



SIN

SOCIETA' ITALIANA DI NEFROLOGIA

SIN 2005

AGGIORNAMENTI DI
ECOGRAFIA E COLORDOPPLER
IN NEFROLOGIA

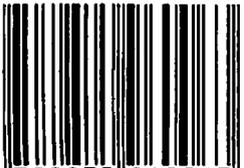
Nefropatia ischemica ed uremia terminale

Mario Meola

Atti del 6° Corso di
ecografia e colorDoppler in Nefrologia

LERICI 23 - 25 maggio 2005

ISBN 88-7596-006-2



9 788875 960063

EUREKA
Brain-made Projects

APPLICAZIONE DEI MEZZI DI CONTRASTO NEL RENE NATIVO E NEL TRAPIANTO RENALE

Mario Meola

Ricercatore Confermato Scuola Superiore S. Anna.
U.O. Nefrologia Universitaria. Università di Pisa

1. INTRODUZIONE

L'imaging in seconda armonica con uso di mezzi di contrasto poggia su principi fisici relativamente semplici. Microbolle d'aria o di gas perfluorato, di dimensioni critiche (circa 3-10 μ), stabilizzate in micelle lipidiche, vengono introdotte in bolo nel circolo venoso ed insonate con frequenze US ben definite (2.5-3.5 MHz) (1,3). Il comportamento delle microbolle è diverso in relazione alla intensità dell'energia acustica con cui sono insonate. Quando l'energia pressoria che investe le microbolle è inferiore a 100 KPa le microbolle si comportano in modo lineare come semplici riflettori degli US. In altri termini generano un rinforzo di segnale riflettendo esclusivamente la frequenza fondamentale e non liberano segnale armonico. A mano a mano che l'intensità acustica aumenta da 100 KPa a 1MPa (0.2-1 Indice Meccanico, MI), il comportamento non è più lineare. Le microbolle entrano in risonanza, si contraggono e si espandono sino a duplicare il loro diametro iniziale. La fase di compressione delle microbolle in risonanza è sempre più rapida e veloce rispetto alla fase di decompressione (4,5). Questo comporta una distorsione del segnale periodico e determina nella fase di rilassamento la liberazione di un segnale di frequenza fondamentale e di seconda armonica. Questo comportamento è conosciuto come *scattering* o riflessione non lineare. Quando le microbolle vengono sottoposte ad intensità di pressione acustica >1MPa, esplodono emettendo un segnale acustico di alta intensità ricco di frequenze armoniche. Questo comportamento è conosciuto come Emissione Acustica Stimolata (SAE) (5,6).

L'uso di algoritmi contrasto specifici consente di isolare nel segnale eco di ritorno la frequenza fondamentale dalla seconda armonica che ha una frequenza pari al doppio della prima. Il "filtraggio" della frequenza fondamentale può essere ottenuto con vari metodi brevettati dalle aziende produttrici d'apparecchiature eco-Doppler. Il metodo più conosciuto e per primo introdotto in commercio è la "Pulse Inversion" (3). L'acquisizione del segnale in seconda armonica (*Tissue Harmonic Imaging* = THI) in *Pulse Inversion* prevede l'invio di due impulsi gemelli in controfase (5). In questo modo il segnale riflesso che corrisponde alla frequenza fondamentale viene ad annullarsi nella sommazione, mentre il segnale in seconda armonica che deriva dalla distorsione del fenomeno oscillatorio, produce un segnale in fase che si somma e diviene più facilmente rappresentabile in funzione del *Dynamic Range* dell'apparecchiatura (5).

L'efficacia dell'imaging armonico dipende dalle caratteristiche delle microbolle (*bubble behavior*) e dalle proprietà del trasduttore. Le sonde ad ampia banda dovrebbero essere in grado di raccogliere senza sovrapposizione il segnale in frequenza fondamentale e la frequenza multipla (f_0 e $2f_0$) (6). In realtà la gran parte dei trasduttori non risponde al comportamento atteso di separare le due bande. Il risultato reale è spesso la sovrapposizione del segnale fondamentale ed armonico e questo determina una scarsa sensibilità della THI (5). A differenza dei contrasti iodati e paramagnetici utilizzati in TC ed in MR e che attraversano il filtro capillare, gli ecoamplificatori non diffondono nell'interstizio. Pertanto, il rinforzo da mezzo di contrasto ecografico è esclusivamente un segnale endovascolare.

2. UTILITÀ DELL'ECOCONTRASTO NEL TRAPIANTO RENALE

I presupposti teorici e fisiologici per l'uso degli ecoamplificatori nello studio del trapianto renale sono ottimi, sebbene le variazioni dell'emodinamica intrarenale legate all'uso dei farmaci immunosoppressori (in particolare la ciclosporina) ed antiipertensivi, il rigetto e le patologie parenchimali pongano numerose limitazioni. Come il rene nativo, il trapianto è un organo riccamente vascolarizzato. Nell'adulto a riposo, per le sue funzioni emuntorie, riceve una portata ematica di circa 400-500 ml/min, vale a dire circa il 10% della portata cardiaca. Oltretutto è alloggiato in fossa iliaca in sede extraperitoneale, è superficiale ed è ben studiabile anche con sonde ad alta risoluzione.

In letteratura, non esistono studi mirati sull'uso degli ecoamplificatori nella valutazione delle complicanze nel trapianto. La mancanza di dati ci ha portato a considerare singolarmente tutte le complicanze precoci e tardive ed ipotizzare in base al meccanismo d'azione del mezzo di contrasto l'utilità o meno del suo uso routinario. Di volta in volta saranno considerate le indicazioni cliniche dei mezzi di contrasto con bassa resistenza alla pressione ultrasonora (come ad es. il Levovist[®], già disponibile in commercio da diversi anni) e dei mezzi di contrasto con media resistenza alla pressione ultrasonora (come il Sonovue[®]), introdotti in commercio più di recente (5, 6).

3. IMAGING CON CONTRASTO NEL TRAPIANTO RENALE NORMALE

Per comprendere la topografia e la cinetica del rinforzo che si osserva nel rene dopo iniezione di mezzo di contrasto bisogna considerare la complessità dell'anatomia del circolo renale. Il circolo arterioso renale è ricco e complesso. Comprende l'arteria renale principale, eventuali arterie accessorie polari (presenti nel 20-30% dei pazienti), i rami segmentari ed interlobari, le arterie arciformi e le arterie interlobulari. Queste ultime danno origine a due tipi di rami arteriosi: quelli che irrorano i glomeruli della regione corticale media ed esterna e si prolungano con dei vasi efferenti verso la corteccia sottocapsulare ed i tubuli prossimali; quelli che irrorano i glomeruli iuxtamidollari, più profondi, ed i cui vasi efferenti si prolungano verso la midollare esterna ed interna. Il circolo capillare post-glomerulare è di tipo portale in quanto irrori i tubuli distali prima di dare origine alle vene. Il ritorno venoso si realizza tramite le vene satelliti: le vene stellate, arciformi, interlobari, segmentarie ed il ramo principale.

La vascolarizzazione intrarenale risente di numerosi fattori di regolazione che agiscono direttamente sulle resistenze arteriolari determinando vasocostrizione o vasodilatazione: 1) meccanismi nervosi (simpatico), 2) ormonali (sistema renina angiotensina, trombossano, prostaglandine, endotelina, NO, ADH, dopamina, chinine, adenosina), 3) meccanici (shear-stress), 4) farmaci (furosemide, inibitori dell'enzima di conversione, immunosoppressori). Il rene trapiantato mantiene integri tutti questi meccanismi tranne la regolazione simpatica.

3.1 Imaging morfologico perfusionale

Il rinforzo del segnale ecografico color-powerDoppler osservato nei vasi dopo iniezione ev di mezzo di contrasto a bassa resistenza meccanica (Levovist[®]) può raggiungere i 25-30 dB (1-5). Questo limite è variabile in funzione delle caratteristiche del fascio ultrasonoro, della profondità di campo e della concentrazione del prodotto. Il rinforzo da riflessione lineare ha permesso un evidente miglioramento della visualizzazione dei vasi venosi ed arteriosi della corticale renale con segnale Doppler debole a causa dei regimi di bassa velocità di scorrimento o del calibro esile.

Le apparecchiature digitali in questo momento in commercio hanno un ampio *Range Dinamico* ed un'elevata sensibilità Doppler. Questo consente di valutare le arterie renali di maggior calibro nel loro intero decorso e spesso fornisce immagini spettacolari sul "blushing parenchimale" e sulle arteriole corticali. L'effetto fisico di rinforzo del segnale Doppler legato alla riflessione lineare delle microbolle è stato così completamente annullato dagli sviluppi tecnologici delle apparecchiature color-Doppler e ne ha causato l'uscita quasi completa dal commercio.

I mezzi di contrasto di ultima generazione (ad es. Sonovue[®], Definity[®]) mostrano una maggiore resistenza alla rottura ed una migliore risposta armonica. Usando algoritmi dedicati nell'acquisizione del segnale, è possibile valutare in tempo reale la perfusione microvascolare sino a livello capillare con minima rottura delle microbolle (Fig. 1 a, b). L'imaging morfologico perfusionale si è rivelato particolarmente utile nella valutazione di patologie vascolari che determinano la comparsa nel rene di aree con differenti caratteristiche di perfusione.

Nel trapianto renale con funzione normale, dopo infusione in bolo ev di mezzo di contrasto, la perfusione della corteccia renale si evidenzia in THI dopo circa 16-19 secondi. Il contrasto perfonde in modo progressivo, con effetto tipo "tutto o nulla" dapprima la corticale e, dopo circa 30-40 secondi dall'infusione, la regione midollare. L'immagine del rene acquisita così in THI deriva quasi esclusivamente dalla perfusione renale (7). Le informazioni morfofunzionali che si ottengono con l'imaging perfusionale non differiscono sostanzialmente dall'immagine B-Mode con color-Doppler. Pertanto, al di là della spettacolarità, la fase perfusionale fornisce scarse informazioni su patologie parenchimali come la tossicità da ciclosporina ed il rigetto acuto o cronico. L'unico parametro che nel tempo e con un controllo seriato nel singolo paziente potrebbe fornire dati utili per differenziare le due condizioni cliniche (variazioni del tempo necessario per raggiungere la completa perfusione e variazioni dell'intensità del segnale) deve essere determinato con la ricostruzione delle curve intensità/tempo.

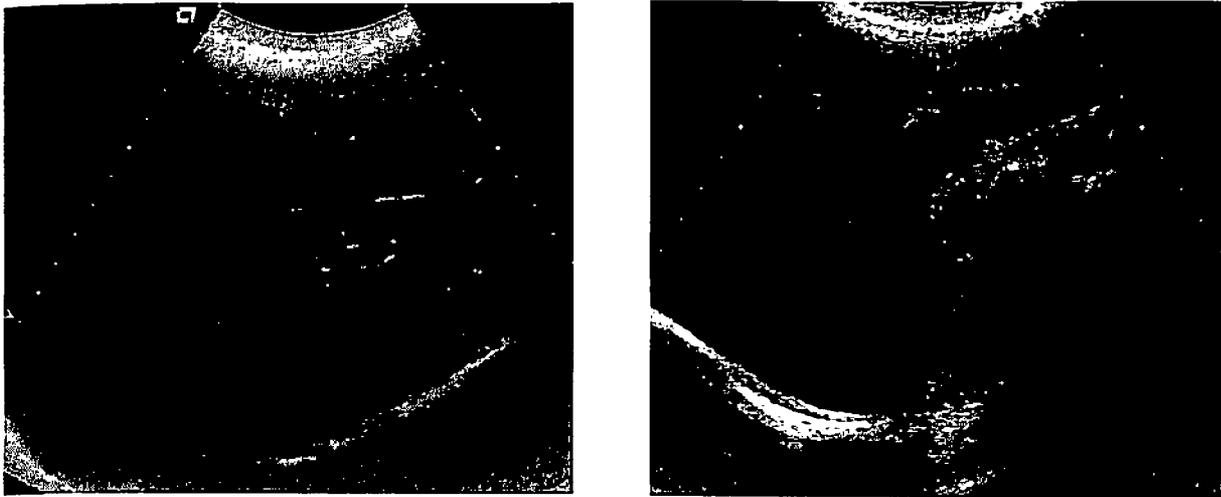


Figura 1 a, b. Frames acquisiti in sequenza al 15° e 21° secondo dopo infusione in bolo di Sonovue® su rene nativo normale. Come nel rene nativo, nel trapianto renale con funzione normale dopo infusione in bolo di mezzo di contrasto, la perfusione della corteccia renale si evidenzia in THI dopo circa 16-19 secondi. Il contrasto perfonde in modo progressivo, con effetto tipo "tutto o nulla" dapprima la corticale e dopo circa 30-40 secondi la regione midollare. L'immagine del rene acquisita in THI deriva quasi esclusivamente dalla perfusione renale

L'imaging perfusionale può acquisire una valenza quantitativa se si usa una tecnica di acquisizione che porta a valutare la fase di "input/output" del mezzo di contrasto. In questo caso si valuta l'intensità del segnale nella fase di perfusione, quindi si determina la rottura delle microbolle con un impulso di US ad alta energia ed infine si rivaluta nuovamente il "refilling" (Fig. 2. a, b, c, d, e, f). Considerati i tempi normali di perfusione, è chiaro che le uniche pato-

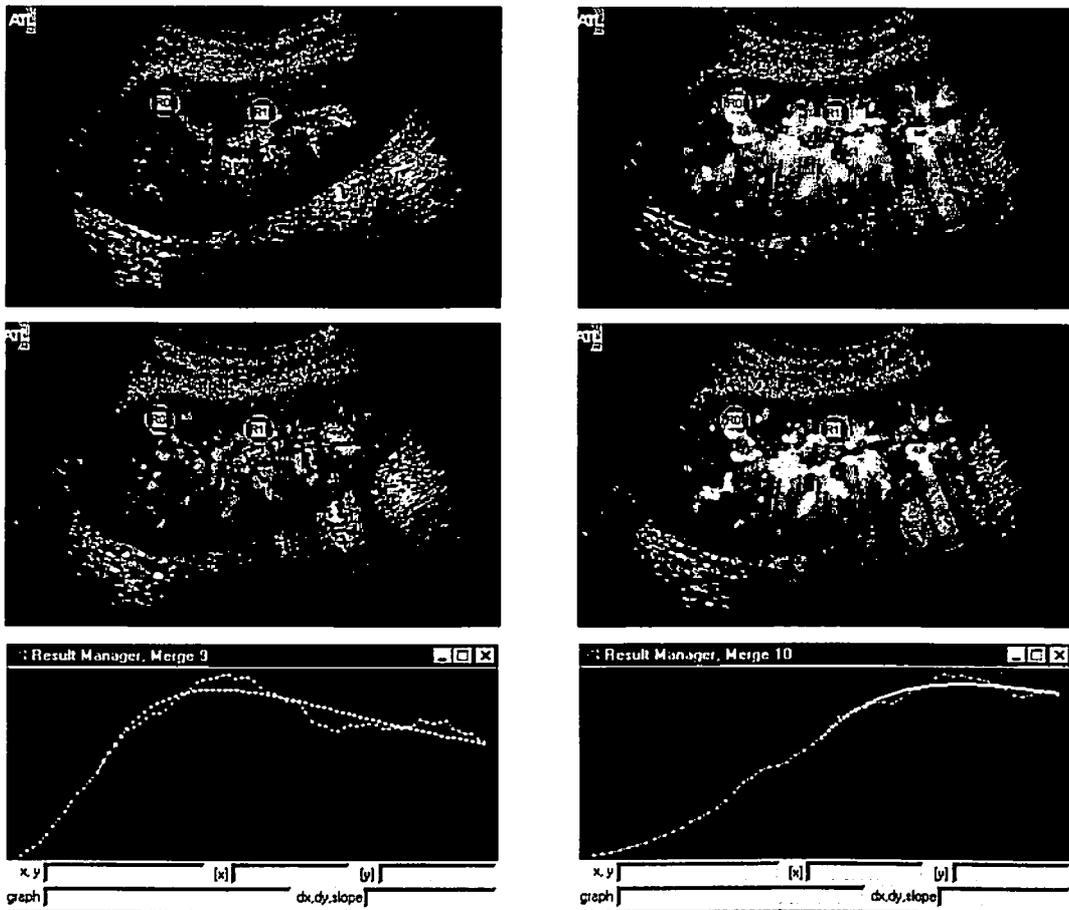


Figura 2. a,b,c,d,e,f, L'imaging perfusionale può acquisire una valenza quantitativa se si usa una tecnica di acquisizione che porta a valutare la fase di "input/output" del mezzo di contrasto. In questo caso si valuta l'intensità del segnale nella fase di perfusione, quindi si determina la rottura delle microbolle con un impulso di US ad alta energia ed infine si rivaluta nuovamente il "refilling".

logie parenchimali che possono essere facilmente diagnosticate con l'imaging morfologico perfusionale sono le patologie ischemiche secondarie a traumi, embolia, infarto renale, IRA.

Le complicanze post-trapianto che comportano la mancata perfusione parenchimale sono la trombosi dell'arteria o della vena renale e l'infarto da steno-ostruzione di rami segmentali o di rami renali accessori. Tutte queste sono situazioni abbastanza rare ed infrequenti che limiterebbero l'uso del contrasto ad un'area di nicchia. Oltretutto la trombosi dell'arteria e della vena renale danno luogo a quadri ecografici e color-Doppler ben definiti che rendono spesso inutile la somministrazione di contrasto. Solo l'ischemia segmentaria secondaria ad ostruzione di un ramo accessorio o da embolia possono trovare un'indicazione diretta all'uso dell'imaging con contrasto. Un riscontro bibliografico sull'argomento dimostra come queste forme di danno renale nel trapianto siano estremamente rare. La prima conclusione pertanto è che l'imaging perfusionale, sebbene spettacolare, fornisce ben poche informazioni aggiuntive ai dati morfofunzionali che sono ottenibili con il color-power-Doppler.

3.2 Analisi tempo-intensità

L'analisi tempo/intensità riporta su un grafico l'andamento medio dell'intensità del segnale (o l'andamento medio della deviazione standard) misurato sul vettore delle immagini B-Mode più Color-Power-Doppler contenute in una sequenza cine registrata nella memoria dell'ecografo (Fig. 3). In ascissa è indicato il valore del tempo in secondi,

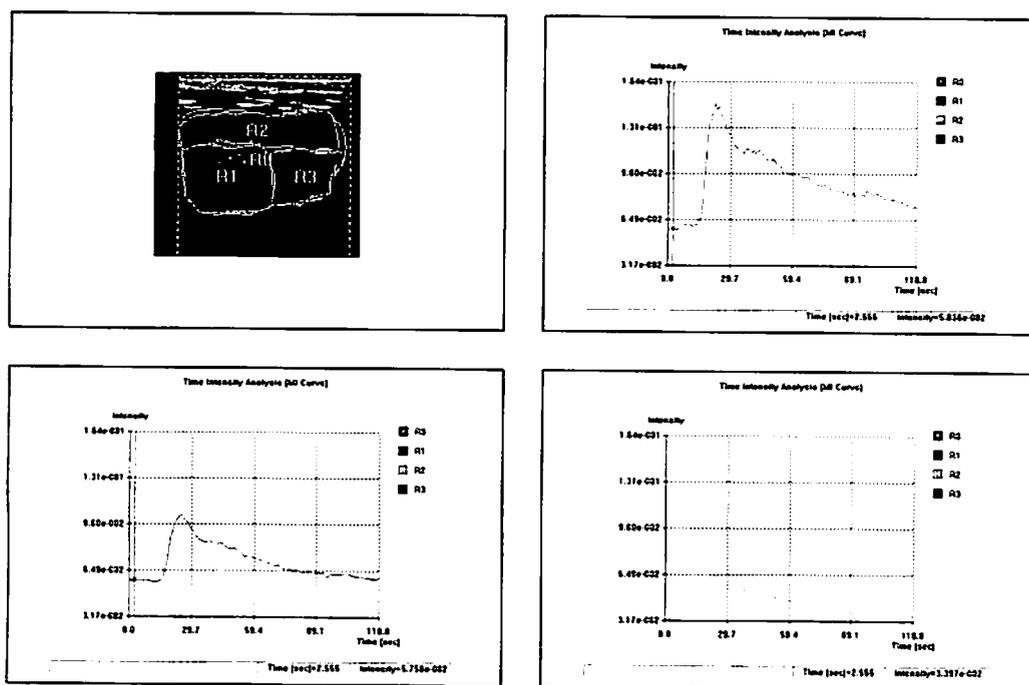


Figura 3. L'analisi tempo/intensità riporta su un grafico l'andamento medio dell'intensità del segnale (o l'andamento medio della deviazione standard) misurato sul vettore delle immagini B-Mode. Nella NTA post-trapianto la perfusione della corteccia e della midollare risulta fortemente compromessa. Non cambia sostanzialmente il tempo necessario per l'arrivo del mezzo di contrasto, ma si riduce significativamente, rispetto al trapianto normale, l'intensità media nei vari settori del rene (corticale e midollare).

mentre in ordinata è indicato il valore medio dell'intensità (o della deviazione standard delle intensità) in un determinato momento o *frame*, normalizzato fra 0 ed 1. L'analisi tempo/intensità consiste in due procedimenti separati: il primo volto all'acquisizione dei *frames* temporali ed il secondo all'elaborazione dei dati ed alla visualizzazione della curva da loro ottenuta. Lo scopo è quello di valutare le curve di durata/intensità del segnale nell'ambito degli organi in esame dopo l'iniezione in bolo del mezzo di contrasto e di confrontare la curva ottenuta con quella estrapolata durante la stessa procedura applicata su un trapianto normale.

Le curve tempo/intensità sono in realtà un'elaborazione in post-processing dell'immagine acquisita durante la fase di perfusione del rene. Per ottenere una buona curva d'analisi bisogna che l'acquisizione avvenga per un periodo

sufficientemente prolungato in un'area parenchimale più o meno estesa, cercando di evitare con massima cura, in fase di acquisizione, i movimenti spontanei della sonda o dell'organo da esplorare. In post-processing sulla sequenza cine sono disegnate 1, 2 o più aree d'interesse (ROI = *Region Of Interest*) in modo non dissimile dalla tecnica usata in angioscintigrafia per definire le curve di attività/tempo. Il punto critico dell'esame è la definizione delle ROI, in modo non dissimile da quello che accade nell'angioscintigrafia. Teoricamente per ottenere una buona riproducibilità le ROI disegnate sull'organo al primo esame, dovrebbero essere riprodotte fedelmente negli esami successivi, con la stessa forma e la stessa dimensione.

Le variazioni di intensità del segnale ecografico corrispondono alle variazioni di concentrazione delle microbolle in corrispondenza del parenchima in esame o di una lesione specifica sebbene l'attenuazione ed altri fattori di minore importanza impediscano la valutazione della concentrazione assoluta. La conoscenza della concentrazione relativa è sufficientemente attendibile per fornire una stima quantitativa di parametri quali il volume vascolare di un tessuto, la velocità di flusso, l'indice di perfusione. Mediante software dedicati sarà possibile in un prossimo futuro ottenere mappe parametriche distinte per ognuno di questi valori in modo non dissimile dalla medicina nucleare. La possibilità di ottenere dati morfologici comparabili con CT e MR senza utilizzare radiazioni ionizzanti né mezzi di contrasto nefrotossici, la possibilità di ripetere l'esame nel tempo e di ottenere dati funzionali comparabili con la medicina nucleare rappresentano sicuramente una *chance* da non sottovalutare in un settore come la trapiantologia del rene e del rene-pancreas ove le variazioni della perfusione parenchimale rappresentano spesso un segno premonitore di un danno d'organo ischemico o tossico. Non esistono ad oggi in letteratura studi longitudinali mirati a valutare nel tempo e nel trapianto renale le modificazioni della curva tempo/intensità in relazione alle complicanze parenchimali di maggior frequenza, vale a dire il rigetto acuto, il rigetto cronico, la nefropatia cronica del trapianto, le infezioni, la tossicità da ciclosporina. La mancanza di dati e di studi longitudinali, ma specialmente l'indisponibilità di strumenti idonei e di sufficienti competenze nelle U.O. di Nefrologia, ha fortemente limitato le applicazioni dell'ecografia con contrasto ed ha sempre più marginalizzato nelle radiologie l'uso del contrasto verso le patologie ischemiche di nicchia. In realtà, comparando le curve di tempo/intensità con le curve di attività/tempo dell'angioscintigrafia è evidente che l'uso seriale nel follow-up potrebbe fornire notizie aggiuntive che potrebbero rivelarsi utili per discriminare i quadri patologici parenchimali e forse ridurre il ricorso alla biopsia renale che al momento resta l'unico metodo in grado di discriminare con assoluta certezza i quadri patologici del rene trapiantato.

4. COMPLICANZE CHIRURGICHE DEL TRAPIANTO RENALE

Le complicanze chirurgiche postoperatorie precoci o tardive, dovute ad errori tecnici o circostanze legate all'atto operatorio, sono relativamente frequenti. Le raccolte liquide perirenali (ematoma, sieroma o linfocele, urinoma, ascesso) si osservano nel 11% dei casi e sono facilmente documentabili con l'ecografia B-Mode. La natura della raccolta viene stabilita mediante un'agoaspirazione ecoguidata. La deiscenza della ferita chirurgica e le infezioni sono strettamente dipendenti dalla tecnica chirurgica e sono diventate rare (5%). Le complicanze urologiche ricorrono in media nel 13-15% dei casi. Nella diagnosi delle complicanze chirurgiche l'ecografia B-Mode in scala di grigi è risolutiva, per questo l'uso del mezzo di contrasto non trova nessuna indicazione.

5. COMPLICANZE VASCOLARI

La prevalenza delle complicanze vascolari nelle casistiche maggiori varia dal 4% al 14% dei casi. Esse rappresentano una causa importante di perdita funzionale del trapianto, si associano ad alta morbilità e mortalità e possono essere facilmente corrette. Nella diagnosi, l'angiografia e l'angio-RM sono il *gold standard* ma l'ecocolor-Doppler può competere in modo eccellente con le metodiche di riferimento.

5.1 Stenosi dell'arteria renale

La stenosi dell'arteria renale è la più frequente complicanza vascolare del trapianto. Nelle varie casistiche ricorre in circa il 10% dei pazienti trapiantati. La stenosi andrebbe sospettata nei pazienti che sviluppano dopo il trapianto un'ipertensione severa, resistente al trattamento antiipertensivo o nei pazienti in cui l'ipertensione severa si accompa-

gna a perdita di funzione renale. La presenza di ipertensione moderata non è indicativa di stenosi dell'arteria renale principale in quanto circa il 65% dei pazienti sottoposti a trapianto sono ipertesi. La stenosi interessa comunemente l'anastomosi termino-laterale dell'arteria renale, meno frequentemente l'iliaca comune del ricevente ed è legata alla tecnica chirurgica. Le stenosi del tratto distale dell'arteria del donatore sono molto più rare. Queste ultime conducono a lacerazioni medio-intimali determinate dalla cannula di perfusione. Alcuni ricercatori suggeriscono che la stenosi prossimale e distale possa essere causata anche dal rigetto delle strutture vascolari. Le stenosi dell'arteria iliaca del ricevente è rara e causata dal danno dell'intima conseguente al clampaggio chirurgico dell'arteria o da placche aterosclerotiche native.

L'ecografia con color-Doppler si è dimostrata un'eccellente tecnica per la diagnosi non invasiva della stenosi. Lo screening della patologia dell'arteria e della vena renale principale nel trapianto è stato uno dei primi campi di applicazione del Levovist® (8-12). Come accennato in precedenza, le apparecchiature digitali in questo momento in commercio hanno una sensibilità Doppler tale da consentire di valutare le arterie renali di maggior calibro nel loro intero decorso senza il ricorso ad alcun mezzo di contrasto. Come nei reni nativi, lo studio morfologico dei vasi e dell'anastomosi con scansioni sull'ilo e sui vasi iliaci deve rappresentare il momento iniziale dello studio. Individuata l'anastomosi vascolare si apre il box-colore impostando una PRF di 2-2.5 KHz ed un guadagno adeguato. Se il "settaggio" dello strumento è ottimale la presenza di una stenosi in sede di anastomosi sarà rivelata dalla comparsa di aliasing che si manifesterà con segni di sovrasaturazione (mosaico di colori). Il campionamento spettrale Duplex nella sede di anastomosi consentirà a questo punto di registrare una curva velocità/tempo. I criteri diretti indicativi di stenosi significativa non sono sostanzialmente diversi da quelli codificati nel rene nativo: a) VPS maggiori di 2 m/sec; b) un gradiente di velocità fra tratto stenotico e prestenotico maggiore di 2:1; c) comparsa di turbolenze in sede di stenosi e per un certo tratto a valle (dispersione spettrale). Se il color-Doppler esclude variazioni rilevanti del flusso in arteria renale e nei rami segmentali la stenosi può ritenersi ragionevolmente esclusa. I pazienti con segni color-Doppler anomali ma senza anomalie cliniche dovrebbero essere seguiti con un attento follow-up clinico.

Una possibile applicazione di nicchia del mezzo di contrasto è rappresentata dalle stenosi di un'arteria segmentale che può determinare la comparsa di cicatrici parenchimali (Fig. 4), anche in trapianti con aspetto strutturale di rigetto cronico. In questi casi, un'attenta valutazione Doppler delle arterie segmentali ed interlobari può svelare o far sospettare la stenosi dimostrando un tempo di accelerazione prolungato nei vasi intrarenali tributari mentre il profilo velocitometrico dell'arteria renale principale resta normale. L'ipoperfusione dopo somministrazione di mezzo di contrasto potrebbe rivelarsi molto utile e migliorare la correlazione di questi reperti con il quadro angiografico.

5.2 Trombosi della vena renale

La trombosi della vena renale è una causa molto rara di disfunzione del trapianto. Si manifesta entro la prima settimana con oliguria improvvisa, rigonfiamento del trapianto e dolore. Le cause comuni sono l'atto chirurgico, la compressione ab estrinseco della vena (raccolte perirenali), l'ipovolemia. La maggiore incidenza di trombosi della vena renale, in caso di allocazione del trapianto in fossa iliaca sinistra, è stata attribuita alla compressione che la vena iliaca comune subisce fra l'osso sacro e l'arteria iliaca comune di destra (sindrome silente di compressione iliaca). La trombosi completa della vena renale determina un infarto emorragico del trapianto e quindi impone la necessità della nefrectomia per prevenire l'insorgenza d'infezioni.

In ecografia B-Mode il trapianto appare globoso e diffusamente ipoecogeno. Al campionamento CD la vena appare disabitata, priva di flusso e non comprimibile. Il campionamento duplex è muto. In arteria renale principale si registra un segnale di tipo resistivo con onda reverse e/o flusso diastolico invertito e persistente, risultato del "va e vieni" che si realizza in arteria a causa della trombosi e dell'infarto emorragico. La comparsa di un velocitogramma di tipo resistivo non è una prerogativa esclusiva della trombosi della vena renale. Anche la necrosi tubulare acuta o il rigetto acuto per la marcata compromissione delle microarteriole possono determinare un tale aumento delle resistenze periferiche da indurre la comparsa di un'onda reverse. Tuttavia la combinazione di un tracciato velocitometrico resistivo con onda reverse in arteria e l'assenza di flusso in vena renale e nei principali rami segmentari dell'ilo depone virtualmente per una trombosi della vena renale. Nella trombosi della vena renale così come nella trombosi dell'arteria l'uso dei mezzi di contrasto sulla base dei quadri ecografici segnalati è complementare, ma dovrebbe fornire immagini di assenza totale di rinforzo e di perfusione.

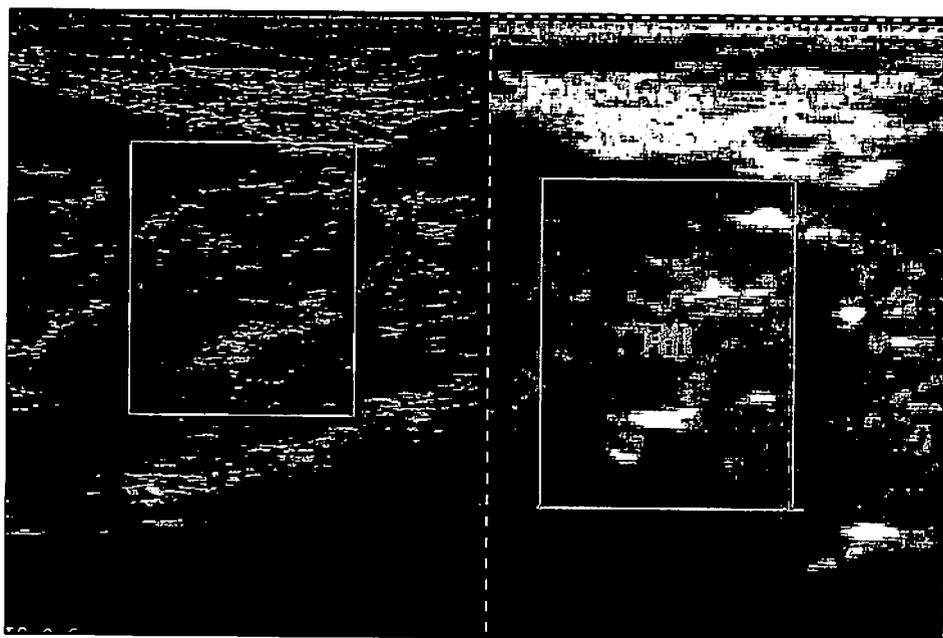
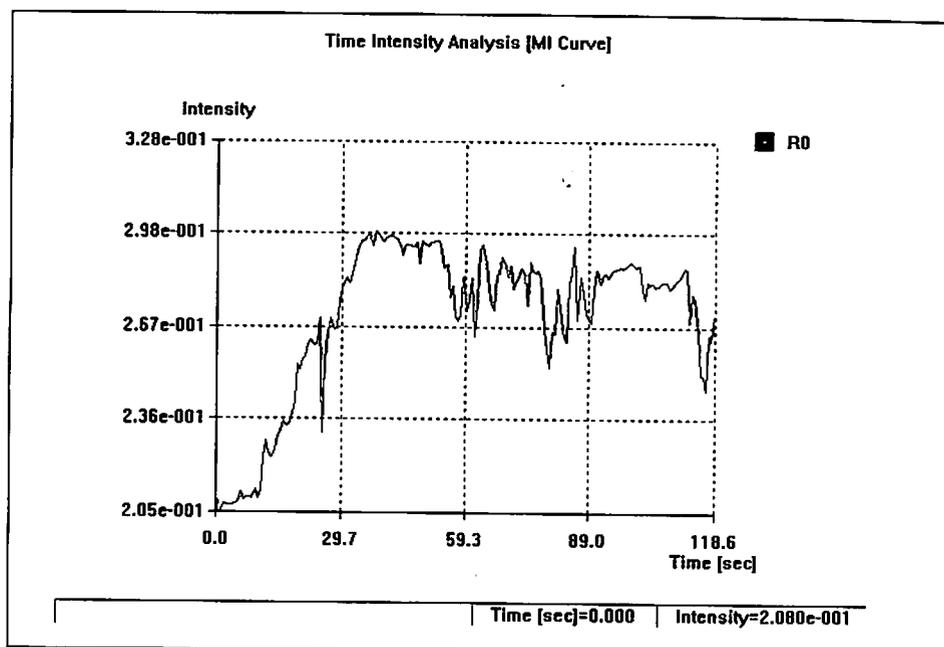


Figura 4. Trapianto renale da vivente. Episodio di endocardite batterica a 2 mesi dal trapianto. Aumento della sCRr da 1 a 1.9 mg/dL. Dopo la guarigione il livello funzionale resta stabile ed è tuttora stabile dopo 12 anni dal trapianto. Lo studio perfusionale eseguito con Sonovue® ha evidenziato nel trapianto un'area ischemica-cicatriziale scarsamente perfusa nel polo inferiore. La causa primaria dell'ischemia è plausibilmente un'embolia settica. La curva di wash-in/wash out mostra una fase di ascesa estremamente lenta ed un plateau persistente.

5.3 Trombosi acuta arteriosa

La trombosi acuta dell'arteria renale rappresenta una rara "catastrofe vascolare". Clinicamente la trombosi arteriosa è un'evenienza drammatica che porta invariabilmente alla perdita del trapianto. Segni associati sono un rigetto severo con necrosi tubulare massiva e deiscenza delle anastomosi vascolari. La trombosi acuta dell'arteria renale viene diagnosticata con l'ecografia aprendo il box colore sul trapianto e dimostrando assenza completa di flusso arterioso e venoso (rene muto). Questi segni possono essere presenti anche nel rigetto severo iperacuto, e talvolta impone il ricorso all'angiografia. L'uso del contrasto in questo caso potrebbe rivelarsi particolarmente utile per evitare un esame invasivo.

5.4 Stenosi della vena renale principale

Questa rara complicanza deriva dalla fibrosi perivascolare e dalla compressione di raccolte perirenali molto grandi. Come nella stenosi segmentaria dell'arteria, la stenosi della vena determina la comparsa di un'accelerazione del flusso accompagnata da fenomeni di sovraturazione ad effetto mosaico nel punto di stenosi. Non esistono dati pubblicati in proposito, ma un aumento della velocità media nella vena renale di tre o quattro volte depone per la presenza di una stenosi venosa. La congestione venosa parenchimale potrebbe trovare una conferma complementare nell'uso di contrasto evidenziando un rallentamento marcato del tempo di perfusione corticomidollare legato alla congestione (il rene trapiantato non ha il ricco reticolo di anastomosi perirenali del rene nativo in sede).

6. AREE FOCALI DI LESIONE NEL TRAPIANTO

Queste lesioni sono rivelate dai controlli ecografici seriatî a cui viene sottoposto il paziente trapiantato. All'esame B-Mode possono apparire come focalità ipoecogene od iperecogene con contorni più o meno regolari o frastagliati, possono o meno alterare i contorni del rene e mostrare un pattern vascolare estremamente aspecifico. In alcuni casi la vascolarizzazione è completamente assente, in altri casi caratterizzata da esili spot di colore. Queste aree focali possono rappresentare esiti di pielonefriti focali, infarto o rigetto. Un infarto focale può essere suggerito dall'assenza completa di segnale al campionamento con color-power-Doppler. In fase tardiva, quadri simili possono anche rappresentare disordini linfoproliferativi post-trapianto o lesioni tumorali (carcinoma a cellule renali). I disordini linfoproliferativi post-trapianto (Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders - PTLD), favoriti dalla terapia immunosoppressiva, derivano da una perdita dei normali meccanismi immunitari e portano ad una proliferazione non selettiva di linfociti B. L'uso del mezzo di contrasto fornisce notizie definitive in caso di lesione ischemico-cicatriziale e notizie utili per la diagnosi sulla vascolarizzazione in caso di PTLD (13).

7. COMPLICANZE MEDICHE PRECOCI E TARDIVE

Le cause più comuni di ripresa funzionale tardiva del trapianto (Delayed Graft Function-DGF) sono la necrosi tubulare acuta (NTA) post-ischemica, la nefrotossicità da ciclosporina, il rigetto accelerato o acuto sovrapposto alla NTA, l'ischemia, l'ostruzione delle vie urinarie (da necrosi ureterale con stravasamento urinario), la catastrofe vascolare (trombosi acuta arteriosa o venosa), il rigetto iperacuto.

7.1 Necrosi tubulare acuta (NTA)

La NTA comporta la necessità di sottoporre il paziente a dialisi nella prima settimana dopo il trapianto ed è la più comune causa di ritardo nella ripresa funzionale dell'organo. Le cause comuni di NTA sono il tempo prolungato di ischemia (calda o fredda) e il danno da riperfusione. Teoricamente, i reni possono essere conservati per 48 ore a 4°C ed essere quindi riperfusi. In realtà un tempo di ischemia fredda superiore a 24-30 ore comporta un'elevata incidenza di NTA. Questa è presente nella maggior parte dei reni da cadavere e tende a risolversi spontaneamente in circa 2 settimane. È infrequente nel trapianto da donatore vivente parentale a causa del ridotto tempo di ischemia fredda del rene. La NTA post-trapianto dovrebbe rappresentare una delle indicazioni cliniche più importanti degli ecoamplificatori. Esperienze assolutamente preliminari indicano che la distribuzione del contrasto nel parenchima risulta estremamente irregolare in relazione alla distribuzione "a carta geografica" delle aree ischemiche e di necrosi tubulare acuta.

7.2 Rigetto

Il rigetto iperacuto è sostenuto da una vasculite necrotizzante massiva ed impone la nefrectomia immediata senza ricorrere ad alcuna valutazione mediante imaging. Il rigetto acuto è relativamente frequente: circa il 50% dei pazienti nel primo anno di vita del trapianto presentano almeno un episodio di rigetto. I segni clinici sono malessere, febbre, contrazione della diuresi, aumento della sCr, aumento di peso per ritenzione idrica e dolorabilità in fossa iliaca nella sede del trapianto. I pazienti che assumono ciclosporina possono essere asintomatici. I recenti sviluppi della terapia immunosoppressiva hanno notevolmente ridotto l'incidenza e la gravità del rigetto acuto. Più che il rigetto "di

per sé" è la tipologia del rigetto (gravità, reversibilità, tempo di insorgenza) a condizionare la funzione del rene trapiantato a lungo termine. Il rigetto cronico o disfunzione renale cronica (chronic renal dysfunction, CRD) è la causa più comune di perdita tardiva del trapianto, sebbene i progressi della terapia di supporto e dell'immunosoppressione abbiano consentito di ottenere un'emivita di 20 anni nel trapianto da cadavere e di 30 anni in quello da vivente. Le cause specifiche della CRD sono diverse: le malattie glomerulari recidive, la microangiopatia trombotica, la nefropatia da BKV, la nefrite interstiziale, la malattia ateroembolica, le GN e la nefropatia diabetica *de novo*, la nefrotossicità da inibitori della calcineurina (ciclosporina, tacrolimus). La nefropatia cronica del trapianto rappresenta la più frequente causa di fallimento. La CRD si associa ad una perdita progressiva di funzione renale sino all'insufficienza terminale. La diagnosi viene posta comunemente sulla base dei dati istologici: proliferazione infiammatoria delle arterie e delle arteriole, infiltrazione cellulare interstiziale e fibrosi, atrofia tubulare e danni strutturali del glomerulo sino alla sclerosi (26). Il danno istologico si traduce in una progressiva riduzione del volume e dello spessore parenchimale.

In tutte queste patologie la mancanza di studi longitudinali e l'indisponibilità di dati seriati sulle variazioni della perfusione del rene trapiantato non permettono di esprimere un giudizio chiaro e definitivo sull'uso dei mezzi contrasto. L'esperienza personale indica che nelle curve tempo/intensità il ritmo di perfusione della corticale e della midollare tendono ad aumentare significativamente. Si può sicuramente ipotizzare che la disponibilità di software dedicati alla valutazione parametrica del volume vascolare, della velocità di flusso e dell'indice di perfusione porterà ad una stima quantitativa di questi parametri utili per la diagnosi differenziale.

7.3 Tossicità da farmaci

La nefrotossicità dei farmaci immunosoppressori è una causa di CRD. Diversi immunosoppressori sono potenzialmente tossici ed i loro effetti sono accentuati dalla disidratazione e da una ridotta perfusione renale. La ciclosporina, un inibitore della calcineurina, è l'immunosoppressore dotato di maggior potere nefrotossico a causa dell'azione di vasoconstrizione sulle arteriole afferenti del glomerulo (ATII) e dell'ipomagnesemia secondaria. Entrambe queste vie sollecitano la produzione di TGF β ed endotelina e, quindi, inducono nel tempo una vasculopatia ed una fibrosi interstiziale. È di particolare interesse ricordare che la tossicità acuta da ciclosporina in angioscintigrafia simula un rigetto acuto di media gravità con riduzione del flusso plasmatico renale effettivo e ritenzione parenchimale, mentre la tossicità cronica evidenzia un comportamento simile a quello del rigetto cronico con riduzione del flusso plasmatico renale effettivo ed assenza di ritenzione del radiofarmaco. Il reperto scintigrafico va naturalmente correlato con i livelli plasmatici di ciclosporinemia (C0 e C2). In altri termini, la nefrotossicità da ciclosporina è dose dipendente e risponde alla riduzione dei dosaggi. Anche in questo caso è ipotizzabile che controlli seriati del trapianto con determinazione delle curve funzionali possano fornire i medesimi dati forniti dall'angioscintigrafia.

Sulla base di queste considerazioni, ancora oggi la diagnosi differenziale fra NTA, rigetto acuto interstiziale, rigetto cronico e tossicità da ciclosporina deve essere eseguita con la biopsia renale percutanea ecoguidata.

CONCLUSIONE

I progressi della tecnica chirurgica, della terapia di supporto e dell'immunosoppressione hanno migliorato radicalmente la vita media del trapianto. L'ecografia, metodica ben tollerata, sensibile e non invasiva è la tecnica di screening per il trapianto e per la valutazione dei segni e dei sintomi legati alle complicanze precoci e tardive. Una buona conoscenza delle tecniche disponibili (ecografia B-Mode, eco-Doppler Duplex, ecocolor-power-Doppler) e delle innovazioni tecnologiche del prossimo futuro (eco-contrastografia) è indispensabile per consentire anche ai nefrologi di applicare questa metodologia al paziente trapiantato.

Nel complesso è ragionevole pensare che l'ecografia con uso di mezzo di contrasto non possa rappresentare da sola l'unico esame in grado di discriminare il rigetto e le patologie parenchimali del trapianto. Tuttavia, l'importanza di un contributo anche parziale alla diagnosi precoce non deve essere sottovalutata in un campo ove la tempestività degli interventi può risultare determinante nel limitare il danno dell'organo trapiantato. Lo sviluppo di algoritmi dedicati come l'analisi tempo/intensità e l'ecografia parametrica con valutazione del volume vascolare, della velocità di flusso e dell'indice di perfusione porterà ad una stima quantitativa di questi parametri ed aiuterà sicuramente nella diagnosi differenziale limitando il ricorso alla biopsia renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Schlieff R., *Galactose-based echo-enhancing agents*. In: *Ultrasound Contrast Agents*, edited by B Goldberg, Mosby Publisher, 1997, 75-82.
 2. Jakobsen J., *Echo-enhancing agents in the renal tract*. *Clinical Radiology* 1996; 51:40-3.
 3. Baxter GM, Watt A, Bolger A, et al. *Levovist microbubble enhanced sono- renography. A new functional diagnostic technique in the diagnosis of renal artery stenosis*. *Radiology* 1997 ; 205 (P) : 241.
 4. Albrecht T, Blomley M, Urbank A, et al., *Doppler quantification of Levovist infusions in vivo. A linear dose response relationship*. *Radiology* 1997 ; 205 (P) : 337.
 5. Lees WR., *Echo-enhanced renal ultrasound imaging with Levovist (SHU 508 A)*. *Angiology* 1996 ; 47 : S31-S37.
 6. Calliada F, Botinelli O, Campani R, et al. *Optimization of color and spectral Doppler scanning of the renal arteries using a US contrast agent and second harmonic imaging*. *Radiology* 1997; 205 (P): 24.
 7. Taylor GA, Ecklund K, Dunning P. *Renal cortical perfusion in rabbits: visualization with color amplitude imaging and an experimental microbubble-based US contrast agent*. *Radiology* 1996 ; 201 :125-9.
 8. Corréas JM, Lafortune M, Burns PM., *Detection of renal artery stenosis after administration of a US contrast agent*. *Radiology* 1996; 201 (P): 218.
 9. Meola M, Barsotti M, Fabricatore R, et al. *L'impiego dei mezzi di contrasto nella diagnostica color-doppler della nefropatia ischemica*. In *Lusenti T, Meola M, Buccianti G eds: Ecocolordoppler e Mezzi di Contrasto in Nefrologia*. Editoriale Bios, Cosenza, 1998, pp. 85-90.
 10. Missouriis CG, Allen CM, Balen FG, et al. *Non-invasive screening for renal artery stenosis with ultrasound contrast enhancement*. *J Hypertens* 1996 ; 14 : 519-24.
 11. Melany ML, Grant EG, Duerinckx A], et al. *Ability of a Phase-shift US contrast agent to improve imaging of the main renal arteries*. *Radiology* 1997; 205 : 147-52.
 12. Claudon M, Rohban T. *Levovist,(SH U 508A) in the Diagnosis of renal artery stenosis: results of a controlled multicenter study*. *Radiology* 1997 205 (P): 242.
 13. Weskott HP, Brands A., *Transpulmonary ultrasound contrast agent helps to characterize small renal masses*. *Radiology* 1997; 205 (P) : 242.
-