimato fra lo 0,5-5,5% nei pazienti con insufficienza renale cronica. Nei pazienti con patologia cardiovascolare (ischemia coronarica, IMA, aterosclerosi polidistrettuale) la prevalenza di SAR-ats oscilla fra il 30-40%.<sup>2</sup> La prevalenza in studi autoptici oscilla fra il 26-62%.<sup>7</sup> In uno studio condotto su 1298 pazienti sottoposti a coronarografia non in emergenza e con valutazione angiografica estesa

anche alle arterie renali sono stati dimostrati 70 casi di SAR-ats significativa con una prevalenza del 5,4%.<sup>8</sup> Nei pazienti di età superiore ai 65 anni in assenza di danno renale è stato dimostrato un tasso del 6,8%.<sup>3</sup> Il tasso di prevalenza oscilla nei vari studi in base alla popolazione presa in esame, alla definizione di stenosi significativa, ai metodi diagnostici utilizzati. In generale la prevalenza di SAR-ats risulta più alta in pazienti con età avanzata, fattori di rischio e/o comorbidità cardiovascolare ed arteriopatía polidistrettuale.<sup>3</sup>

Per quanto riguarda invece i tassi di prevalenza dell' IRV risultano inferiori a quelli della SAR-ats oscillando fra l'1-3,1% in quanto i pazienti affetti da ipertensione possono presentare SAR come causa del processo ipertensivo ma anche come conseguenza dell'ipertensione che svolge anche essa un ruolo nell'eziopatogenesi del processo aterosclerotico. Studi condotti su popolazioni con criteri clinici suggestivi d'ipertensione secondaria mostrano una prevalenza più alta con un tasso fino al 32% in pazienti con diagnosi d'ipertensione maligna o accelerata definita tale per l'impegno retinico caratterizzato da emorragie ed essudati con o senza edema della papilla.<sup>9, 10</sup>

### *2.3 Presentazione clinica*

Nelle manifestazioni cliniche della SAR-ats si evidenziano effetti diretti e indiretti. Gli effetti diretti includono la riduzione della perfusione renale,

l'IRV (dovuta all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone-SRAA) e la nefropatia ischemica (con progressiva riduzione della funzione renale), quelli indiretti sono caratterizzati dall'aumento della morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari.<sup>3</sup>

La rapida caduta della funzione renale che si può osservare in pazienti ipertesi trattati con ACE-inibitori (ACE-i) o sartanici suggerisce una forma di SAR bilaterale o di SAR in un paziente monorene funzionale. La maggior parte di questi pazienti è caratterizzata da ipertensione severa resistente alla terapia antiipertensiva e dalla progressione verso l'insufficienza renale cronica.

Nel 7% dei pazienti con SAR-ats si possono osservare ricorrenti episodi di edema polmonare non cardiogeno anche prima della diagnosi.<sup>2</sup> Talvolta si apprezzano anche episodi di scompenso cardiaco congestizio come conseguenza dell'ipertensione incontrollata e della ritenzione di sodio a livello renale che fa seguito all'attivazione del SRAA.<sup>3</sup>

Altra possibile presentazione clinica è rappresentata dal rilievo di stenosi "silente" dell'arteria renale documentata occasionalmente in corso di esami angiografici eseguiti per patologie di altri distretti vascolari, di più frequente riscontro nella popolazione anziana.

## *2.4 Diagnosi*

### *2.4.1 Preselezione clinica*

Sulla base dei dati anamnestici e obiettivi è indispensabile effettuare un'attenta preselezione dei pazienti ipertesi da sottoporre ad indagini mirate, allo scopo di verificare la presenza di stenosi dell'arteria renale (MRV) e la sua potenziale responsabilità nell'insorgenza della IRV.

Dati anamnestici suggestivi di IRV sono:

- assenza di storia familiare per ipertensione arteriosa;
- insorgenza di ipertensione arteriosa prima dei 30 anni o dopo i 60 anni;
- comparsa improvvisa di ipertensione arteriosa in qualsiasi età o rapido aggravamento di un'ipertensione arteriosa preesistente;
- ipertensione arteriosa in fase accelerata o maligna;
- resistenza alla terapia;
- insufficienza renale o peggioramento della funzione renale sotto ACE inibitori (ACE-i);
- ipertensione con edema polmonare acuto ricorrente in assenza di una documentata cardiopatia.

Reperti obiettivi suggestivi di MRV sono rappresentati da:



- comparsa di insufficienza renale o rapido peggioramento della funzione renale in assenza di altre cause note;
- evidenza di malattia vascolare in altri distretti (carotidi, coronarie, arti inferiori, aneurisma dell'aorta addominale);
- soffio in sede periombelicale (specialmente se sisto-diastolico);
- riscontro di rene "piccolo";
- ipopotassiemia con perdita renale di potassio.

#### *2.4.2 Diagnostica per immagini*

L'angiografia digitale rappresenta il *gold standard* nella diagnosi della SAR: permette di visualizzare l'aorta addominale, le sue diramazioni, l'eventuale presenza di arterie accessorie e di ectopie quantificando la percentuale di eventuali stenosi. Il principale vantaggio di tale procedura è rappresentato dalla possibilità di procedere direttamente al trattamento di rivascolarizzazione in seguito al riscontro di una stenosi significativa. Tuttavia presenta costi elevati, impegno del paziente, possibili effetti collaterali legati alla sua natura invasiva e potenziali effetti avversi dovuti all'utilizzo del mezzo di contrasto iodato, soprattutto in pazienti diabetici, anziani e con insufficienza renale conclamata. Pertanto è stata affiancata da procedure non invasive nella fase diagnostica.

Il primo test di screening nei pazienti con sospetto clinico di MRV è rappresentato dall'ecografia con doppler delle arterie renali. Tale indagine risulta poco costosa, ripetibile e applicabile anche a pazienti con insufficienza renale, con una buona sensibilità (80-85%) ed elevata specificità (90-95%)<sup>11</sup>. Permette di valutare le dimensioni, le strutture renali e gli indici doppler intra ed extra parenchimali che potrebbero essere predittivi della risposta all'intervento di rivascolarizzazione; Radermacher<sup>12</sup> ha dimostrato che pazienti con SAR e indice di resistenza (IR) minore di 0.80 ottenevano un migliore controllo dei valori pressori dopo il trattamento mentre altri studi non sono stati in grado di ripresentare tali risultati. Tuttavia l'ecografia presenta alcuni limiti: dipende dalla capacità dell'operatore, dalla sensibilità dello strumento, dalla presenza di obesità viscerale e di meteorismo, ha difficoltà a studiare la presenza di eventuali arterie renali accessorie ed a quantizzare l'entità della stenosi indicandola soltanto come inferiore o maggiore al 60%. L'utilizzo di mezzo di contrasto in ecografia sembra rendere tale procedura meno operatore dipendente ottenendo una maggiore accuratezza diagnostica.<sup>5</sup> L'ecografia è inoltre utilizzata per studiare i pazienti rivascolarizzati per escludere una restenosi, in quanto la trasmissione degli ultrasuoni non viene alterata dalla presenza di un eventuale stent, e nel seguire i pazienti in terapia conservativa.<sup>2</sup>

L'angio-TC è una metodica ad alta sensibilità e specificità (con valori superiori al 90%) se paragonata all'angiografia tradizionale.<sup>4, 13</sup> Permette una ricostruzione tridimensionale del vaso grazie alle acquisizioni multiplanari e la valutazione della pervietà di uno stent in assenza di artefatti nel follow-up del paziente. Tuttavia, come l'angiografia tradizionale, presenta costi elevati e necessita di un mezzo di contrasto iodato per una migliore visualizzazione esponendo il paziente a radiazioni ionizzanti.

L'angio-RMN permette di stabilire il significato funzionale di una stenosi, presenta il vantaggio di non esporre i pazienti ai potenziali danni delle radiazioni ionizzanti e del mezzo di contrasto iodato, utilizzando mezzi di contrasto paramagnetici come il gadolino. Le sue principali limitazioni sono dovute ai costi elevati, alla scarsa visualizzazione delle piccole arterie, alla presenza di artefatti in presenza di stent e all'impossibilità del suo impiego in pazienti claustrofobici. Inoltre recentemente è stata richiamata l'attenzione sulla possibilità dell'insorgenza di una "*nephrogenic systemic fibrosis*" in quei pazienti con insufficienza renale severa in cui l'utilizzo di gadolino è stato ripetuto, ravvicinato nel tempo e ad alte dosi.<sup>2, 14, 15</sup> Più recentemente è stata affiancata all'angio-RMN la BOLD-RMI (*Blood Oxygen Level Dependent Magnetic Resonance Imaging*) che permette una valutazione funzionale

della stenosi valutando i livelli di deossiemoglobina renali. Questa tecnica emergente prevede la somministrazione di un farmaco con potere inibitorio sul trasporto tubulare midollare e sul consumo di ossigeno a livello renale come la furosemide. In seguito all'azione del farmaco si osserverà riduzione della deossiemoglobina nel nefrogramma del rene non associato a SAR e mancata risposta in presenza di reni atrofici, poco vitali in quanto distali a stenosi serrate dell'arteria renale.<sup>2, 4</sup>

Pertanto è buona norma riservare la procedura angiografica solo a quei pazienti nei quali sia stata diagnosticata una stenosi con procedure non invasive e che vengono indirizzati verso un trattamento di rivascolarizzazione.

Altre opzioni come il dosaggio di renina plasmatica a livello periferico o la scintigrafia renale non hanno un'adeguata sensibilità o specificità per lo screening di SAR-ats, l'esame scintigrafico può essere impiegato per valutare la funzionalità di un' eventuale stenosi.<sup>4, 7</sup>

Dimostrata la presenza di una MRV è necessario dimostrare il nesso di causalità fra la lesione e la comparsa di IRV.

### *2.4.3 Valutazione del sistema renina angiotensina- aldosterone*

In presenza di una stenosi significativa dell'arteria renale si attiva il SRAA con aumentata secrezione dei livelli di renina plasmatica da parte

delle cellule iuxtaglomerulari e di conseguenza aumentati livelli di angiotensina II (AgII) che, legandosi ai propri recettori AT1, provoca un effetto vasocostrittore a livello dell'arteriola afferente ma soprattutto di quella efferente. Questo sistema di autoregolazione comporta pertanto il mantenimento di un'adeguata pressione intraglomerulare e quindi della filtrazione glomerulare, nonostante la caduta della perfusione renale a valle della stenosi. La produzione di renina avviene solo nel rene colpito dalla stenosi mentre viene soppressa nel rene controlaterale per l'aumento della pressione di perfusione renale ed il feedback negativo dell'AgII. I principali effetti dell'AgII sono rappresentati dall'azione vasocostrittrice e dalla stimolazione della midollare surrenale con aumentata secrezione di aldosterone e conseguente ritenzione di acqua e sodio che rivestono un ruolo di primaria importanza nell'insorgenza dello stato ipertensivo. Inoltre l'AgII può attivare anche la cascata infiammatoria, la proliferazione delle cellule muscolari lisce, l'aggregazione piastrinica, la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e l'adesione molecolare; tutti questi effetti sono mediati dall'attivazione di alcune chinasi come la proteina attivata da mitogeni (MAP chinasi o ERK), la proteina chinasi C (PKC) e del fattore nucleare  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ).<sup>16</sup> Allo stesso tempo i meccanismi di autoregolazione nei confronti di una vasocostrizione provocata da processi infiammatori attivano la ossido nitrico sintetasi endoteliale (e-NOS) con aumentato rilascio di NO;

tuttavia tale processo viene ostacolato dalla caduta della perfusione renale sostenuta dalla SAR con inadeguati livelli di NO circolanti. Il risultato di tutti questi effetti regolatori comporta l'attivazione della via pro-infiammatoria e pro-fibrotica.<sup>17</sup>

L'attivazione del SRAA può essere valutata misurando l'attività reninica plasmatica nel sangue periferico in rapporto alla sodiuria (indice renina sodio)<sup>18, 19</sup> come incremento reattivo in risposta all'ACE inibizione (test al Captopril) e nelle vene renali.<sup>20</sup> Questi test diagnostici dovrebbero essere eseguiti sotto controllo dell'in-take del sodio e in assenza di terapia farmacologica che potrebbe interferire con il SRAA, condizione questa non sempre ottenibile soprattutto in quei pazienti con ipertensione severa e insufficienza renale. Tuttavia l'indice renina-sodio è un test scarsamente sensibile potendo essere aumentato ma anche normale o addirittura ridotto. I dati disponibili in letteratura sul test al Captopril presentano bassa sensibilità (66%) a fronte di un'elevata specificità (95,6%) che può comportare l'esclusione di pazienti potenzialmente curabili.<sup>4</sup> Il prelievo della renina nel sangue refluo dalle vene renali mediante cateterismo dopo somministrazione acuta di Captopril richiede un'esecuzione secondo criteri standardizzati e interpretazione dei dati secondo criteri stabiliti.<sup>21</sup> In questo centro tale procedura è altamente predittiva di cura o miglioramento dell'ipertensione nei pazienti con

malattia renovascolare unilaterale, qualora si presenti soppressione della produzione di renina nel rene contro laterale a quello stenotico. Tale procedura inoltre risulta non diagnostica in presenza di stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in un paziente monorene.

La scintigrafia renale dopo somministrazione di Captopril<sup>22-24</sup> è un'altra metodica utilizzabile nella diagnosi di SAR che ha però come limiti la presenza d'insufficienza renale, rene piccolo e stenosi bilaterale delle arterie renali. Tale procedura sembra avere una sensibilità tra l' 84-100% e una specificità compresa tra il 62-100%<sup>25, 26</sup> riportate in studi non controllati e non confermate da altri autori.<sup>23-27</sup>

L'impiego combinato del dosaggio della renina nelle vene renali e della scintigrafia con Captopril sembra potenziare la capacità diagnostica in presenza di IRV, consentendo di escludere da tale diagnosi quei pazienti con test negativi ad entrambe le procedure.

### **3.Terapia**

Dal momento in cui viene posta la diagnosi di SAR-ats il passo successivo consiste nello scegliere il tipo di trattamento da applicare per il miglior controllo del profilo pressorio del paziente e per preservare e/o recuperare la funzione renale. Su tale questione recenti trials mettono a confronto la terapia medica ottimale con la terapia interventistica, associata a terapia farmacologica, valutando l'outcome pressorio e la

funzione renale nei pazienti durante follow-up più o meno duraturi. Qualora si scelga l'opzione di rivascolarizzazione le procedure comprendono la possibilità di eseguire un'angioplastica percutanea con eventuale impianto di uno stent o un approccio chirurgico.

### *3.1 Terapia farmacologica*

La terapia medica prevede tre obiettivi principali: la normalizzazione del profilo pressorio, la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare e la riduzione del danno degli organi bersaglio, in particolare modo a carico del rene ischemico e di quello controlaterale. La scelta di una terapia conservativa viene intrapresa qualora il paziente rifiuti il trattamento di rivascolarizzazione o quando tale procedura venga considerata non possibile o inefficace.

Farmaci considerati di prima linea nei pazienti ipertesi con MRV o IRV appartengono alle classi di farmaci che interferiscono con il SRAA: gli ACE-i e gli antagonisti dei recettori AT1 (ARB).<sup>28</sup> Entrambe le classi riducono la progressione del danno renale ed il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati. Sembra inoltre sempre più documentato che il blocco del SRAA riduca la mortalità nei pazienti sia nel caso in cui vengano rivascolarizzati sia quando vengano trattati solo con terapia medica. Va tuttavia considerato che gli ACE-i e gli ARB possono ridurre la funzione renale nel rene stenotico, pertanto la funzione renale



deve essere attentamente monitorata. Con l'introduzione in terapia di ACE-i o ARB può verificarsi una riduzione dell'eGFR che risulta reversibile dopo la sospensione del farmaco. Una riduzione dell' eGFR > 30% suggerisce la necessità di prendere in considerazione la rivascolarizzazione essendo indicativa di attivazione del SRAA secondaria a stenosi critica dell'arteria renale.<sup>2</sup> Le linee guida della *Society of Cardiology* (ESC)<sup>29</sup> controindicano l'impiego di ACE-i e ARB in pazienti con stenosi bilaterali o stenosi su monorene. Tuttavia esistono evidenze che la maggior parte dei pazienti con SAR, anche se bilaterale, tollerano la terapia con ACE-i o ARB senza riduzione della funzione renale se strettamente seguiti.

La stenosi renale induce alterazioni neuro ormonali che non si limitano all'attivazione del SRAA, è stata infatti documentata attivazione simpatica in presenza di stenosi dell'arteria renale che può contribuire all'aumento della mortalità cardiovascolare in questi pazienti.<sup>30</sup> Recenti studi sembrano suggerire che i beta-bloccanti possano rallentare la progressione della SAR e migliorare l' eGFR dopo la rivascolarizzazione percutanea.<sup>31, 32</sup>

La presenza di un impegno aterosclerotico polidistrettuale associato con la stenosi dell' arteria renale rappresenta il razionale per una terapia antiaggregante piastrinica.<sup>33</sup> Studi recenti hanno indirizzato l'interesse

soprattutto sull'impiego di terapia antiaggregante nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione con lo scopo di prevenire il danno renale da microembolizzazione, che può verificarsi durante la procedura. La somministrazione preventiva di una tienopiridina di seconda generazione come il clopidogrel, associata all'aspirina sembra infatti ridurre la formazione di microemboli.<sup>34</sup> Altrettanto indispensabile (in presenza di SAR-ats) l'inserimento di terapia ipolipemizzante per gli effetti favorevoli sul processo aterosclerotico e sulla riduzione della funzione renale principalmente in termini di progressione, della terapia con statina associata o meno ad ezetimibe.<sup>35</sup>

Scopo, inoltre, dell'intervento terapeutico deve essere quello di ridurre tutti i fattori di rischio cardiovascolari associati per cui il paziente deve astenersi dall'abitudine di fumare e l'eventuale alterazione del profilo glicometabolico deve essere ben controllata.

Evidenze cliniche e sperimentali<sup>17</sup> dimostrano che il danno al tessuto renale ed al microcircolo dovuto ai vari meccanismi, come lo stress ossidativo, l'impegno microvascolare o l'aumento della fibrogenesi, è il principale determinante dell'outcome della funzione renale; questi dati avvalorano l'impiego di quei farmaci capaci di rallentare la progressione del danno renale anche come unica strategia di trattamento. Tuttavia Chabova nel suo studio del 2000 è giunto a conclusioni diverse: ha seguito

69 pazienti con SAR maggiore del 70% trattati con sola terapia medica con un follow-up di 36 mesi osservando una progressione dei valori di creatinina sierica da 1.4 a 2.0 mg/dl, un 10% di progressione allo stadio 4 dell'insufficienza renale e un 29% di mortalità. Questi dati lo hanno portato alla conclusione che la sola terapia medica non è sufficiente a prevenire la progressione del danno renale.<sup>36</sup>

Altri autori<sup>37, 38</sup> hanno condotto studi su biopsie renali riscontrando aumentati livelli di macrofagi tissutali, elevati valori di *Tumor Growth Factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e citochine infiammatorie. Kotliar e colleghi<sup>37, 39</sup> hanno presentato i loro risultati di cateterismi delle vene renali eseguiti su pazienti con SAR-ats: aumentati valori di linfociti T CD3,CD4,CD83,CD86 sia a livello del circolo sistemico che nelle precoci alterazioni aterosclerotiche che dimostrano un'attivazione dei processi flogistici sia a livello del parenchima renale che nei vasi tissutali. Tali risultati avvalorano l'ipotesi che il danno renale sia progressivo indipendentemente dall'approccio chirurgico o endovascolare. Alcuni autori stanno considerando la possibilità di nuovi approcci terapeutici come antiossidanti,<sup>40</sup> cellule endoteliali progenitrici<sup>41, 42</sup> o cellule mesenchimali staminali (MSCs). Il trattamento con MSC è stato associato ad una maggiore riduzione dello stress ossidativo, dei valori di *Tumor Growth Factor*- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) rispetto al trattamento di sola

rivascolarizzazione. Tali risultati aprono la strada all'impiego di tali farmaci come nuove opzioni di terapia medica.<sup>37</sup>

In generale fattori che indirizzano la scelta della sola terapia medica sono rappresentati da:

- profilo pressorio controllato in terapia medica e funzione renale stabile,
- SAR stabile senza segni di progressione ai controlli ecografici e doppler,
- età avanzata e/o breve aspettativa di vita,
- alti rischi di embolizzazione colesterolica,
- danno a carico del parenchima renale sostenuto da altri meccanismi patogenetici (ad es. la nefropatia diabetica).

### *3.2 Rivascolarizzazione percutanea*

La correzione della stenosi dell'arteria renale è stata ottenuta in passato esclusivamente mediante intervento chirurgico di by-pass o posizionamento di un'endoprotesi mentre più recentemente tale approccio è stato in gran parte sostituito da procedure percutanee che si caratterizzano per una minore invasività rispetto alla chirurgia tradizionale.

### *3.2.1 Selezione dei pazienti da sottoporre a rivascolarizzazione percutanea*

La decisione del ricorso alla rivascolarizzazione per la correzione della stenosi dell'arteria renale deve tenere conto della fattibilità della procedura in base alle condizioni del paziente rappresentate principalmente dall'età, dall'aspettativa di vita e dalla presenza di comorbidità e in base alle caratteristiche della lesione in termini di sede (escludendo la biforcazione) e di dimensioni dell'arteria interessata (diametro > 4 mm).

Non c'è ancora un consenso unanime su quali pazienti indirizzare a tale procedura tuttavia la presenza di alcuni criteri potrebbe favorire tale scelta: innanzitutto le caratteristiche della stenosi ovvero l'entità della stenosi (>60%), la presenza di una placca aterosclerotica di tipo progressivo, di stenosi bilaterale o di stenosi in monorene. In secondo luogo alcune caratteristiche cliniche del paziente come la presenza di un'ipertensione arteriosa resistente al trattamento, di un'ipertensione accelerata o maligna, di deterioramento della funzione renale in assenza di causa nota o somministrazione di ACE-i o ARB, la progressiva perdita del parenchima renale con riduzione del diametro longitudinale maggiore a 1 cm/anno, una storia di edema polmonare acuto non cardiogeno ricorrente o di angina instabile. Alcuni parametri inoltre possono essere considerati predittivi di un favorevole outcome renale come la

dimensione del rene ischemico ( maggiore di 9 cm), una funzione renale conservata alla scintigrafia, la presenza di circoli collaterali, una creatininemia inferiore a 3 mg/dl, un'albuminuria inferiore a 200 µg/min e indici di resistenza intraparenchimali normali o ridotti che escludono la presenza di nefroangiosclerosi.

Condizioni che possono controindicare l'intervento di rivascularizzazione percutanea sono rappresentate dalla presenza di una lesione ostiale severa e/o di un diametro dell'arteria renale inferiore a 4 mm.<sup>5</sup>

### *3.2.2 Angioplastica percutanea e/o stenting*

Il primo intervento di angioplastica renale è stato eseguito da Gruentzing nel 1938<sup>43</sup> e da allora la procedura percutanea è andata a sostituire in gran parte dei casi l'intervento chirurgico.<sup>44</sup> Weibull<sup>45</sup> nel 1993 ha confrontato l'intervento chirurgico di rivascularizzazione con l'angioplastica percutanea mostrando un uguale controllo del profilo pressorio e della funzione renale con entrambe le procedure ma una maggiore incidenza di complicanze nel trattamento chirurgico (34% vs 17%) per la sua maggiore invasività; dato questo che ha contribuito a sottolineare il ruolo della PTRa come procedura di prima scelta in coloro che sono candidati al trattamento di rivascularizzazione.

L'angioplastica percutanea transluminale dell'arteria renale (PTRA) è una procedura invasiva eseguita a paziente sveglio, in anestesia locale, che richiede un breve periodo di ospedalizzazione. Tramite un accesso arterioso si introduce un catetere guida che permette il passaggio di un palloncino dall'esterno fino alla sede della stenosi, una volta insufflato permette la dilatazione endovascolare del lume del vaso frammentando la placca aterosclerotica e consentendo così di ottenere un efficace rimodellamento del lume nella maggior parte dei casi. L'accesso migliore risulta quello transfemorale, solo nei casi con steno-ostruzione degli assi iliaco-femorali o con origine dell'arteria renale ad angolo acuto dall'aorta si scelgono accessi transascellari o transbrachiali gravati da un peggior controllo dell'emostasi postprocedura, dal possibile passaggio di emboli nel distretto vertebrale omolaterale e da eventuali lesioni del plesso brachiale. La procedura di rivascolarizzazione percutanea si avvale del posizionamento di uno stent per assicurare un miglior mantenimento della pervietà dell'arteria nella SAR-ats, il più delle volte è in sede ostiale.

Il posizionamento di uno stent renale viene definito "*primary stenting*" se posizionato in prima istanza sia a seguito di un'angioplastica preliminare a bassa pressione che senza predilatazione ( in questo caso la stenosi sarà maggiore dell'80%, giudicata ad alto rischio di dissezione o rischio embolico alto e si definisce "*direct stenting*"). Si esegue su stenosi

ostiali brevi aterosclerotiche determinate dalla progressione di una placca aterosclerotica aortica. Si procede con l'inserimento del catetere guida idrofilo fino a valicare la stenosi, si esegue un'angiografia di controllo per escludere complicanze, si può procedere con un'angioplastica a bassa pressione e dopo aver ritirato il palloncino si fa scivolare lo stent lungo il catetere guida fino alla sede della stenosi, un'altra angiografia di controllo sarà necessaria per valutare il corretto posizionamento dello stent, infine quest'ultimo verrà dilatato con catetere a palloncino. La maggior parte degli stent posizionati infatti sono quelli di tipo espandibili. Il maggiore successo del posizionamento di stent (PTRAS) rispetto alla sola PTRÀ è stato dimostrato in vari studi.<sup>46-48</sup>

### *3.2.3 Successi, complicazioni, restenosi*

Il successo terapeutico dipende dalla sede, dal tipo di lesione e dall'esperienza del Centro in cui viene effettuato l'intervento. L'esperienza dell'operatore può incidere sul risultato immediato ma anche sull'incidenza di complicanze. In genere si ottengono maggiori successi in presenza di lesioni fibrodisplastiche e di lesioni aterosclerotiche non ostiali rispetto alle lesioni aterosclerotiche ostiali, diffuse o nell'occlusione totale.<sup>49-51</sup> Il successo tecnico immediato viene definito dall'assenza di una stenosi residua superiore al 30% e di dissezione complicante il flusso, dall'assenza di ritorno elastico della



parete arteriosa (“*elastic recoil*”) che può verificarsi principalmente dopo angioplastica e di complicanze maggiori richiedenti l'intervento chirurgico. Leertouwer e colleghi<sup>47</sup> hanno dimostrato un incremento del successo della procedura con stent rispetto alla sola PTR ( 98% vs 77%), con un tasso di pervietà rispettivamente del 17% contro un 26% e con nessuna differenza per l'incidenza di complicazioni che si sono mantenute attorno al 13% dei casi (6-19%).

Le complicanze della rivascolarizzazione percutanea si presentano in un range fra l'1-20%.<sup>52</sup> Si distinguono in minori, come l'ematoma nella sede della puntura, e in maggiori che si presentano nel 9,4% dei casi come embolizzazione di colesterolo, trombosi, rottura o dissezione dell'arteria renale, infarto renale segmentario e la nefrotossicità acuta da mezzo di contrasto. In alcuni trials la prevalenza di complicanze maggiori, in seguito alla rivascolarizzazione percutanea, si è presentata in un numero maggiore di casi oscillando attorno al 9% con un rischio di mortalità di circa l'1%.<sup>2, 47</sup> In particolare nello studio STAR<sup>53</sup> (*Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function*) è stato riscontrato un tasso di mortalità del 3% e nello studio ASTRAL<sup>54</sup> (*Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis*) una prevalenza di complicanze maggiori pari al 6,8%. Nello studio condotto da Valluri e colleghi<sup>55</sup> in 1 caso su 126 pazienti sottoposti

a rivascularizzazione è stato riscontrato un ematoma in sede di puntura e un tasso di mortalità periprocedurale dell'0,8%. L'embolizzazione colesterolica può presentarsi a seguito dell'inserimento del catetere guida o dello stent; per prevenire questa eventuale complicanza, negli ultimi anni, sono stati impiegati dispositivi originariamente progettati per interventi sulle coronarie (*embolic protection devices*, EPDs).<sup>56-61</sup> Per favorire la scelta fra i vari EPDs sono state fatte acquisizioni angio-TC per correlare l'EPD con il diametro e la lunghezza delle arterie renali. Alcuni *devices* (*SpideRx*, *Angioguard*, *Accunet*) si preferiscono nelle arterie con diametro compreso fra 4-8 mm e necessitano d'impianto di uno stent di lunghezza di 12 mm.<sup>62</sup> Nello studio CORAL<sup>63</sup> (*Cardiovascular outcomes in renal atherosclerotic lesions*) l'*Angioguard device* è stato criticato per le sue grandi dimensioni in quanto potrebbe creare danno sulla parete dei vasi. Nello studio RESIST<sup>63, 64</sup> (*The Prospective Randomized Study Comparing Renal Artery Stenting With or without Distal Protection Trial*) di confronto tra terapia antitrombotica e utilizzo di dispositivi protettivi nella prevenzione dell'evento ischemico, soltanto il gruppo di pazienti trattati sia con dispositivo protettivo che con inibitore della glicoproteina IIB/IIIA (*abciximab*) non andava incontro a diminuzione dell' eGFR che veniva invece osservata nei gruppi di pazienti trattati solo con dispositivo di protezione embolica o solo con l'agente antitrombotico o con nessuno dei due. Tuttavia osservazioni cliniche<sup>65</sup> dimostrano che l' embolizzazione

di colesterolo può avvenire giorni o settimane dopo la procedura, riducendo così l'efficacia dell'utilizzo degli EPDs durante la procedura di rivascolarizzazione. Il rischio di dissezione o rottura dell'arteria renale è inferiore al 4% e spesso imputabile ad un'angioplastica prolungata o a uno stent di tipo ricoperto.<sup>66</sup> La nefropatia da mezzo di contrasto si presenta in meno del 5% dei casi, la somministrazione di N-acetilcisteina nel periodo periprocedurale sembra ridurre l'incidenza.<sup>67</sup>

La rivascolarizzazione percutanea può avere un effetto limitato nel tempo per la comparsa di restenosi, definita come una riduzione di oltre il 50% del calibro dell'arteria trattata e documentata angiograficamente, che si presenta come risposta della parete vasale alla lesione indotta dal trattamento endovascolare. In un'ampia meta-analisi il rischio di restenosi nei pazienti sottoposti a PTRa è stato riportato oscillare tra l'11-42% dei casi.<sup>47, 68, 69</sup> La recidiva di stenosi dopo PTRa è una delle indicazioni principali al posizionamento di stent, oltre alla stenosi ostiale aterosclerotica (stenting primario) ed all'insufficiente dilatazione post-angioplastica. In una serie di 102 pazienti sottoposti a stenting l'incidenza di restenosi è risultata pari al 21% ed era significativamente maggiore in pazienti con calibro dell'arteria renale < 4,5 mm (36%) nei confronti di quelli con arteria renale di calibro superiore (12%).<sup>70</sup> Uno dei fattori importanti nel processo di restenosi, oltre al già citato calibro dell'arteria

renale, è rappresentato dalla sede: lesioni ostiali con una distanza inferiore a 4 mm dal lume aortico presentano un tasso più alto anche se la procedura con stenting attualmente ne ha ridotto il rischio relativo rispetto alla sola PTRa fino al 70%.<sup>71</sup> In un recente studio condotto su una casistica di 147 pazienti i fattori predittivi di restenosi sono risultati il diametro e la lunghezza dello stent<sup>72</sup>, altri autori includono anche l'età, vasculopatie polidistrettuali, un solo rene funzionante<sup>73</sup>, il sesso femminile, il fumo di sigaretta e alti valori pressori prima della rivascolarizzazione.<sup>74</sup> Nuove tecnologie, come il posizionamento di stent medicati, potrebbero ridurre il rischio di restenosi; Zahringer e colleghi<sup>75</sup> riportano un rischio di restenosi pari al 6,7% nei pazienti con stent medicato al Sirolimus contro un tasso di restenosi del 14,6% con stent non medicato.

La restenosi è più frequente dal sesto mese di follow-up e nei primi due anni.<sup>47, 52</sup> Il meccanismo eziopatogenetico risulta multifattoriale; oltre a una predisposizione genetica sembra essere dovuta al ritorno elastico dell'arteria, al rimodellamento negativo o alla contrazione del vaso, alla trombosi nella sede del trattamento ed in minor misura alla proliferazione neointimale. Quest'ultima è conseguenza della proliferazione delle cellule muscolari lisce associata ad eccessiva

produzione di matrice extracellulare.<sup>76, 77</sup> La restenosi intrastent sembra invece prevalentemente dovuta alla sola proliferazione neointimale.<sup>78</sup>

### 3.2.4 Outcome della pressione arteriosa

L'intervento di rivascolarizzazione ha il duplice scopo di curare/migliorare l'ipertensione arteriosa e di preservare/recuperare la funzione renale. Pertanto uno dei due obiettivi principali della correzione della stenosi nel paziente iperteso con malattia renovascolare è quello di ottenere valori pressori controllati in seguito al trattamento. Il paziente è considerato *guarito* se dopo l'intervento di rivascolarizzazione i valori pressori risultano inferiori a 140/90 mmHg in assenza di terapia medica mentre è considerato *migliorato* se tale bersaglio viene raggiunto con lo stesso o con un minor numero di farmaci o se si verifica una riduzione di almeno 15 mmHg della pressione arteriosa diastolica.

Gli studi osservazionali hanno riportato risultati positivi con riduzione dei valori pressori nei pazienti ipertesi con MRV aterosclerotica sottoposti a rivascolarizzazione percutanea, sebbene con beneficio inferiore a quello osservato nella MRV di tipo fibrodisplastico.<sup>79</sup>

In una rassegna di 10 serie<sup>79</sup> di pazienti ipertesi con stenosi aterosclerotica dell'arteria renale, sottoposti ad intervento di angioplastica, su un totale complessivo di 391 casi 73 (19%) risultavano

guariti e 202 (52 %) risultavano migliorati. Va tuttavia considerato che le casistiche analizzate erano estremamente disomogenee per quanto riguarda la selezione dei pazienti, la percentuale d'insuccessi tecnici (dal 3 al 24 %), il follow-up e soprattutto i criteri adottati per la valutazione dell'outcome pressorio.

Nello studio PRECISION<sup>80</sup> (*The renal artery angioplasty in patients with renal insufficiency and hypertension using a dedicated renal stent device study*) condotto su 55 pazienti con SAR-ats 70% gli autori hanno dimostrato una significativa riduzione dei valori pressori ( $p=0,001$ ), un incremento significativo dell'eGFR ( $p=0,004$ ) e una riduzione del numero medio di farmaci assunti ( $p=0,009$ ).

In una recente pubblicazione sui risultati relativi alla rivascolarizzazione percutanea<sup>81</sup> (PTRA, PTRAS) in 32 pazienti con stenosi aterosclerotica seguiti per 18 mesi veniva riportata una significativa riduzione dei valori pressori in assenza di ricadute positive sulla funzione renale. Risultati sovrapponibili in termini di outcome pressorio e renale sono quelli ottenuti in uno studio prospettico multicentrico, lo studio HERCULES<sup>82</sup> (*Herculink Elite Cobalt Chromium Renal Stent Trial to Demonstrate Efficacy and Safety*), condotto su 202 pazienti sottoposti a stenting (mediante RX *Herculink Elite Renal Stent System*) il cui *endpoint* primario era rappresentato dalla recidiva di

stenosi a 9 mesi. Lo studio concludeva infatti per una significativa riduzione dei valori della pressione sistolica con riduzione al limite della significatività della pressione diastolica, associata ad una bassa incidenza di complicanze e di restenosi, che si verificava nel 10,5 % dei casi. Più recentemente un' analisi retrospettiva<sup>83</sup> condotta su 104 pazienti sottoposti ad angioplastica e/o stenting per MRV aterosclerotica ha evidenziato una significativa riduzione dei valori pressori associata ad un decremento della creatininemia che si manteneva dopo uno e due anni dall'intervento.

I risultati di questi studi, che indirizzano verso la scelta della rivascularizzazione indicando un effetto favorevole sui valori pressori, si discostano tuttavia dalle conclusioni dei trials clinici di confronto tra terapia medica e rivascularizzazione percutanea. La meta-analisi dei primi tre trials<sup>84</sup> (*l'Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastic-EMMA*<sup>85</sup>, lo studio *The Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group -SNRASCG*<sup>86</sup> e lo studio *The Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative-DRASTIC*<sup>87</sup>) concludeva infatti che in base alle evidenze cliniche la PTRA non poteva essere considerata superiore alla terapia medica nel ridurre i valori pressori di pazienti con stenosi dell'arteria renale con pressione arteriosa controllata farmacologicamente e che nell'ipertensione resistente l'evidenza di un

vantaggio della rivascolarizzazione era comunque debole. Inoltre la procedura interventistica, pur dimostrando un buon successo tecnico, non migliorava la funzione renale per cui restava irrisolta la questione se la restituita pervietà dell'arteria renale fosse in grado di preservare maggiormente la funzione renale. Va tuttavia sottolineato che i tre studi presentavano importanti limitazioni quali l'esiguo numero di pazienti arruolati, la durata limitata del follow-up, il frequente cross-over tra i due trattamenti, il ricorso prevalente all'angioplastica senza stenting con elevata incidenza di restenosi.

Più recentemente sono stati completati 2 trials di confronto tra rivascolarizzazione più terapia medica ottimale e la sola terapia medica ottimale. Lo studio ASTRAL<sup>54</sup> ha coinvolto 57 centri con un totale di 806 pazienti con SAR aterosclerotica seguiti per 5 anni, concludendo per l'assenza di beneficio sia per quanto riguarda l'outcome pressorio che per quanto riguarda l'outcome renale. Questo studio, tuttavia, presenta importanti limitazioni<sup>88</sup> che hanno suscitato numerose critiche minandone l'attendibilità: la selezione dei pazienti veniva effettuata sulla base dell'incertezza del medico curante sul beneficio della scelta di rivascolarizzare il paziente piuttosto che trattarlo con la sola terapia medica, l'entità della stenosi è stata sovrastimata (pazienti con stenosi compresa tra il 50-70% in realtà avevano una stenosi < 50%), i centri



coinvolti nello studio avevano una scarsa afferenza di pazienti, randomizzando in media non più di un paziente per anno, dato questo che può contribuire a spiegare la maggior incidenza di complicanze osservata, imputabile ad una minor esperienza nella procedura interventistica.

Lo studio STAR<sup>53</sup> che ha arruolato 140 pazienti, con un filtrato glomerulare stimato secondo MDRD  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e una stenosi aterosclerotica dell'arteria renale  $\geq 50\%$ , non ha evidenziato differenze significative nella pressione sia sistolica che diastolica e nel numero di farmaci somministrati nei due gruppi di pazienti dal momento che presentavano entrambi un miglioramento dei valori pressori rispetto al valore basale a due anni di follow-up dalla procedura di stenting. Anche per quanto riguarda la funzione renale le conclusioni sono state di assenza di beneficio. Lo studio STAR non è stato esente da critiche innanzitutto per lo scarso potere statistico data l'esiguità numerica dei pazienti in esame, in secondo luogo per la sovrastima della stenosi in almeno il 33% dei casi, per la mancata subanalisi dei pazienti sottoposti a stenting per stenosi  $> 90\%$  nei quali poteva essere documentato un maggiore beneficio, per il fatto che nel 28% dei pazienti randomizzati per essere sottoposti a stenting non è stata eseguita la procedura.<sup>88</sup>

### *3.2.5 Outcome della funzione renale*

Altro obiettivo della rivascolarizzazione percutanea è il recupero e la preservazione della funzione renale; il punto critico dell'iter diagnostico terapeutico è capire se il paziente presenta un danno a carico del parenchima renale ancora potenzialmente reversibile o se sia già giunto ad una fase irreversibile. Una plausibile causa di mancata risposta alla rivascolarizzazione potrebbe essere rappresentata dalla presenza di cambiamenti strutturali e funzionali delle piccole arterie renali e delle arteriole distali causati da un'ipertensione di lunga durata, dalla prolungata ischemia e/o dalla forte attivazione del SRAA.<sup>89, 90</sup>

La maggior parte degli studi sulla rivascolarizzazione percutanea e il posizionamento di stent dimostrano un miglioramento della funzione renale in circa il 25-35% dei pazienti, una stabilizzazione in un altro 25-35% dei casi e in un terzo dei pazienti una riduzione dovuta principalmente alla nefrotossicità del mezzo di contrasto ed all'embolizzazione di colesterolo.<sup>4, 70</sup> Una riduzione dei valori di creatininemia è stata dimostrata anche in presenza di comorbidità come il diabete e di impegno nefroangiosclerotico in pazienti trattati con PTRAS.<sup>91</sup> In altri studi è stato documentato un effetto favorevole in pazienti con rapido declino preprocedurale della funzione renale come riportato anche in uno studio recente condotto su 126 pazienti seguiti

nello stesso centro.<sup>55, 92</sup> La rivascolarizzazione percutanea inoltre è stata dimostrata ritardare la progressione del danno renale soprattutto in pazienti con elevati livelli di creatininemia prima dell'intervento.<sup>83</sup> Dati recenti dimostrano come i pazienti con una moderata o severa riduzione della funzione renale (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) siano quelli che possono giovare di più del trattamento con PTRAS ottenendo una migliore stabilizzazione della funzione renale e allontanando l'eventuale trattamento dialitico.<sup>93</sup>

Uno studio retrospettivo di confronto<sup>94</sup> fra terapia conservativa e stenting renale su 118 pazienti con SAR-ats significativa e insufficienza renale da moderata a severa, di cui 71 trattati con terapia medica e 47 con PTRAS, non ha rilevato differenze tra terapia medica e rivascolarizzazione percutanea nello stabilizzare la funzione renale.

Anche se gli studi osservazionali depongono per un beneficio della procedura interventistica sulla funzione renale e sulla pressione arteriosa, come è stato già riportato, i trials di confronto non consentono di confermare tale dato e suggeriscono di indirizzare la scelta verso il trattamento conservativo come viene ribadito anche nelle conclusioni delle meta-analisi dei loro risultati. Recentemente infatti una meta-analisi<sup>95</sup> che ha preso in considerazione 5 trials clinici già pubblicati<sup>53, 54, 85-87</sup> e i dati preliminari di un sesto trial (NITER<sup>96</sup>-*Nephropathy Ischemic*

*Therapy*), includendo 1208 pazienti, ha concluso che la rivascolarizzazione associata alla terapia medica ottimale è in grado di ridurre il numero di farmaci necessari per il controllo pressorio ma non di migliorare i valori di creatinina sierica nè l'outcome renale, confermando così i risultati della precedente meta-analisi<sup>84</sup> relativa ai primi tre trials di confronto.

Tuttavia i risultati dei trials e delle loro meta-analisi, anche in considerazione delle già citate importanti limitazioni, non possono essere considerati conclusivi.

Sono attualmente in corso 3 studi randomizzati per confrontare le ripercussioni del trattamento interventistico vs la sola terapia medica indirizzati prevalentemente a valutare l'outcome della funzione renale. Questi studi sono rappresentati : dallo studio RAVE<sup>97</sup> (*Renal atherosclerotic revascularization evaluation*) che si propone, come primo endpoint composito, di valutare la frequenza di progressione dei pazienti in dialisi, del raddoppio dei valori di creatinina ed il tasso di mortalità, mentre il secondo endpoint include il controllo del profilo pressorio, la sensibilità e la specificità dell'indice di resistenza intrarenale (RRI); dallo studio RADAR<sup>98</sup> (*A randomised, multicentre, prospective study comparing best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis*) il cui

primo endpoint è la modificazione dell' eGFR a dodici mesi ed il secondo endpoint è rappresentato dagli eventi clinici cardiovascolari e dalla dialisi; dallo studio italiano METRAS<sup>99</sup> (*The Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis*) che si propone di valutare l'outcome renale mediante scintigrafia con <sup>99</sup>TcDTPA , la riduzione dei valori pressori e la regressione del danno degli organi bersaglio.

Un altro studio, tuttora in corso, che potrà contribuire in maniera significativa alla scelta decisionale del trattamento interventistico verso quello conservativo è il CORAL<sup>100</sup> (*Cardiovascular outcomes in renal atherosclerotic lesions*) caratterizzato da una casistica più numerosa (1080 pazienti), da una più accurata selezione dei pazienti e da un impianto metodologico più appropriato. Questo studio si propone di valutare la sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari o renali e, come endpoint secondario, il controllo della pressione arteriosa, la funzione renale, la mortalità per ogni causa.

### *3.3 Rivascolarizzazione chirurgica*

L'intervento chirurgico attualmente è indicato per quei pazienti nei quali non è possibile intervenire con PTRA o stenting a causa di condizioni anatomiche sfavorevoli quali una stenosi ostiale aterosclerotica severa o una sclerosi totalmente occludente oppure si sia

verificato un insuccesso nella procedura di rivascolarizzazione percutanea.

L'intervento di bypass si associa a rischio di mortalità intraoperatoria non trascurabile (2,1-6,1%) soprattutto in pazienti che si sottopongono a rivascolarizzazione bilaterale o interventi contemporanei sull'aorta addominale. Questa procedura presenta anche gravi complicanze come il rischio d'infarto miocardico (2-9%), di stroke (0-3,3%) o l'emorragia che necessita un'esplorazione chirurgica (2-3%).

#### ***4. Casistica personale***

##### *4.1 Caratteristiche basali della popolazione studiata*

Sono stati studiati 178 pazienti ipertesi con stenosi aterosclerotica dell'arteria renale emodinamicamente significativa afferenti al Centro di Riferimento Regionale della Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione Arteriosa dell'U.O. Medicina Interna I Universitaria, sottoposti a procedura di rivascolarizzazione percutanea. Sono stati valutati gli effetti immediati, a medio (12 mesi) e lungo termine (48 mesi) sul profilo pressorio e sulla funzione renale, dell'intervento di correzione della stenosi. La casistica era composta da 111 pazienti di sesso maschile (età media  $61,4 \pm 10,8$ , il 62,4%) e 67 di sesso femminile (età media  $60,8 \pm 11,5$  il 37,6%) con età media di  $61,2 \pm 11,1$ . 38 pazienti presentavano una stenosi bilaterale, uno di questi con doppio distretto bilaterale presentava

stenosi in tutte e 4 le arterie, pertanto sono state sottoposte a rivascolarizzazione 218 arterie mediante angioplastica (n=68) o stenting (n=150) . I valori medi di pressione arteriosa in condizioni basali risultavano di  $160,1 \pm 22,2 / 88,3 \pm 14,5$  mmHg e i pazienti assumevano un numero medio di farmaci antiipertensivi pari a  $2,5 \pm 1,3$ . Il valore medio della creatininemia era  $1,3 \pm 0,6$  mg/dl ed il filtrato glomerulare stimato secondo MDRD risultava in media pari a  $60,0 \pm 20,5$  (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Considerando i valori del filtrato glomerulare il 48,9% (n=87) dei pazienti presentava un eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> mentre il 51,1% (n=91)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Il 33,1% (n=59) dei pazienti era fumatore, il 41,0% (n=73) aveva precedentemente fumato ed il 25,9% (n=46) non aveva mai fumato. La glicemia basale media nella popolazione studiata era di  $100,6 \pm 26,7$  mg/dl e la prevalenza di diabete mellito risultava dell' 11,8% (n=21). Il valore medio dell'indice di massa corporea (BMI) era di  $25,5 \pm 3,8$  kg/ m<sup>2</sup> ed i pazienti obesi (BMI  $\geq 30$ ) risultavano 30, pari al 16,8%. I valori medi di colesterolemia totale risultavano di  $205,6 \pm 42,2$  mg/dl con una percentuale di pazienti ipercolesterolemici (colesterolo totale  $> 200$  mg/dl) del 52,2% (n=93). I valori medi di HDL-C sono risultati  $51,0 \pm 15,0$  mg/dl; fra i pazienti di sesso maschile il 34,2% (n=38) aveva valori  $< 40$  mg/dl e fra quelli di sesso femminile il 37,3% (n=25) aveva livelli di HDL-C  $< 50$  mg/dl. I valori medi di LDL risultavano  $129,7 \pm 38,8$  mg/dl con valori di LDL  $\geq 100$  mg/dl nel 78,1% (n=139) dei

pazienti; i valori medi dei trigliceridi risultavano di  $136,8 \pm 62,2$  mg/dl con valori  $\geq 150$  mg/dl nel 28,6% (n=51) di pazienti. Al momento del ricovero risultavano in trattamento con statine il 46,1% (n=82) dei pazienti. Il numero medio di sedi colpite da aterosclerosi risultava pari a  $3,1 \pm 1,0$ . (Tab. 1)

Uomini n° (%)	111 (62,4%)
Donne n° (%)	67 (37,6%)
Età (anni)	$61,2 \pm 11,1$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$25,5 \pm 3,8$
Fumatori n° (%)	59 (33,1%)
Ex Fumatori n° (%)	73 (41,0%)
PAS (mmHg)	$160,1 \pm 22,2$
PAD (mmHg)	$88,3 \pm 14,5$
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	$60,0 \pm 20,5$
Creatininemia (mg/dl)	$1,3 \pm 0,6$
Diabetici n° (%)	21 (11,8%)
Colesterolo totale (mg/dl)	$205,6 \pm 42,2$
Colesterolo HDL (mg/dl)	$51,0 \pm 15,0$
LDL Colesterolo (mg/dl)	$129,7 \pm 38,8$
Trigliceridi (mg/dl)	$136,8 \pm 62,2$
Glicemia (mg/dl)	$100,1 \pm 26,7$
Sedi di aterosclerosi n°	$3,1 \pm 1,0$

**Tab 1: Caratteristiche basali della popolazione studiata(n=178)**

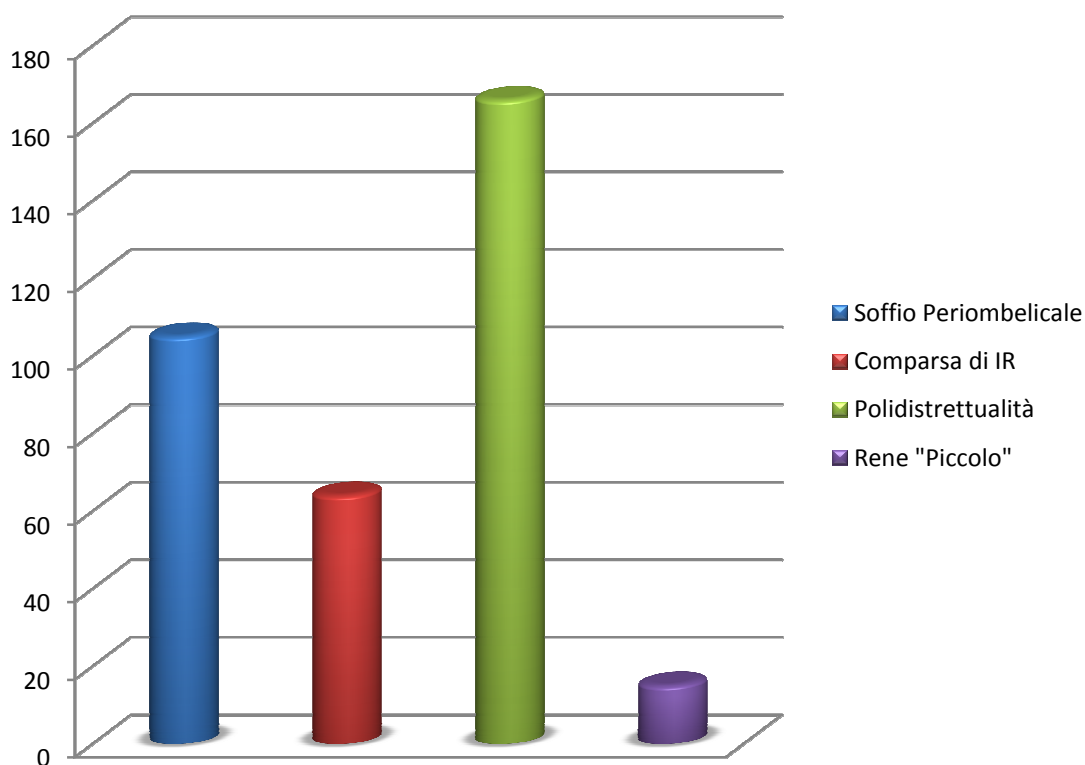


La sede della stenosi è risultata ostiale in 105 arterie (48,2%), non ostiale nelle restanti 113 (51,8%); il 33,0% delle arterie trattate (n=72) presentava una stenosi  $\geq 90\%$ , il 44,5% (n=97) una stenosi compresa tra il 70-89% ed il 22,5% (n=49) una stenosi tra il 60-69%. (Tab. 2)

<b>Sede:</b>	
Ostiale	105 (48,2%)
non ostiale	113 (51,8%)
<b>Entità:</b>	
60-69 % n° (%)	49(22,5%)
70-89 % n° (%)	97(44,5%)
$\geq 90$ % n° (%)	72(33,0%)

**Tab 2: Caratteristiche della stenosi (178 pazienti - 218 procedure)**

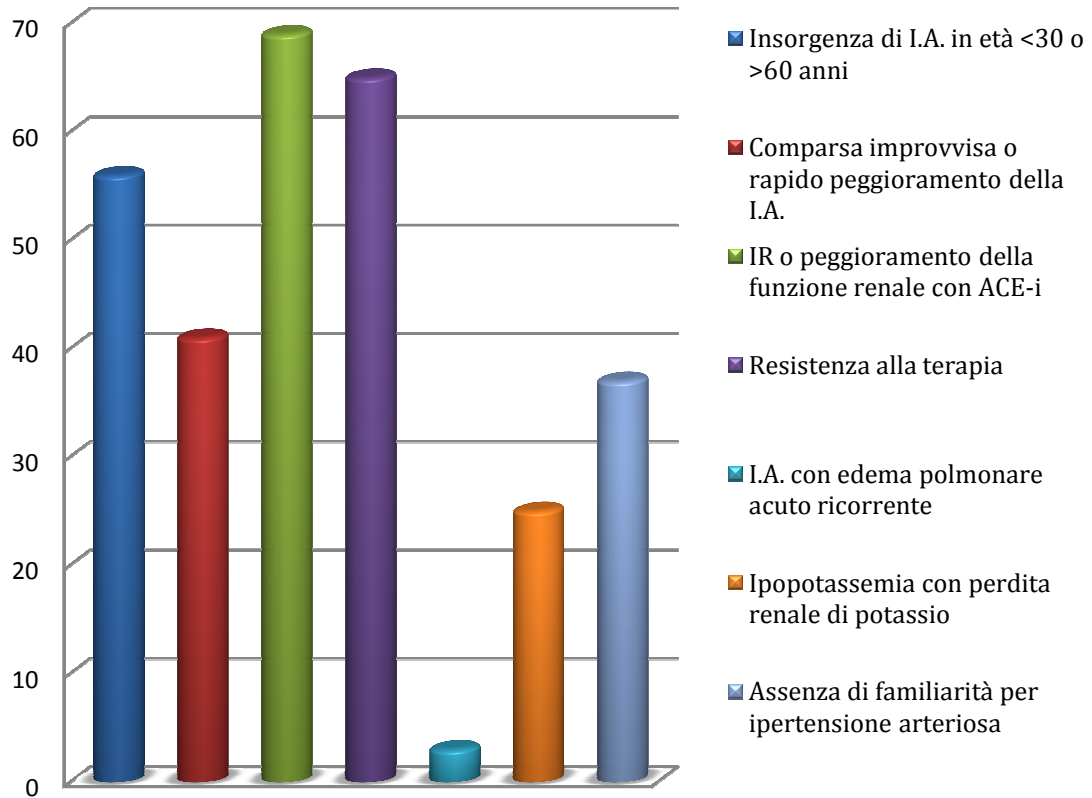
Per quanto riguarda la prevalenza di reperti obiettivi suggestivi di MRV (Fig.1) nella casistica di 178 pazienti sono stati riscontrati i seguenti valori: presenza di soffio in sede periombelicale in 105 casi (50,0%), comparsa di insufficienza renale o rapido peggioramento della funzione renale in 64 pazienti (35,9%), evidenza di malattia vascolare in altri distretti in 166 casi (93,3%) e riscontro di rene “piccolo” in 15 pazienti (8,4%).



**Fig. 1 Prevalenza dei reperti obiettivi suggestivi di MRV**

Prendendo invece in considerazione la prevalenza di dati anamnestici suggestivi di IRV (Fig. 2) è stato osservato: insorgenza di ipertensione arteriosa in età < 30 o > 60 anni in 56 pazienti (31,5%), comparsa improvvisa o di un rapido peggioramento dell'ipertensione arteriosa in 41 casi (23,0%), resistenza alla terapia in 65 pazienti (36,5%), presenza d'insufficienza renale o di un peggioramento della funzione renale con ACE-i in 69 casi (38,8%). Una storia di ipertensione arteriosa con episodi di edema polmonare acuto ricorrente non cardiogeno è stata riscontrata in 3 casi (1,7%), la presenza di ipopotassiemia con perdita renale di

potassio in 25 pazienti (14,0%) infine l' assenza di familiarità per ipertensione arteriosa in 37 casi (20,8%).



**Fig. 2** Prevalenza dei dati anamnestici suggestivi di IRV

#### 4.2 Procedura di rivascolarizzazione

Sono state sottoposte a rivascolarizzazione un totale di 218 arterie renali di cui 68 trattate con angioplastica percutanea e 150 con posizionamento di stent. Dei 38 pazienti sottoposti a procedura bilaterale, in 22 è stato impiantato uno stent bilateralmente, 5 sono stati sottoposti ad angioplastica bilateralmente, 10 sono stati sottoposti ad angioplastica di un'arteria e posizionamento di uno stent nell'altra, 1 ad angioplastica di

un'arteria e posizionamento di tre stent nelle altre tre arterie renali. Ottenuto il consenso informato scritto da ogni paziente prima dell'esecuzione della procedura, la rivascolarizzazione è stata eseguita presso la Sezione di Radiologia Interventistica dell'U.O. di Radiologia I Universitaria dell'Università di Pisa in sala angiografica. Il distretto vascolare aorto-renale di ciascun paziente è stato studiato tramite angiografia a sottrazione digitale (DSA) dell'aorta addominale e successiva angiografia selettiva delle arterie renali (MULTISTAR TOP, Siemens, Erlangen, Germany). L'accesso scelto per la rivascolarizzazione percutanea è stato quello transfemorale nella totalità dei pazienti, in coloro in cui è stata eseguita la sola angioplastica percutanea è stato introdotto un catetere a palloncino del diametro compreso fra 4 e 6 mm, secondo la tecnica di Tegtmeier<sup>101</sup>, in quelli in cui è stato posizionato uno stent la procedura è stata eseguita mediante *direct stenting* od in seguito a predilatazione del lume vascolare in accordo con la tecnica di Rees<sup>102</sup>. E' stato definito successo immediato della procedura di rivascolarizzazione l'assenza o la persistenza di una stenosi residua < 30%, in assenza di complicanze maggiori all'angiografia di controllo.

#### *4.3 Follow -up*

I pazienti dopo la procedura di rivascolarizzazione sono stati sottoposti a periodici controlli a 1-3-6-12 mesi dall'intervento e in seguito

ogni anno. I parametri che sono stati valutati ad ogni controllo sono stati la pervietà dell'arteria renale mediante eco-color-Doppler, la pressione arteriosa, la funzione renale e l'eventuale assunzione di terapia. In questo studio è stato preso in considerazione il follow-up fino a 4 anni.

I pazienti sono stati sottoposti a controllo ecografico a digiuno da 6-8 ore con l' ecografo Technos Imaging ESAOTE Biomedica fornito di una sonda da 3,5 MHz. Ogni paziente è stato valutato in posizione supina per visualizzare l'ostio e il tratto prossimale dell'arteria renale principale, in decubito laterale per la valutazione della struttura parenchimale renale, dei rami arteriosi intrarenali con l'acquisizione di almeno tre misure velocimetriche. Qualora si sia presentato il sospetto di una restenosi significativa sono state richieste ulteriori tecniche di *imaging* rappresentate dall'angio RMN delle arterie renali e/o TC spirale nei casi sottoposti a stent o con controindicazioni alla RMN.

Ciascun paziente dopo procedura di rivascolarizzazione efficace è stato considerato in base all'outcome pressorio come:

- *guarito* se presentava valori di PAD < 90 mmHg e PAS <140 mmHg in assenza di terapia farmacologica;
- *migliorato* se presentava valori di PAD < 90 mmHg e/o di PAS < 140 mmHg con lo stesso o ridotto numero di farmaci oppure una

riduzione della PAD di almeno 15 mmHg con lo stesso o ridotto numero di farmaci;

- *invariato* se non rientrava nei due casi precedenti.<sup>103</sup>

La funzione renale, in base alla stima del filtrato glomerulare secondo MDRD (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) è stata considerata:

- normale o lievemente ridotta se eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ;
- moderatamente o severamente ridotta se eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

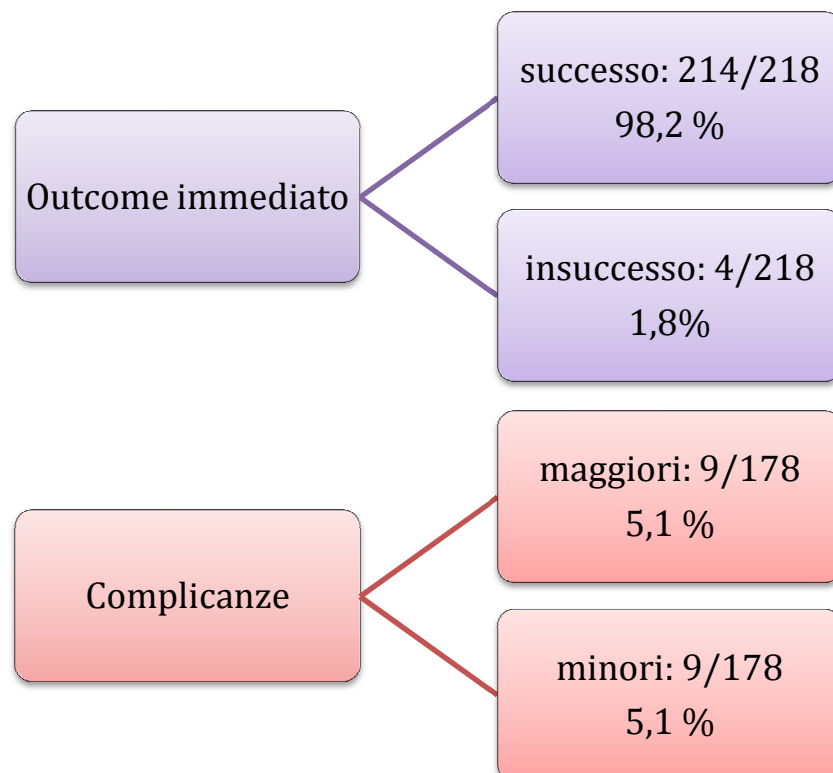
Ciascun paziente al follow-up è stato pertanto considerato:

- *migliorato* se presentava un aumento dell' eGFR > 20%;
- *peggiorato* se presentava una riduzione dell' eGFR > 20%;
- *invariato* se presentava variazioni dell' eGFR < 20%.

#### *4.4 Risultati*

Il successo tecnico immediato della procedura di rivascolarizzazione è stato riscontrato in 214 su 218 arterie renali trattate (98,2%). In 4 arterie l'intervento non ha avuto successo per la necessità di nefrectomia in due casi a seguito di una dissezione dell'arteria renale con sanguinamento massivo in un caso e di un' occlusione trombotica dell'arteria renale nell' altro; in un paziente si è verificato un infarto renale parcellare che ha richiesto intervento di bypass, infine in un altro caso il paziente è stato

sottoposto ad endoarterectomia per occlusione trombotica acuta intrastent. Per quanto riguarda altre complicanze maggiori della procedura si sono verificate un caso di emorragia intrarenale (arrestata con trattamento di embolizzazione), due casi di ematoma perirenale (risoltisi spontaneamente) e due casi di embolizzazione colesterolica agli arti inferiori che si sono risolti senza reliquati. Per quanto riguarda le complicanze minori, rappresentate essenzialmente da ematoma o sanguinamento in sede di puntura (che non hanno richiesto trasfusione e/o intervento chirurgico), si sono verificate nel 5,1% dei casi (9/178).(Fig.3)



**Fig. 3 Outcome immediato e complicanze della procedura di rivascularizzazione mediante PTRAS/PTRAS (178 pazienti-218 arterie)**

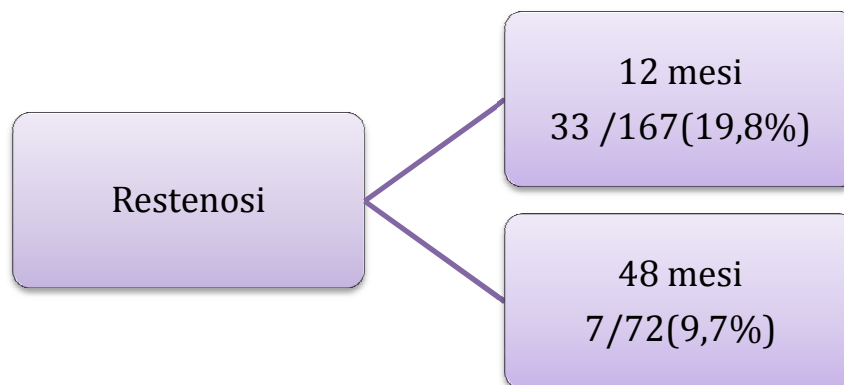
A 12 mesi di follow-up dalla procedura sono stati valutati 138 pazienti su 178 : 10 sono stati esclusi dal follow-up per la presenza di rene grinzoso controlaterale, mentre 30 sono stati persi al follow-up. A 48 mesi la numerosità della casistica era di 59 pazienti.

### *Outcome della pervietà delle arterie renali*

Ad un anno dalla procedura il numero totale di arterie renali esplorate è stato di 167 in quanto 26 pazienti erano stati trattati bilateralmente ed 1 su 4 arterie renali. In 33 pazienti era presente una stenosi significativa (19,8%) : 9 stenosi sono state trattate con posizionamento di stent in quanto localizzate in arterie precedentemente trattate con PTRA (9/52-18%), 24 sono state trattate con PTRA in quanto restenosi intrastent (24/115-21%).

Al follow-up a 48 mesi i pazienti erano 59 dei quali 10 erano stati trattati bilateralmente e 1 su 4 arterie per un totale di 72 arterie esplorate. Sono stati riscontrati 7 casi di restenosi significativa (9,7%): 3 in arterie trattate con PTRA delle quali due successivamente sottoposte a stenting, 4 in arterie trattate con PTRAS delle quali 1 successivamente trattata con PTRA intrastent. Negli altri 4 casi i pazienti erano *lost* ai follow-up successivi. (Fig.4)





**Fig. 4 Restenosi a 12 mesi (167 arterie) e 48 mesi (72 arterie) dalla rivascolarizzazione mediante PTRa/PTRAS**

### *Outcome della pressione arteriosa*

I valori medi di pressione arteriosa basale nei 138 pazienti valutati a 12 mesi di follow-up erano pari a  $158,7 \pm 21,4$  /  $87,8 \pm 15,1$  mmHg. Il numero medio di farmaci antiipertensivi era pari a  $1,4 \pm 1,5$ .

Al follow-up a 12 mesi i pazienti presentavano valori medi pari a  $140,9 \pm 16,4$  /  $79,3 \pm 11,4$  mmHg significativamente ridotti rispetto ai basali ( $p < 0,0001$ ). Risultavano *guariti* 24 pazienti (17,4%), *migliorati* 74 (53,6%), *invariati* 40 (29,0%) (Fig.5). In particolare i *guariti* presentavano valori pressori medi di  $129,5 \pm 7,8$  /  $79,1 \pm 5,1$  mmHg in assenza di terapia vs valori basali di  $153,5 \pm 17,6$  /  $92,9 \pm 9,9$  mmHg , con una riduzione dei valori di PAS e PAD significativa ( $p = 0,0001$ ). I pazienti *migliorati* presentavano valori medi di  $137,5 \pm 13,8$  /  $77,6 \pm 12,8$  mmHg mentre i livelli basali erano di  $159,4 \pm 22,5$  /  $87,9 \pm 16,6$  mmHg con, anche in questo caso, una riduzione significativa sia della PAS che della PAD

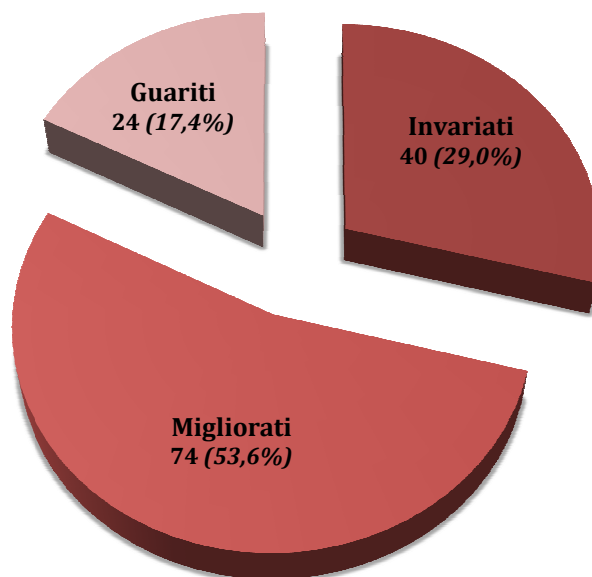
( $p=0,0001$ ) e un numero medio di farmaci invariato. Infine i pazienti *invariati* presentavano valori pressori pari a  $154,0 \pm 16,3 / 82,7 \pm 11,0$  mmHg non significativamente diversi dal valore basale (  $160,0 \pm 21,6 / 84,6 \pm 14,7$  mmHg ) con aumento del numero medio di farmaci assunti ( $2,4 \pm 1,0$  vs  $1,1 \pm 1,2$  del basale). Si può anche osservare che per quanto riguarda i valori della PAS dei pazienti *guariti* erano significativamente inferiori rispetto a quelli dei pazienti *migliorati* ( $p=0,009$ ) ed in misura ancora maggiore rispetto a quelli degli *invariati* ( $p=0,0001$ ) (Tab.3). L'outcome pressorio a 12 mesi di follow-up è risultato influenzato favorevolmente dal sesso femminile, dall'età che è risultata significativamente inferiore nei pazienti *guariti* rispetto sia ai pazienti *invariati* ( $55,7 \pm 9,8$  vs  $63,7 \pm 10,5$   $p<0,003$ ) che a quelli *migliorati* ( $55,7 \pm 9,8$  vs  $61,6 \pm 10,8$   $p<0,02$ ). Una funzione renale basale meno compromessa è risultata significativamente correlata all'outcome positivo della pressione arteriosa (eGFR pari a  $69,2 \pm 15,6$  nei pazienti *guariti* vs  $57,9 \pm 20,0$  nei pazienti *invariati*  $p<0,02$ ).

La pressione di pulsazione (PP) inoltre è risultata predittiva dell'outcome pressorio a 12 mesi in quanto valori più bassi di PP erano predittivi di un risultato positivo ( pazienti *guariti* vs pazienti *migliorati*  $60,6 \pm 12,8$  mmHg vs  $71,5 \pm 17,2$  mmHg  $p<0,005$ ; pazienti *guariti* vs pazienti *invariati*  $60,6 \pm 12,8$  mmHg vs  $75,3 \pm 19,1$  mmHg  $p=0,001$ )

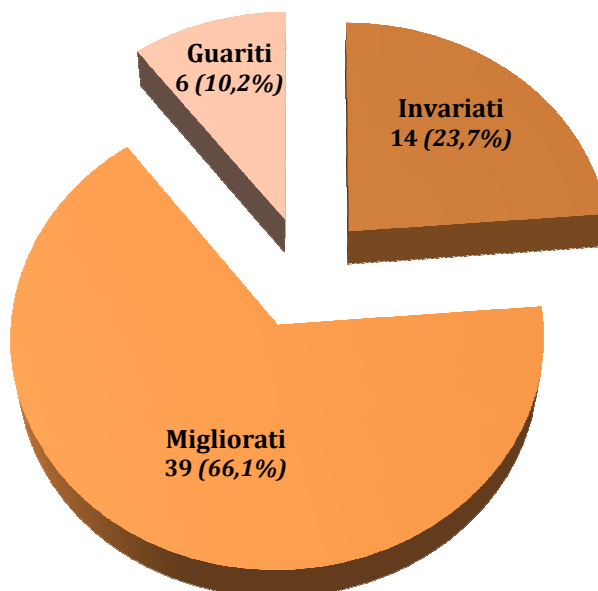
I valori pressori medi dei 59 pazienti al follow-up a 48 mesi dalla rivascolarizzazione sono risultati  $135,5 \pm 14,5 / 74,1 \pm 10,7$  mmHg dimostrando una riduzione significativa rispetto ai valori basali ( $153,7 \pm 21,8 / 85,89 \pm 13,6$  mmHg  $p < 0,001$ ). Il 10,2% sono risultati *guariti* (n=6), *migliorati* il 66,1% (n=39) e *invariati* il 23,7% (n=14) (Fig.6). I pazienti *guariti* presentavano valori medi pari a  $131,8 \pm 5,6 / 75,8 \pm 8,7$  mmHg, in assenza di terapia, mentre i loro valori basali erano di  $154,3 \pm 22,7 / 92,2 \pm 11,4$  mmHg, con una riduzione dei valori di PAS significativa ( $p < 0,05$ ). Quelli *migliorati* presentavano valori medi pari a  $131,8 \pm 9,9 / 73,6 \pm 9,6$  mmHg rispetto ai valori basali di  $153,1 \pm 19,8 / 84,6 \pm 12,3$  mmHg, con una riduzione significativa della PAS e PAD ( $p = 0,0001$ ), in terapia con un numero medio di farmaci invariato. Infine gli *invariati* mostravano valori medi pari a  $140,4 \pm 13,7 / 72,1 \pm 12,7$  mmHg, in terapia medica con un numero medio di farmaci pari a  $2,8 \pm 1,0$  e con valori basali pari a  $153,7 \pm 22,9 / 80,9 \pm 17,3$  mmHg (ns) in terapia con  $1,8 \pm 1,1$  farmaci (Tab.3). Anche al follow-up di 48 mesi i parametri con ripercussione favorevole sul comportamento dei valori pressori risultavano il sesso femminile, l'età più giovane (*guariti*  $55,0 \pm 7,7$  vs *invariati*  $65,5 \pm 9,8$   $p < 0,005$ ) e una funzione renale più conservata (eGFR *guariti*  $83,4 \pm 17,0$  ml/min/  $1,73$  m<sup>2</sup> vs eGFR *invariati*  $60,5 \pm 14,8$  ml/min/  $1,73$  m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ; vs eGFR *migliorati*  $64,6 \pm 21,2$  ml/min/  $1,73$  m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ).

Per quanto riguarda la PP risultava più bassa nei pazienti *guariti* senza tuttavia raggiungere la significatività statistica verosimilmente in relazione all'esiguità del campione (pazienti *guariti*  $62,2 \pm 14,0$  mmHg, pazienti *migliorati*  $68,5 \pm 17,3$  mmHg, pazienti *invariati*  $72,8 \pm 20,5$  mmHg).

Non è stata osservata nessuna correlazione tra l'outcome pressorio a 12 e 48 mesi e la durata dell'ipertensione, i valori di glicemia, i valori dei lipidi plasmatici, l'abitudine al fumo, l'indice di massa corporea e le caratteristiche della stenosi (sede ed entità).



**Fig. 5 Outcome della pressione arteriosa a 12 mesi (138 pazienti)**



**Fig. 6 Outcome della pressione arteriosa a 48 mesi (59 pazienti)**

		BASALE		12 MESI		BASALE		48 MESI	
		PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
<b>G</b>	<b>MEDIA (mmHg)</b>	153,5	92,9	129,5*	79,1*	154,3	92,2	131,8	75,8
	<b>DEV.ST</b>	17,6	9,8	7,8	5,1	22,7	11,4	5,6	8,7
<b>M</b>	<b>MEDIA (mmHg)</b>	159,4	87,9	137,5	77,6	153,1	84,6	131,8*	73,6*
	<b>DEV.ST</b>	22,5	16,6	13,8	12,8	19,8	12,3	9,9	9,6
<b>I</b>	<b>MEDIA (mmHg)</b>	160,0	84,6	154,0	82,7	153,7	80,9	140,4	72,1
	<b>DEV.ST</b>	21,6	14,6	16,3	11,0	22,9	17,3	13,7	12,7

**Tab 3: Outcome della pressione arteriosa a 12 (138 pazienti) e 48 mesi (59 pazienti)**

\*  $p < 0,0001$  vs valori basali; **G**= pazienti guariti; **M**= pazienti migliorati; **I**= pazienti invariati; **PAS**= pressione arteriosa sistolica; **PAD**= pressione arteriosa diastolica.

### *Outcome della funzione renale*

Ad un anno dalla procedura i 138 pazienti sottoposti al follow-up presentavano valori medi di eGFR pari a  $64,7 \pm 23,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rispetto a quelli basali di  $61,8 \pm 20,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>(p=ns). 25 pazienti

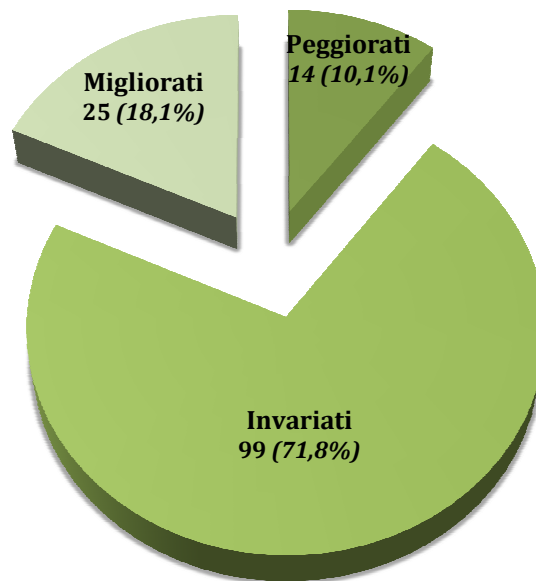
erano *migliorati* (18,1%) , 99 *invariati* (71,8%) e 14 *peggiorati* (10,1%). (Fig.7) I pazienti *migliorati* presentavano valori medi di eGFR pari a  $75,3 \pm 25,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> che confrontati con quelli basali pari a  $53,5 \pm 15,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, risultavano significativamente aumentati ( $p < 0,001$ ). I pazienti *invariati* presentavano valori medi di eGFR pari a  $66,2 \pm 21,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rispetto ai loro basali di  $65,0 \pm 19,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p = ns$ ), mentre i *peggiorati* presentavano valori medi pari a  $36,1 \pm 17,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rispetto a valori basali di  $52,7 \pm 24,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> senza tuttavia raggiungere la significatività statistica (Tab.4). Inoltre i valori di eGFR basali dei pazienti *migliorati* erano significativamente diversi dai basali degli *invariati* ( $p < 0,01$ ). Considerando il valore dell'eGFR basale fra i *migliorati* 8/25 pazienti (32,0%) avevano un eGFR  $\geq 60$  ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> mentre 17/25 (68,0%) un valore di eGFR  $< 60$  ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> , fra gli *invariati* 58/99 pazienti (58,6%) presentava un eGFR  $\geq 60$  ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> e 41/99 (41,4%) un valore  $< 60$  ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> , fra i *peggiorati* 5/14 pazienti (35,7%) avevano un eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mentre 9/14 (64,3%) un valore  $< 60$  ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> . (Tab.5) Dall'analisi di questi dati non sono state evidenziate differenze statisticamente significative.

A 12 mesi fattori che influenzano sfavorevolmente la funzione renale sono risultati il sesso maschile ( $p < 0,05$ ) e valori di PAD inferiori (PAD

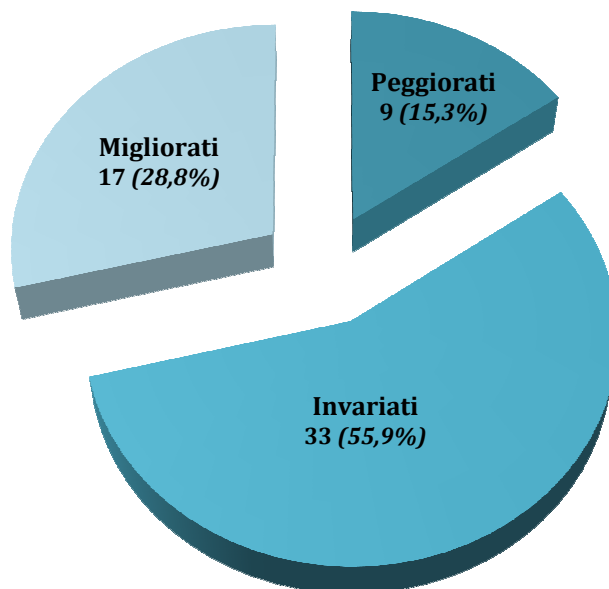
*peggiorati*  $78,9 \pm 12,2$  mmHg vs PAD *migliorati*  $89,5 \pm 14,5$  mmHg,  $p < 0,001$ ; vs PAD *invariati*  $88,7 \pm 15,4$  mmHg,  $p < 0,001$ ). In accordo con questo dato una PP più elevata è risultata predittiva del peggioramento della funzione renale ( $p < 0,001$ ).

A 48 mesi i pazienti ( $n=59$ ) presentavano valori medi di eGFR pari a  $66,7 \pm 23,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs valori basali di  $62,7 \pm 19,1$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p=ns$ ), 17 erano *migliorati* (28,8%), 33 *invariati* (55,9%) e 9 *peggiorati* (15,3%) (Fig.8). Nel dettaglio è stato osservato che i *migliorati* presentavano valori medi di eGFR di  $73,6 \pm 19,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rispetto ai basali di  $55,8 \pm 16,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con significativo miglioramento ( $p=0,007$ ) Invece sia per i pazienti *invariati* che per quelli *peggiorati* non è stata riscontrata nessuna modificazione statisticamente significativa; infatti gli *invariati* presentavano valori medi al follow-up pari a  $71,0 \pm 20,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs basali di  $71,2 \pm 20,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mentre i *peggiorati*  $44,3 \pm 29,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs basali di  $63,1 \pm 20,4$  ml/min/1,73 m (Tab.4) senza tuttavia raggiungere la significatività statistica. Anche al follow-up a 48 mesi è possibile osservare che i valori di eGFR basali dei pazienti *migliorati* erano significativamente diversi dai basali degli *invariati* ( $p=0,001$ ).





**Fig. 7 Outcome della funzione renale a 12 mesi (138 pazienti)**



**Fig. 8 Outcome della funzione renale a 48 mesi (59 pazienti)**

A 48 mesi dalla procedura dei 59 pazienti è stato considerato il numero di quelli che basalmente presentavano valori di eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> e di quelli che basalmente avevano valori di eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Fra i *migliorati* 6/17 pazienti (35,3%) avevano un eGFR  $\geq 60$  ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> mentre 11/17 (64,7%) un valore di eGFR  $< 60$  ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>, fra gli *invariati* 23/33 pazienti (69,7%) presentava un eGFR  $\geq 60$  ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> e 10/33 (30,3%) un valore  $< 60$  ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>, fra i *peggiorati* 4/9 pazienti (44,4%) avevano un eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mentre 5/9 (55,6%) un valore  $< 60$  ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> (Tab.6).

Per quanto riguarda eventuali fattori prognostici è da osservare che fra i 9 *peggiorati* 8 erano di sesso maschile, per quanto riguarda invece la PP la ridotta consistenza della popolazione non ha evidenziato un ruolo predittivo (PP *guariti*  $62,2 \pm 14,0$  mmHg, PP *migliorati*  $68,5 \pm 17,3$  mmHg, PP *invariati*  $72,8 \pm 20,5$  mmHg; p=ns).

Anche per l'outcome renale a 12 e 48 mesi non è stata osservata nessuna correlazione significativa tra la durata dell'ipertensione, i valori di glicemia, i valori dei lipidi plasmatici, l'abitudine al fumo, l'indice di massa corporea e le caratteristiche della stenosi (sede ed entità).

		BASALE	12 MESI	BASALE	48 MESI
		eGFR	eGFR	eGFR	eGFR
<b>M</b>	<b>MEDIA</b> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	53,5	75,3*	55,8	73,6**
	<b>DEV.ST</b>	15,7	25,2	16,5	19,3
<b>I</b>	<b>MEDIA</b> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	65,0	66,2	71,2	71,0
	<b>DEV.ST</b>	19,7	21,2	20,3	20,2
<b>P</b>	<b>MEDIA</b> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	52,7	36,1	63,1	44,3
	<b>DEV.ST</b>	24,8	17,9	20,4	29,6

**Tab 4: Outcome della funzione renale a 12 mesi (138 pazienti) e a 48 mesi (59 pazienti)**

\***p** < 0,001 vs basale; \*\***p** < 0,007 vs basale; **M**= pazienti migliorati;

**I**= pazienti invariati; **P**= pazienti peggiorati; **eGFR**= stima del filtrato glomerulare.

	basali			
	eGFR $\geq$ 60 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		eGFR < 60 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
	n°	%	n°	%
<b>M</b>	8/25	32,0	17/25	68,0
<b>I</b>	58/99	58,6	41/58	41,4
<b>P</b>	5/14	35,7	9/14	64,3

**Tab. 5 Percentuale di pazienti con valori di eGFR  $\geq$  60 o < a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nei tre gruppi a 12 mesi**

**M=** pazienti migliorati; **I=** pazienti invariati; **P=** pazienti peggiorati

	basali			
	eGFR $\geq$ 60 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		eGFR < 60 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
	n°	%	n°	%
<b>M</b>	6/17	35,3	11/17	64,7
<b>I</b>	23/33	69,7	10/33	30,3
<b>P</b>	4/9	44,4	5/9	55,6

**Tab .6: Percentuale di pazienti con valori di eGFR  $\geq$  60 o < a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nei tre gruppi a 48 mesi**

**M=** pazienti migliorati; **I=** pazienti invariati; **P=** pazienti peggiorati

## 5. Conclusioni

Questi dati indicano che la rivascolarizzazione percutanea della stenosi aterosclerotica dell'arteria renale nel paziente iperteso rappresenta una scelta terapeutica efficace e sicura in grado di ottenere il controllo dei valori pressori nella maggior parte dei pazienti (71,0% a 12 mesi e 76,3% a 48 mesi) in assenza di un rischio elevato di complicanze.

Per quanto riguarda l'outcome della funzione renale il beneficio risulta limitato a fronte tuttavia di una funzione renale che rimane invariata nella maggior parte dei casi (2/3) e di un peggioramento presente solo in un modesto numero di pazienti nel medio e lungo termine ( 10,1% e 15,3% rispettivamente).

Una funzione renale basale normale o solo lievemente ridotta è risultata predittiva di un outcome pressorio favorevole, dato questo che può almeno in parte essere attribuito ad una condizione di attivazione dei meccanismi renali responsabili degli aumentati valori pressori potenzialmente reversibile.

Fattori predittivi di un effetto pressorio positivo sono risultati anche l'età (più giovane), il sesso (femminile) e valori più bassi di pressione di pulsazione, condizioni che si associano ad un ridotto rischio

cardiovascolare principalmente per una minore compromissione della parete vasale.

L'outcome renale è risultato più sfavorevole nei pazienti di sesso maschile e nei pazienti con valori di pressione di pulsazione maggiori, condizioni, soprattutto quest'ultima, che suggeriscono una compromissione aterosclerotica più marcata.

L'analisi di altri possibili parametri predittivi dell'outcome come la durata dell'ipertensione, l'alterazione del profilo glicemico e lipidico (per le possibili ripercussioni negative soprattutto sulla dinamica renale) e le caratteristiche della stenosi (sede ed entità), non ha evidenziato alcuna correlazione significativa.

Lo studio condotto a medio e lungo termine ha inoltre consentito di evidenziare come il rischio di restenosi, di entità sovrapponibile per i due tipi di intervento (PTRA e PTRAS) e con incidenza simile a quella riportata da altri autori<sup>47</sup>, sia maggiore nel primo anno dopo la procedura.

I dati di questo studio pertanto dimostrano un beneficio della rivascolarizzazione prevalente sull'outcome pressorio con un effetto soltanto parziale sulla funzione renale, contribuendo a sottolineare l'importanza di un'accurata selezione dei pazienti da sottoporre

all'intervento, evitando il ricorso indiscriminato alle procedure interventistiche.

Gli studi prospettici tuttora in corso, rivolti principalmente alla valutazione della funzione renale, potranno contribuire a meglio identificare parametri predittivi per preservare/recuperare la funzione renale, concorrendo ad accrescere l'accuratezza della scelta del paziente da avviare alla rivascolarizzazione.

A questo proposito appare prioritario lo sviluppo di strumenti più efficaci per identificare reni vitali e/o a rischio di sofferenza vascolare irreversibile, così come l'identificazione di nuove strategie per ridurre l'incidenza di complicanze che possano ripercuotersi sfavorevolmente sulla funzione renale, soprattutto in termini di embolizzazione colesterolica.

Sono inoltre necessarie ulteriori ricerche finalizzate ad individuare nuovi approcci terapeutici in grado di contrastare l'attivazione infiammatoria, conseguente all'ischemia, responsabile in gran parte del danno che si instaura nel rene ipoperfuso e/o di indurre un recupero a livello microvascolare renale.

Infine rimane ancora controverso il ruolo della rivascolarizzazione nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti ipertesi con

stenosi dell'arteria renale. E' auspicabile che i risultati dello studio CORAL, tuttora in corso, siano in grado di chiarire il rapporto tra malattia renovascolare, tipo di trattamento ed outcome clinico , rendendo più accurata l'identificazione dei pazienti che beneficeranno dell'intervento di correzione della stenosi.



## 6. Bibliografia

1. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens.* 2010; **23**(11): 1159-69.
2. Piecha G, Wiecek A, Januszewicz A. Epidemiology and optimal management in patients with renal artery stenosis. *J Nephrol.* 2012; **25**(6): 872-8.
3. Foy A, Ruggiero NJ, 2nd, Filippone EJ. Revascularization in renal artery stenosis. *Cardiol Rev.* 2012; **20**(4): 189-93.
4. Thatipelli M, Misra S. Endovascular intervention for renal artery stenosis. *Abdom Imaging.* 2010; **35**(5): 612-21.
5. Bernini G, Pinto S, Arzilli F, Moretti A, Vignali C, Bartolozzi C, et al. Treatment of renovascular disease and of renovascular hypertension. *J Nephrol.* 1998; **11**(6): 311-7.
6. Harrison EG, Jr., McCormack LJ. Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc.* 1971; **46**(3): 161-7.
7. Shetty R, Amin MS, Jovin IS. Atherosclerotic renal artery stenosis: current therapy and future developments. *Am Heart J.* 2009; **158**(2): 154-62.
8. Carmelita M, Stefania R, Luca Z, Giovanni T, Marilena DS, Sergio M, et al. Prevalence of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Intern Emerg Med.* 2013; **8**(5): 401-8.
9. Webster J, Petrie JC, Jeffers TA, Lovell HG. Accelerated hypertension--patterns of mortality and clinical factors affecting outcome in treated patients. *Q J Med.* 1993; **86**(8): 485-93.
10. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med.* 1979; **301**(23): 1273-6.
11. Bokhari SW, Faxon DP. Current advances in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis. *Rev Cardiovasc Med.* 2004; **5**(4): 204-15.
12. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001; **344**(6): 410-7.
13. Zhang HL, Sos TA, Winchester PA, Gao J, Prince MR. Renal artery stenosis: imaging options, pitfalls, and concerns. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009; **52**(3): 209-19.

14. Kielstein JT, Schiffer M. [Nephrogenic systemic fibrosis: a rare disease with grave consequences]. *Internist (Berl)*. 2010; **51**(1): 39-44.
15. Rees O, Agarwal SK. Nephrogenic systemic fibrosis: UK survey of the use of gadolinium-based contrast media. *Clin Radiol*. 2010; **65**(8): 636-41.
16. Matsusaka T, Hymes J, Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol*. 1996; **7**(10): 2025-43.
17. Gupta D, Chaudhary K, Nistala R. Stenting renal artery stenosis: what is the fuss all about? *Rev Recent Clin Trials*. 2010; **5**(1): 28-34.
18. Salvetti A, Arzilli F, Sassano P, Poli L, Pesola A. Clinical significance of plasma renin activity in human renovascular hypertension. *Clin Sci Mol Med Suppl*. 1976; **3**: 239s-42s.
19. Otsuka Y, Abe K, Saito T, Irokawa N, Aoyagi H. Plasma renin activity in patients with renovascular hypertension. *Tohoku J Exp Med*. 1975; **116**(2): 149-60.
20. Salvetti A, Arzilli F, Sassano P, Poli L, Pedrinelli R. Plasma renin activity in renal veins of renovascular patients. *Contrib Nephrol*. 1978; **11**: 150-4.
21. Vaughan ED, Jr., Buhler FR, Laragh JH, Sealey JE, Baer L, Bard RH. Renovascular hypertension: renin measurements to indicate hypersecretion and contralateral suppression, estimate renal plasma flow, and score for surgical curability. *Am J Med*. 1973; **55**(3): 402-14.
22. Prigent A. The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues. *Eur J Nucl Med*. 1993; **20**(7): 625-44.
23. Johansson M, Jensen G, Aurell M, Friberg P, Herlitz H, Klingenstierna H, et al. Evaluation of duplex ultrasound and captopril renography for detection of renovascular hypertension. *Kidney Int*. 2000; **58**(2): 774-82.
24. Svetkey LP, Himmelstein SI, Dunnick NR, Wilkinson RH, Jr., Bollinger RR, McCann RL, et al. Prospective analysis of strategies for diagnosing renovascular hypertension. *Hypertension*. 1989; **14**(3): 247-57.
25. Setaro JF, Chen CC, Hoffer PB, Black HR. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis and the prediction of improvement with revascularization. The Yale Vascular Center experience. *Am J Hypertens*. 1991; **4**(12 Pt 2): 698S-705S.
26. Fommei E, Ghione S, Hilson AJ, Mezzasalma L, Oei HY, Piepsz A, et al. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicentre study. European Multicentre Study Group. *Eur J Nucl Med*. 1993; **20**(7): 617-23.

27. Blaufox MD, Dubovsky EV, Hilson AJ, Taylor A, Jr., de Zeeuw R. Report of the Working Party Group on Determining the Radionuclide of Choice. *Am J Hypertens*. 1991; **4**(12 Pt 2): 747S-8S.
28. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001; **135**(2): 73-87.
29. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; **32**(22): 2851-906.
30. Johansson M, Elam M, Rundqvist B, Eisenhofer G, Herlitz H, Lambert G, et al. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation*. 1999; **99**(19): 2537-42.
31. Cianci R, Martina P, Borghesi F, di Donato D, Polidori L, Lai S, et al. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis: antihypertensive drugs and renal outcome. *Angiology*. 2011; **62**(1): 92-9.
32. Duranay M, Kanbay M, Akay H, Unverdi S, Surer H, Altay M, et al. Nebivolol improves renal function in patients who underwent angioplasty due to renal artery stenosis: a pilot study. *Nephron Clin Pract*. 2010; **114**(3): c213-7.
33. Colyer WR, Jr., Cooper CJ. Management of renal artery stenosis: 2010. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011; **13**(2): 103-13.
34. Hiramoto J, Hansen KJ, Pan XM, Edwards MS, Sawhney R, Rapp JH. Atheroemboli during renal artery angioplasty: an ex vivo study. *J Vasc Surg*. 2005; **41**(6): 1026-30.
35. Cheung CM, Patel A, Shaheen N, Cain S, Eddington H, Hegarty J, et al. The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract*. 2007; **107**(2): c35-42.
36. Chabova V, Schirger A, Stanson AW, McKusick MA, Textor SC. Outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis managed without revascularization. *Mayo Clin Proc*. 2000; **75**(5): 437-44.
37. Textor SC. Renovascular hypertension: is there still a role for stent revascularization? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; **22**(5): 525-30.

38. Gloviczki ML, Keddis MT, Garovic VD, Friedman H, Herrmann S, McKusick MA, et al. TGF expression and macrophage accumulation in atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; **8**(4): 546-53.
39. Kotliar C, Juncos L, Inserra F, de Cavanagh EM, Chuluyan E, Aquino JB, et al. Local and systemic cellular immunity in early renal artery atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; **7**(2): 224-30.
40. Zhu XY, Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Bentley MD, Ritman EL, Lerman A, et al. Cortical microvascular remodeling in the stenotic kidney: role of increased oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; **24**(10): 1854-9.
41. Chade AR, Zhu X, Lavi R, Krier JD, Pislaru S, Simari RD, et al. Endothelial progenitor cells restore renal function in chronic experimental renovascular disease. *Circulation*. 2009; **119**(4): 547-57.
42. Chade AR, Zhu XY, Krier JD, Jordan KL, Textor SC, Grande JP, et al. Endothelial progenitor cells homing and renal repair in experimental renovascular disease. *Stem Cells*. 2010; **28**(6): 1039-47.
43. Grüntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, Lütolf U, Meier B, W. S. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis. *Lancet*. 1978; **1**(8068): 801-2.
44. Murphy TP, Soares G, Kim M. Increase in utilization of percutaneous renal artery interventions by medicare beneficiaries, 1996-2000. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; **183**(3): 561-8.
45. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE, Jonsson K, Hulthen L, Manhem P. Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J Vasc Surg*. 1993; **18**(5): 841-50; discussion 50-2.
46. Tuttle KR, Chouinard RF, Webber JT, Dahlstrom LR, Short RA, Henneberry KJ, et al. Treatment of atherosclerotic ostial renal artery stenosis with the intravascular stent. *Am J Kidney Dis*. 1998; **32**(4): 611-22.
47. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, van Jaarsveld BC, van Dijk LC, Deinum J, et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology*. 2000; **216**(1): 78-85.

48. Hoffman O, Carreres T, Sapoval MR, Auguste MC, Beyssen BM, Raynaud AC, et al. Ostial renal artery stenosis angioplasty: immediate and mid-term angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol*. 1998; **9**(1 Pt 1): 65-73.
49. Tegtmeier CJ. Percutaneous renal revascularization. *Mayo Clin Proc*. 1995; **70**(11): 1127-9.
50. Textor SC. Renovascular hypertension in 2007: where are we now? *Curr Cardiol Rep*. 2007; **9**(6): 453-61.
51. Belli AM. New approaches to the diagnosis and management of renal artery stenosis. *J Hum Hypertens*. 1994; **8**(8): 593-4.
52. Boateng FK, Greco BA. Renal artery stenosis: prevalence of, risk factors for, and management of in-stent stenosis. *Am J Kidney Dis*. 2013; **61**(1): 147-60.
53. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; **150**(12): 840-8, W150-1.
54. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009; **361**(20): 1953-62.
55. Valluri A, Severn A, Chakraverty S. Do patients undergoing renal revascularization outside of the ASTRAL trial show any benefit? Results of a single-centre observational study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; **27**(2): 734-8.
56. Hagspiel KD, Stone JR, Leung DA. Renal angioplasty and stent placement with distal protection: preliminary experience with the FilterWire EX. *J Vasc Interv Radiol*. 2005; **16**(1): 125-31.
57. Henry M, Klonaris C, Henry I, Tzetanov K, Le Borgne E, Foliguet B, et al. Protected renal stenting with the PercuSurge GuardWire device: a pilot study. *J Endovasc Ther*. 2001; **8**(3): 227-37.
58. Henry M, Henry I, Polydorou A, Hugel M. Endovascular treatment of a renal artery stenosis: techniques, indications, results. Role of embolic protection devices (part 3). *Angiol Sosud Khir*. 2007; **13**(3): 39-50.
59. Thatipelli MR, Misra S, Sanikommu SR, Schainfeld RM, Sharma SK, Soukas PA. Embolic protection device use in renal artery stent placement. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; **20**(5): 580-6.

60. Holden A, Hill A. Renal angioplasty and stenting with distal protection of the main renal artery in ischemic nephropathy: early experience. *J Vasc Surg.* 2003; **38**(5): 962-8.
61. Holden A, Hill A, Jaff MR, Pilmore H. Renal artery stent revascularization with embolic protection in patients with ischemic nephropathy. *Kidney Int.* 2006; **70**(5): 948-55.
62. Thatipelli MR, Huettl EA, McKusick MA, Misra S. Angioplasty for renal artery fibromuscular dysplasia in older hypertensive patients. *Angiology.* 2009; **60**(6): 714-8.
63. Cooper CJ, Haller ST, Colyer W, Steffes M, Burket MW, Thomas WJ, et al. Embolic protection and platelet inhibition during renal artery stenting. *Circulation.* 2008; **117**(21): 2752-60.
64. Kanjwal K, Cooper CJ, Virmani R, Haller S, Shapiro JI, Burket MW, et al. Predictors of embolization during protected renal artery angioplasty and stenting: Role of antiplatelet therapy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; **76**(1): 16-23.
65. Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, et al. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000; **36**(6): 1089-109.
66. Ivanovic V, McKusick MA, Johnson CM, 3rd, Sabater EA, Andrews JC, Breen JF, et al. Renal artery stent placement: complications at a single tertiary care center. *J Vasc Interv Radiol.* 2003; **14**(2 Pt 1): 217-25.
67. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006; **354**(26): 2773-82.
68. Sivamurthy N, Surowiec SM, Culakova E, Rhodes JM, Lee D, Sternbach Y, et al. Divergent outcomes after percutaneous therapy for symptomatic renal artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2004; **39**(3): 565-74.
69. Ramos F, Kotliar C, Alvarez D, Baglivo H, Rafaele P, Londero H, et al. Renal function and outcome of PTRAs and stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int.* 2003; **63**(1): 276-82.
70. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Santos R, Phillips HR, Stack RS, Crowley JJ. Primary renal artery stenting: characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am Heart J.* 2001; **142**(2): 314-23.

71. Baumgartner I, von Aesch K, Do DD, Triller J, Birrer M, Mahler F. Stent placement in ostial and nonostial atherosclerotic renal arterial stenoses: a prospective follow-up study. *Radiology*. 2000; **216**(2): 498-505.
72. Vignali C, Bargellini I, Lazzereschi M, Cioni R, Petruzzi P, Caramella D, et al. Predictive factors of in-stent restenosis in renal artery stenting: a retrospective analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005; **28**(3): 296-302.
73. Textor SC, Misra S, Oderich GS. Percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: the past, present, and future. *Kidney Int*. 2013; **83**(1): 28-40.
74. Davies MG, Saad WE, Bismuth J, Naoum JJ, Peden EK, Lumsden AB. Impact of metabolic syndrome on the outcomes of percutaneous renal angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2010; **51**(4): 926-32.
75. Zahringer M, Sapoval M, Pattynama PM, Rabbia C, Vignali C, Maleux G, et al. Sirolimus-eluting versus bare-metal low-profile stent for renal artery treatment (GREAT Trial): angiographic follow-up after 6 months and clinical outcome up to 2 years. *J Endovasc Ther*. 2007; **14**(4): 460-8.
76. Touchard AG, Schwartz RS. Preclinical restenosis models: challenges and successes. *Toxicol Pathol*. 2006; **34**(1): 11-8.
77. Leclercq F, Grolleau R. [Mechanisms of restenosis after coronary angioplasty]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996; **89**(3): 359-65.
78. Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, et al. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation*. 1997; **95**(2): 363-70.
79. Ramsay LE, Waller PC. Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: an overview of published series. *BMJ*. 1990; **300**(6724): 569-72.
80. Rastan A, Krankenberg H, Muller-Hulsbeck S, Sixt S, Tubler T, Muller C, et al. Improved renal function and blood pressure control following renal artery angioplasty: the renal artery angioplasty in patients with renal insufficiency and hypertension using a dedicated renal stent device study (PRECISION). *EuroIntervention*. 2008; **4**(2): 208-13.
81. Wolak T, Belkin A, Ginsburg V, Greenberg G, Mayzler O, Bolotin A, et al. Does percutaneous transluminal renal artery angioplasty improve blood pressure control

and renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis? *Isr Med Assoc J*. 2011; **13**(10): 619-24.

82. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, Popma J, Gao X, Zaugg M, et al. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012; **80**(3): 343-50.

83. Krug KB, Rehder O, Bovenschulte H, Schwabe H, Burst V, Engelmann U, et al. [Effects of endovascular therapy for renal artery stenosis on blood pressure and renal function: retrospective analysis of an unselected patient collective from 1994 to 2007]. *Urologe A*. 2012; **51**(11): 1562-71.

84. Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3): CD002944.

85. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension*. 1998; **31**(3): 823-9.

86. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. J Hum Hypertens*. 1998; **12**(5): 329-35.

87. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. N Engl J Med*. 2000; **342**(14): 1007-14.

88. Weinberg MD, Olin JW. Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis: one poorly designed trial after another. *Cleve Clin J Med*. 2010; **77**(3): 164-71.

89. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, Baxter GM, Connell JM, Dominiczak AF, et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet*. 1997; **349**(9059): 1133-6.

90. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2006; **145**(12): 901-12.



91. Zeller T, Frank U, Muller C, Burgelin K, Sinn L, Bestehorn HP, et al. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation*. 2003; **108**(18): 2244-9.
92. Mannarino A, Spatolatore G, Caselli GM, Toti G, Becherelli P. Different outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis managed with stenting: results from a cohort study. *Ren Fail*. 2012; **34**(2): 142-8.
93. Chang JH, Kim BS, Oh HJ, Yoo TH, Kang SW, Lee HY, et al. Effect of baseline glomerular filtration rate on renal function following stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. *Scand J Urol Nephrol*. 2010; **44**(3): 169-74.
94. Dichtel LE, Gurevich D, Rifkin B, Varma P, Concato J, Peixoto AJ. Renal artery revascularization in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: conservative management versus renal artery stenting. *Clin Nephrol*. 2010; **74**(2): 113-22.
95. Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE, de Souza R, Scarpioni R, Bhatt DL, et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011; **161**(3): 622-30 e1.
96. Scarpioni R, Michieletti E, Cristinelli L, Ugolotti U, Scolari F, Venturelli C, et al. Atherosclerotic renovascular disease: medical therapy versus medical therapy plus renal artery stenting in preventing renal failure progression: the rationale and study design of a prospective, multicenter and randomized trial (NITER). *J Nephrol*. 2005; **18**(4): 423-8.
97. Tobe SW, Atri M, Perkins N, Pugash R, Bell CM. Renal atherosclerotic revascularization evaluation (RAVE study): study protocol of a randomized trial [NCT00127738]. *BMC Nephrol*. 2007; **8**: 4.
98. Schwarzwald U, Hauk M, Zeller T. RADAR - A randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials*. 2009; **10**: 60.
99. Rossi GP, Seccia TM, Miotto D, Zucchetta P, Cecchin D, Calo L, et al. The Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (METRAS) study: rationale and study design. *J Hum Hypertens*. 2012; **26**(8): 507-16.

100. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, Steffes M, Cohen DJ, Jaff M, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J*. 2006; **152**(1): 59-66.
101. Tegtmeier CJ, Kofler TJ, Ayers CA. Renal angioplasty: current status. *AJR Am J Roentgenol*. 1984; **142**(1): 17-21.
102. Rees CR, Palmaz JC, Becker GJ, Ehrman KO, Richter GM, Noeldge G, et al. Palmaz stent in atherosclerotic stenoses involving the ostia of the renal arteries: preliminary report of a multicenter study. *Radiology*. 1991; **181**(2): 507-14.
103. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, Cooper C, Jones D, Murphy T, et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. American Heart Association. *Circulation*. 2002; **106**(12): 1572-85.

## **Ringraziamenti**

Desidero innanzitutto ringraziare la Prof.ssa Stefania Pinto perchè mi ha accompagnata con dedizione e cordialità nella stesura di questo lavoro, insegnandomi a gestire i momenti d'incertezza.

Ringrazio il Dott. Lorenzo Ghiadoni per il ruolo avuto nell'elaborazione statistica dei dati di questo elaborato.

Rivolgo un grazie al Dott. Liugi Venturini e alla Dott.ssa Caterina Romanini per i loro immancabili consigli.