

Terapie della malattia ateroembolica renale: fattori di rischio, diagnostica, istologia e approcci terapeutici e purificative extracorporee nell'intossicazione da litio

In Depth Review

Concetto Sessa¹, Walter Morale¹, Luca Zanolì², Luigi Biancone³, Antonella Barreca⁴, Giuseppe Seminara⁵, Francesco Londrino⁶, Antonio Granata⁵

1 U.O.C Nefrologia e Dialisi, P.O. "Maggiore" di Modica. Azienda Sanitaria Provinciale di Ragusa, Italia

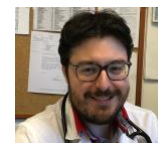
2 Nefrologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania, Italia

3 Nefrologia Dialisi e Trapianto, AOU città della salute e della Scienza, Torino, Italia

4 Anatomia Patologica, AOU città della salute e della Scienza, Torino, Italia

5 U.O.C di Nefrologia e Dialisi, A.O. per l'Emergenza "Cannizzaro", Catania, Italia

6 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, ASL Roma 2, A.O. "Sant'Eugenio", Roma, Italia



Concetto Sessa

Corrispondenza a:

Concetto Sessa

U.O.C di Nefrologia, Ospedale "Maggiore"

Via Aldo Moro n°1, 97015 Modica, Italia

Tel.: +39 0932 448101; 0932 4488096

E-mail: concettosessa@gmail.com

ABSTRACT

L'aumento dell'età media, il potenziamento della terapia di anticoagulazione e la crescita dell'interventismo vascolare rappresentano, allo stato dell'arte, le condizioni eccellenti per l'insorgenza della malattia ateroembolica renale. Essa si osserva nei pazienti affetti da aterosclerosi diffusa, generalmente dopo cause scatenanti come la chirurgia sull'aorta, le procedure invasive (angiografia, cateterizzazioni del ventricolo sinistro, angioplastica coronarica) e la terapia anticoagulante o fibrinolitica. La clinica appare eterogenea, conseguenza dell'occlusione di piccoli vasi arteriosi a valle da parte di emboli di colesterolo provenienti da placche ateromasiche dell'aorta o di una delle sue diramazioni principali. La prossimità dei reni all'aorta addominale e l'elevato flusso di sangue che ricevono li rende tra i principali organi bersaglio. Per tale motivo, la malattia ateroembolica renale rappresenta una condizione patologica sempre attuale al letto del paziente nefropatico, sebbene la natura sistemica dell'ateroembolia renda difficile la diagnosi che rimane, spesso, misconosciuta. Il presente manoscritto fornisce una revisione della letteratura mirata ad un'aggiornata sintesi sulla patologia allo stato dell'arte, partendo dai fattori di rischio, la diagnostica, l'istologia e gli approcci terapeutici.

PAROLE CHIAVE: aterosclerosi, emboli di colesterolo, mezzo di contrasto, danno renale acuto, malattia renale cronica.

Introduzione

L'Atheroembolic Renal Disease (AERD) rappresenta una condizione patologica multisistemica, definita da un quadro di insufficienza renale secondaria all'occlusione dell'arteria renale, delle arteriole o dei capillari glomerulari per rottura di una placca aterosclerotica e sua successiva embolizzazione [1].

Storicamente la AERD è una entità mal definita, assimilata da alcuni autori alla "Cinderella" della Nefrologia [2], spesso trascurata, dall'incidenza imprecisa e frequentemente sottostimata [3].

L'obiettivo di questo studio è quello di dar luogo ad una revisione della letteratura sulla AERD, seguendo le linee Guida Internazionali PRISMA [4], finalizzata ad una più permeante inclusione della malattia come entità nosologica nella diagnostica differenziale e ad una maggiore sensibilità verso la diagnostica *pre-mortem* della malattia, valutandone la possibilità di una maggiore diffusione capillare tra le società scientifiche di nefrologia, cardiologia e radiologia interventistica. Inoltre, si ambisce a segnalare la necessità di un programma inter-societario (società scientifiche di radiologia, di cardiologia, di cardiocirurgia, di nefrologia), volto ad una informazione capillare di interesse bivalente (medico e paziente) e all'attiva sorveglianza delle possibili complicanze ateroemboliche nel corso delle procedure interventistiche.

Materiali e metodi

Una ricerca bibliografica è stata condotta su Pubmed, Scopus e Web of Science, cercando le parole chiave "atheroembolic" AND "renal" AND "disease" all'interno di titolo o abstract, senza restrizione di tempo.

Due revisori (S.C., W.M.) si sono occupati di selezionare i titoli attinenti all'argomento utilizzando i seguenti criteri di inclusione:

- a. pubblicazioni peer-reviewed con dati originali;
- b. lingua inglese o italiana;
- c. accesso ai dati principali del lavoro mediante testo completo o mediante abstract.

I criteri di esclusione sono stati:

- a. lingua diversa da inglese ed italiano;
- b. lavori ripetuti degli stessi Autori;
- c. Mancata attinenza dei dati riportati con il tema centrale della revisione.

I revisori hanno, dunque, selezionato gli studi per l'inserimento nella revisione tramite consenso. In caso di dubbio sulla rilevanza, i risultati della ricerca bibliografica sono stati valutati come eleggibili all'inserimento nel paper solo dopo la lettura dell'intero testo.

Risultati

La ricerca, condotta attraverso i sopracitati motori di ricerca, ha permesso di identificare inizialmente 116 titoli, ridotti a 115 dopo aver rimosso un duplicato presente nell'elenco. Sono stati identificati, inoltre, 39 titoli aggiuntivi a partire dalle referenze bibliografiche degli stessi articoli già menzionati. Dopo la lettura e l'eliminazione degli articoli non rilevanti, sono stati riportati in discussione 76 articoli (Figura 1).

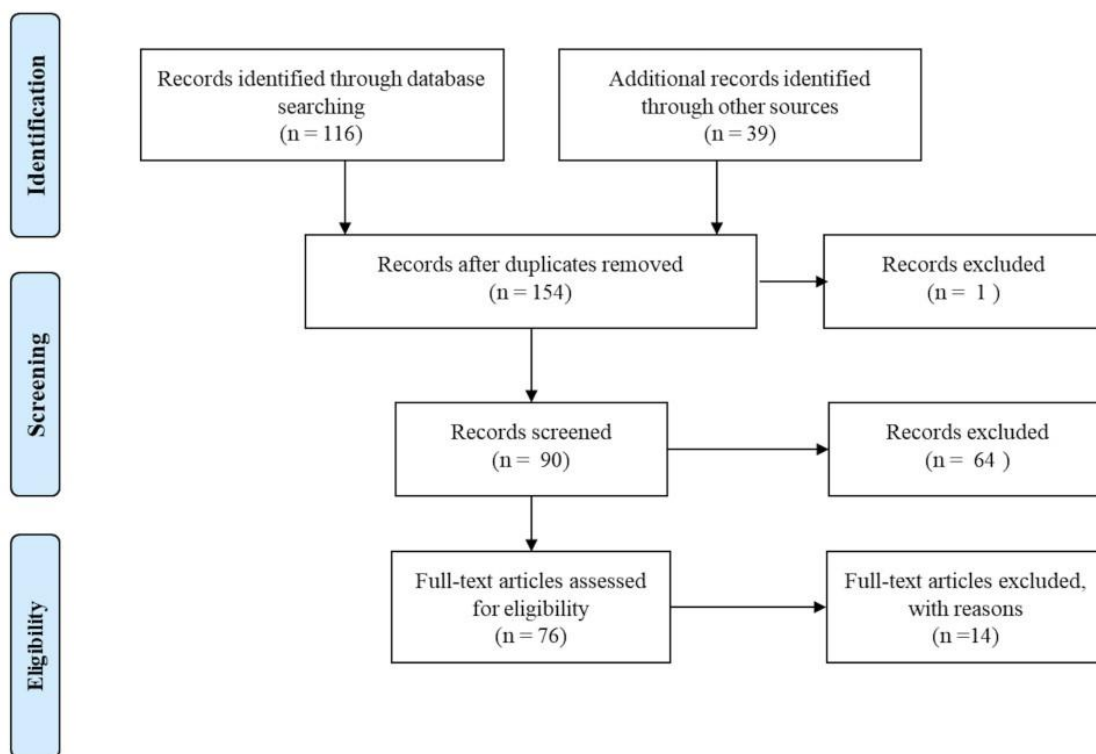


Figura 1: Risultati presentati secondo diagramma PRISMA

Eziologia e fattori di rischio

L'ateroembolia complica l'aterosclerosi e condivide con essa i fattori di rischio come l'età, il sesso maschile, il diabete, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia e il fumo di sigaretta [5,6]. Il primo a descrivere l'AERD come condizione patologica fu il patologo tedesco Panum nel 1862 [7]. Tuttavia, solo nel 1967 essa passò da "semplice curiosità" anatomico-patologica ad entità clinica ben definita, quando Moldveen-Geronimus e Meriam [8] avanzarono il sospetto che il quadro di "purple toes" osservato in corso di terapia dicumarolica fosse mediato da un'embolizzazione di cristalli di colesterolo. In una review del 1987 Fine et al. [9], analizzando 221 casi pubblicati nella letteratura inglese, notarono un'incidenza di malattia ateroembolica in autopsie di una popolazione non selezionata pari allo 0,15-3,4%.

Per quanto la presentazione dell'AERD possa essere spontanea nel 30% delle sue manifestazioni, a causa di fenomeni intravasali legati allo shear-stress [9,10], sono ben identificabili fattori predisponenti (Tabella I) e fattori scatenanti. Tra i primi annoveriamo l'età superiore ai 60 anni, il sesso maschile, il diabete, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia ed il fumo di sigaretta (tutti fattori che predispongono all'insorgenza dell'aterosclerosi) [1,6]; i fattori scatenanti, iatrogeni in più del 70% dei casi, possono essere l'angiografia e la coronarografia [11,12,13,14,15], la chirurgia cardiovascolare [14,16], il trauma meccanico aortico (indotto da cateteri radiologici o dalla manipolazione dei vasi) [17,18], la terapia trombolitica o anticoagulante [19,20]. Tali fattori possono determinare la frantumazione della placca aterosclerotica e la produzione di emboli di cristalli colesterinici, con possibile disseminazione sistemica [1,21].

Molto più raramente, l'AERD può complicare una patologia infiammatoria dei grossi vasi (arterite di Takayasu, vasculiti sistemiche, tromboangiite obliterante) [22].

Fattori predisponenti AERD	Fattori precipitanti AERD
Sesso maschile	Angiografia
Età >65 anni	Chirurgia cardiovascolare
Iperensione arteriosa	Cateterismo arterioso
Tabagismo	Terapia trombolitica o anticoagulante
Diabete Mellito	

Tabella I: Fattori predisponenti e scatenanti la AERD

Incidenza

La reale incidenza di AERD non è nota con precisione [23] ed è spesso sottostimata [24] come causa di insufficienza renale. Già nel 1993, Lye et al. segnalavano 129 casi di malattia ateroembolica con evidenza clinica di coinvolgimento renale [25].

La labilità con cui l'incidenza della malattia viene riportata in letteratura dipende spesso da fenomeni di confondimento quali, ad esempio, le differenze con cui il disegno degli studi pubblicati è stato progettato [18] o da bias di campionamento. In alcuni studi il valore predittivo dei fattori di rischio tradizionali è stato enfatizzato creando uno score clinico basato su età, storia clinica positiva per malattia vascolare sintomatica, dislipidemia e soffio addominale [26,27], mentre negli studi clinici basati su un follow-up di breve durata dopo la procedura vascolare invasiva [28], l'incidenza vera della AERD tende ad essere sottostimata. Mayo e collaboratori [23] in una review del 1996, hanno stimato che tra il 5-10% di tutti i casi di insufficienza renale acuta accettata in ospedale potrebbe essere dovuta a AERD. I risultati di studi retrospettivi [29] derivanti da autopsie o da studi bioptici, come quelli eseguiti da Preston et al. [30] su 334 pazienti di età pari o superiore a 65 anni sottoposti a biopsia renale per insufficienza renale acuta (n = 55), insufficienza renale subacuta (n = 72), insufficienza renale cronica (n = 57), proteinuria (n = 137) ed ematuria (n = 13), possono, invece, sovrastimare la reale incidenza della malattia in quanto includono anche i casi subclinici [30].

Nei paesi occidentali, l'incidenza di AERD riflette la severità della malattia ateroembolica sistemica [31] e negli ultimi anni sembra essere in aumento, verosimilmente a causa di: a) aumento dell'età media dei pazienti, b) aumento dei fattori di rischio per malattia vascolare aterosclerotica, c) incremento del numero delle procedure vascolari invasive, d) aumento, nella pratica clinica, dell'uso di trombolitici e anticoagulanti [32].

Clinica

La AERD deve essere considerata come l'espressione renale di un più ampio quadro sistemico, in quanto l'ateroembolismo colpisce ubiquitariamente i vari distretti vascolari, con distribuzione casuale a carico degli organi a valle; permettendo l'ingenerarsi della grande variabilità fenotipica del quadro clinico, si aggiudica definizioni molto evocative quali "puzzling event" e "great masquerader" proprio per la sua abilità di mimare altre entità patologiche [24,33,34]. Le principali caratteristiche cliniche descritte dagli autori in letteratura sono state riassunte nella Tabella II.

	Belenfant [75]	Falcão [41]	Fine [9]	Lye [25]	Scolari [5]	Thandhani [6]
Emboli retinici (%)	22	7	6	10	7	25
Eosinofilia (%)	59	80	73	71	67	22
Lesioni cutanee (%)	90	75	35	43	75	50
Manifestazioni gastrointestinali (%)	33	12	10	10	12	29
Sistema nervoso centrale (%)	4	10	0	12	10	23

Tabella II: Manifestazioni cliniche nella AERD

La AERD si può presentare con un quadro di malessere generale e sintomi sfumati ed aspecifici [35] quali l'astenia, febbre, mialgie, epistassi, mal di testa e perdita di peso fino – nelle forme più severe – alla cachessia, mimando quadri presenti in altre patologie sistemiche con cui va in diagnosi

differenziale (vasculiti pauci-immuni, quadri infettivi) [10,36]. Il coinvolgimento polmonare, caratterizzato da un'emorragia alveolare che mima la vasculite sistemica [37], è stata descritta in alcuni pazienti. I meccanismi patogenetici dell'emorragia polmonare rimangono poco conosciuti: potrebbe avere un ruolo la reazione infiammatoria locale causata da emboli [38,39].

La manifestazione clinica più frequente è correlata all'ateroembolizzazione della pelle con la comparsa della "sindrome dell'alluce blu" (blue toes syndrome) o di *livedo reticularis* [40]. Molto frequenti, inoltre, sono le angine mesenteriche (che possono anche dare quadri molto severi con ischemia intestinale, sanguinamento gastrointestinale o pancreatite), manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale con frequenti attacchi ischemici transitori [41] o cali del *visus* [42]. In generale, le manifestazioni oculari o cerebrali derivano dalla frantumazione di una placca ateroembolica situata a livello dell'aorta ascendente o dell'arco aortico. Gli emboli derivanti dalla radice aortica o prossimale i segmenti delle arterie coronarie possono causare morte cardiaca improvvisa. Negli studi autoptici, è stato segnalato il coinvolgimento subclinico delle ghiandole surrenali, dei testicoli, della prostata, della tiroide e praticamente di qualsiasi altro organo [1].

Le manifestazioni viscerali dell'AERD sono spesso causate da emboli originatisi da una placca ateroembolica localizzata a livello dell'aorta toracica discendente e dell'aorta addominale [9,43,44,45]. In ragione della sua prossimità all'aorta addominale e dell'elevato flusso di sangue che normalmente vi giunge, il rene, in corso di ateroembolismo sistemico, diventa un bersaglio privilegiato [18,35,46]. Il danno renale da ateroembolismo è, infatti, tutt'altro che raro, come dimostrato dai lavori di Haas et al. [47].

L'insufficienza renale da AERD può manifestarsi in maniera eterogenea [6,19] come:

- a) **acute kidney injury (AKI)**, quindi come insufficienza renale ad esordio acuto, di solito entro una settimana da una procedura endovascolare [48], diretta conseguenza della massiccia migrazione di cristalli di colesterolo nelle arterie intraparenchimali renali con un quadro evolutivo rapidamente progressivo [49].
- b) **danno renale subacuto**, in cui l'insufficienza renale è progressiva e si verifica in "differita", dopo periodi di funzione renale stabile. In questo contesto, l'insufficienza renale viene solitamente osservata tra le 3 e le 5 settimane dopo un evento documentato e tale manifestazione dell'AERD è probabilmente dovuta ad una combinazione tra l'effetto di embolizzazione della placca e l'effetto da reazione infiammatoria endoteliale da corpo estraneo [5,50].
- c) **insufficienza renale cronica (IRC)**. Quest'ultima si presenta meno frequentemente e può essere attribuita al danno da nefroangiosclerosi o nefropatia ischemica di cui le conseguenze cliniche della proliferazione intimale e del restringimento del lume vascolare sono caratteristiche comuni.

Solo raramente il danno d'organo riguarda esclusivamente il distretto renale, associandosi spesso a segni di embolizzazione gastrointestinale e cutanea [1]. In una minoranza dei casi, la malattia ateroembolica decorre in maniera clinicamente silente, in assenza cioè di segni e sintomi extrarenali. La biopsia (renale o cutanea) viene eseguita solo raramente e non viene, quindi, posta la diagnosi di AERD [51].

Il decorso clinico dell'insufficienza renale può essere eterogeneo e condurre al trattamento sostitutivo nel 28-61% dei pazienti con malattia acuta o subacuta. Una percentuale di pazienti compresa tra il 20-30% presenta un recupero parziale della funzione renale dopo un periodo variabile di supporto dialitico; tale recupero può essere dovuto alla risoluzione dell'infiammazione endoteliale ed alla *restitutio ad integrum* della necrosi tubulare acuta nelle aree ischemiche [32].

Le manifestazioni renali della malattia ateroembolica sono generalmente diverse da quelle osservate nei pazienti con tromboembolia. I tromboemboli si verificano principalmente nei pazienti con aritmie cardiache (fibrillazione o flutter atriale) o un precedente infarto miocardico. Tendono a produrre l'occlusione arteriosa completa e, di conseguenza, l'infarto renale, che porta a dolore al fianco, ematuria ed aumento della lattato-deidrogenasi [52].

Forme particolari di AERD

Il rene trapiantato non è esente dalle complicanze della AERD, sebbene questa rappresenti una evidenza rara, con una frequenza del 0,39%-0,47% [53]. L'incidenza di tale fenomeno sul rene trapiantato è probabilmente sottostimata per un bias legato ad aghi per la biopsia troppo piccoli o errori di campionamento [54]. Le conseguenze dell'ateroembolismo sul rene trapiantato sono state descritte per la prima volta nel 1985 da Cosio et al. a seguito del riscontro di emboli di colesterolo sul campione di rene trapiantato espantato in paziente che aveva sviluppato oliguria subito dopo trapianto renale da cadavere [55].

Si possono identificare due modalità di presentazione della AERD nel rene trapiantato: una forma precoce ed una forma tardiva. Nella forma precoce di AERD del graft, gli emboli vengono rilasciati dalle arterie del donatore durante il prelievo dell'organo (Figura 2) oppure, meno frequente, dalle arterie del destinatario nel corso del confezionamento dell'anastomosi. La forma tardiva di AERD, invece, può presentarsi anche a distanza di anni dall'intervento chirurgico. Essa viene generalmente osservata in grafts con funzione stabile ed è associata agli stessi fattori di rischio e agli stessi eventi precipitanti identificati nella popolazione generale [18]. Secondo la letteratura, la prognosi delle forme precoci si dimostra peggiore rispetto alle forme tardive, nelle quali la funzione del graft sembra recuperarsi nella maggior parte dei casi. La ragione di questa differenza potrebbe essere attribuibile ad un'embolizzazione estesa in un donatore aterosclerotico durante il prelievo dell'organo [53,56]. Inoltre, tra le forme precoci, la AERD del rene trapiantato con partenza dalle arterie del donatore manifesta una prognosi peggiore rispetto alla AERD del graft che si sviluppa con partenza dai vasi arteriosi del donatore [57,58]. Poiché si sta assistendo ad un aumento nella tendenza ad accettare donatori e riceventi di età superiore ai 60 anni e ad utilizzare donatori marginali con aterosclerosi avanzata, è verosimile che l'incidenza della malattia renale ateroembolica nel trapianto di rene aumenterà nei prossimi anni. È possibile ridurre il rischio di AERD nel rene trapiantato con una valutazione molto accurata dei donatori di organi e la minima manipolazione dell'aorta, mobilitando così i reni senza bloccare l'aorta [54, 59].

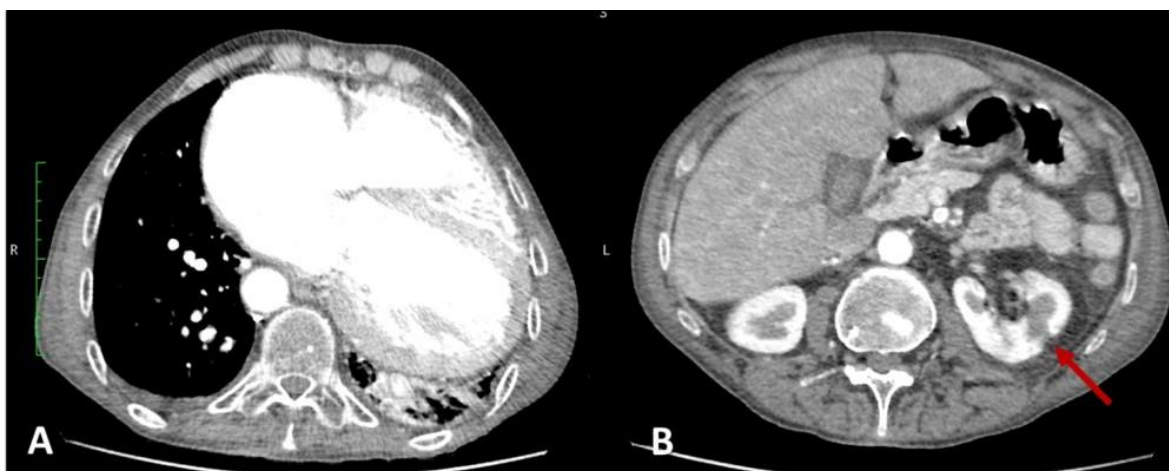


Figura 2: Paziente di 50 anni affetto da cardiopatia congenita (Tetralogia di Fallot) con cardiomegalia e cardiopatia ischemica cronica (Figura 2A), in trattamento con dicumarolici. La freccia in rosso nella Figura 2B indica un'area di renal cortical defect verosimilmente correlato ad un infarto renale (per gentile concessione della Dottorssa C. Trombatore, Specialista in Radiologia, Ospedale G. Di Maria, Avola (SR))

Diagnosi

Elaborare una diagnosi di AERD può risultare complicato se non si tiene in considerazione il nesso di causalità tra la *noxa* patogena scatenante e la perdita di funzione renale. La presentazione sfumata e l'ampio spettro di manifestazioni fenotipiche, il polimorfismo del quadro clinico dovuto al carattere sistemico della malattia ed alla ubiquitaria diffusione delle placche ateroemboliche nell'organismo, rendono la "great masquerader" [22] estremamente labile e sfuggente nel percorso diagnostico routinario.

Il paziente tipico nel quale ricercare l'AERD ha un'età superiore a 60 anni, anamnesi positiva per ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, tabagismo e insufficienza renale acuta nel contesto di una procedura endovascolare oppure di terapia anticoagulante. Spesso, i dati di laboratorio quali anemia, trombocitopenia, alterazione degli indici di flogosi, della velocità di eritrosedimentazione (VES) e l'ipocomplementemia transitoria non risultano sufficientemente dirimenti [1,23] e l'alterazione degli indici di ritenzione azotata possono rimanere gli unici dati anomali. L'ipercolesterolemia è un ben noto fattore di rischio per l'aterosclerosi, di cui l'embolizzazione può essere considerata una diretta complicazione. Numerosi autori [21,59,60] identificano nell'ipercolesterolemia un elemento diagnostico importante per la definizione della malattia.

L'esame delle urine può essere utile: la comparsa di modesta proteinuria, microematuria, cilindri ialini e granulocitari, sebbene non siano specifici, possono essere espressione di un danno ischemico e di un aumento della permeabilità della membrana glomerulare [6,8,61]. Il sedimento, diversamente dalle vasculiti, non ha carattere nefritico. L'ematuria si riscontra nel 33-40% dei pazienti. La proteinuria subnephrosica è riscontrata nel 55-60% circa dei pazienti mentre, in alcuni casi, è stata descritta proteinuria nel range nefrosico [62], in assenza di evidente sindrome nefrosica, con lesioni provate alla biopsia di glomerulonefrite membranosa [63], glomerulosclerosi focale o glomerulopatia diabetica [64,65].

La leucocitosi con eosinofilia [66] che si verifica nel corso della fase acuta rappresenta, probabilmente, l'alterazione biochimica più caratteristica ed è legata all'attivazione immunitaria sulla superficie esposta dei microemboli mentre l'eosinofilia è meno suggestiva [67].

Salvo rare eccezioni, la ricerca degli ANCA è generalmente negativa [61,68], rendendo la diagnosi differenziale con le vasculiti più agevole. Altre anomalie laboratoristiche che è possibile riscontrare nel contesto della AERD riguardano l'iperamilasemia (che confonde la diagnosi indirizzandola verso una pancreatite); l'aumento della creatinifosfochinasi (CPK) (che fa pensare ad una miosite); l'ipertransaminasemia e l'incremento della fosfatasi alcalina e della lattato-deidrogenasi, esito possibile di un'embolizzazione epatica oppure, per quanto raro, di un infarto renale severo.

La diagnosi corretta può essere fatta solo con la biopsia renale, dimostrando la presenza di cristalli di colesterolo all'interno dei vasi renali e dei glomeruli (si veda il paragrafo istologia). Tuttavia, non sempre la biopsia può essere eseguita a causa dell'età avanzata dei pazienti, nefroangiosclerosi e dimensioni ridotte dei reni. Fino a pochi anni fa, nella diagnostica per immagini, la diagnosi di AERD veniva eseguita mediante angiografia selettiva o angio-TC. Con quest'ultima metodica, dopo l'infusione del mezzo di contrasto, le aree ischemiche appaiono come aree non perfuse che solitamente presentano forma di cuneo (con la base rivolta verso la capsula renale e l'apice rivolto verso l'ilo). In maniera analoga è possibile evidenziare un enhancement della corticale quale espressione dei flussi collaterali. Tuttavia, a causa della presentazione aspecifica, dell'improvvisa comparsa dell'evento ateroembolico e dell'insufficienza renale, l'angio-TC non rappresenta un'indagine diagnostica frequentemente richiesta nel contesto della AERD, per cui la diagnosi è spesso ritardata (e persino persa) ed il riscontro di un caso clinico già in evoluzione o esitato in problematiche ischemiche non è infrequente (Figura 3).

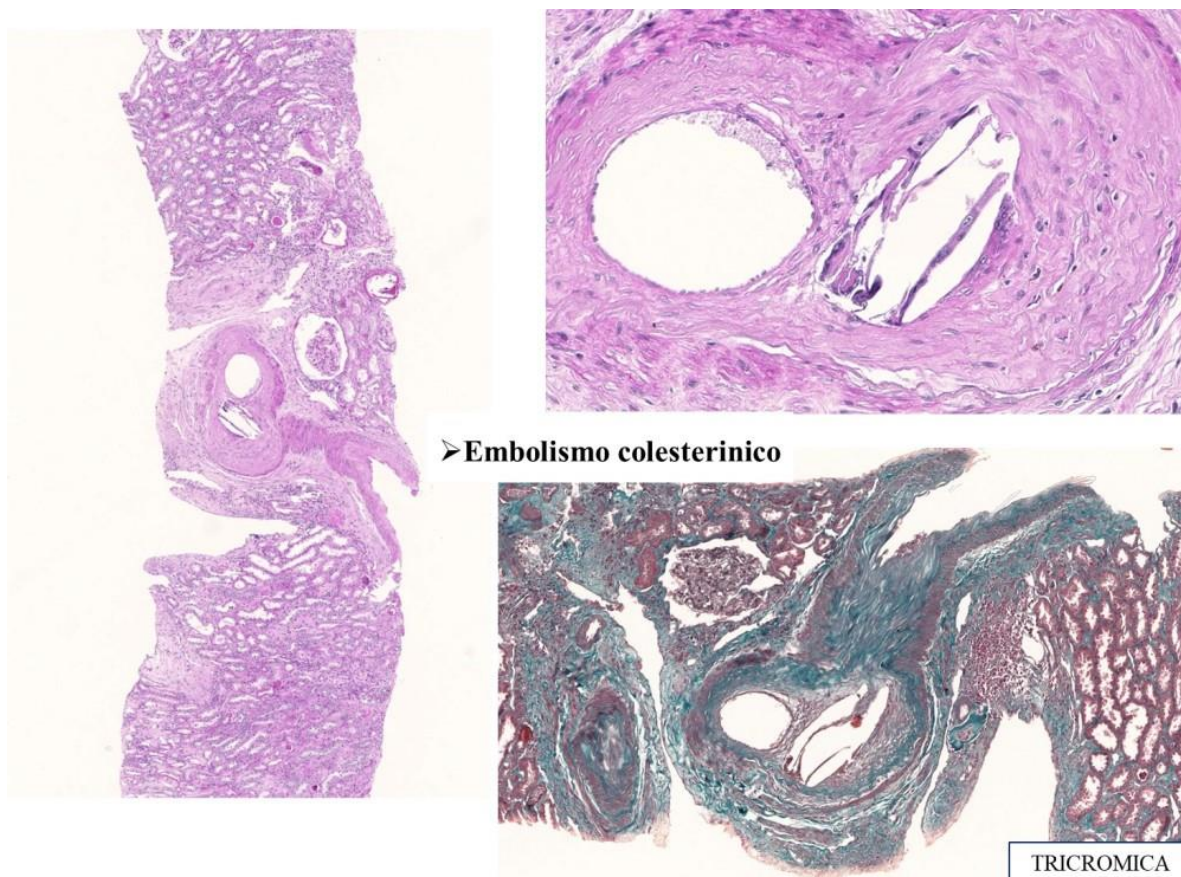


Figura 3: Embolo di colesterolo in donatore di rene, maschio, 77 anni, iperteso, causa della morte: emorragia cerebrale spontanea (per gentile concessione della dottoressa A. Barreca)

Ancora sperimentale appare l'utilizzo della View-shared Compressed Sensing-based Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (VCS DCE-MRI) nello studio della funzione renale residua. Uno studio preliminare, condotto sui conigli, ha verificato la fattibilità della VCS DCE-MRI per la valutazione della funzione renale e la strategia potrebbe fornire uno strumento prezioso per identificare l'AERD [69].

Ultimamente, invece, sempre più utili sono diventate le metodiche ultrasonografiche. Nel corso di un danno del microcircolo per interessamento ateroembolico delle arteriole afferente ed interlobulari, l'ecografia in B-Mode non permette di cogliere segni patognomonic della malattia. All'esordio dell'AERD il rene mantiene – generalmente – diametro conservato o modestamente ridotto con un profilo irregolare.

Allontanandosi dall'evento acuto, il parenchima può ridursi di spessore ed apparire iperecogeno, degenerando in cisti acquisite e nella sclerolipomatosi del seno renale [25,26] e sfociando poi in quadri ecografici di non univoca interpretazione, che finiscono per confondersi con i quadri di nefroangiosclerosi legate alle comorbidità del paziente (ipertensione, diabete, invecchiamento). Utile, nella diagnostica ecografia, appare lo studio morfologico dell'aorta e dei grossi vasi, che può mettere in evidenza la marcata ateromasia mista rappresentata da placche vegetanti o piane (Figura 4).

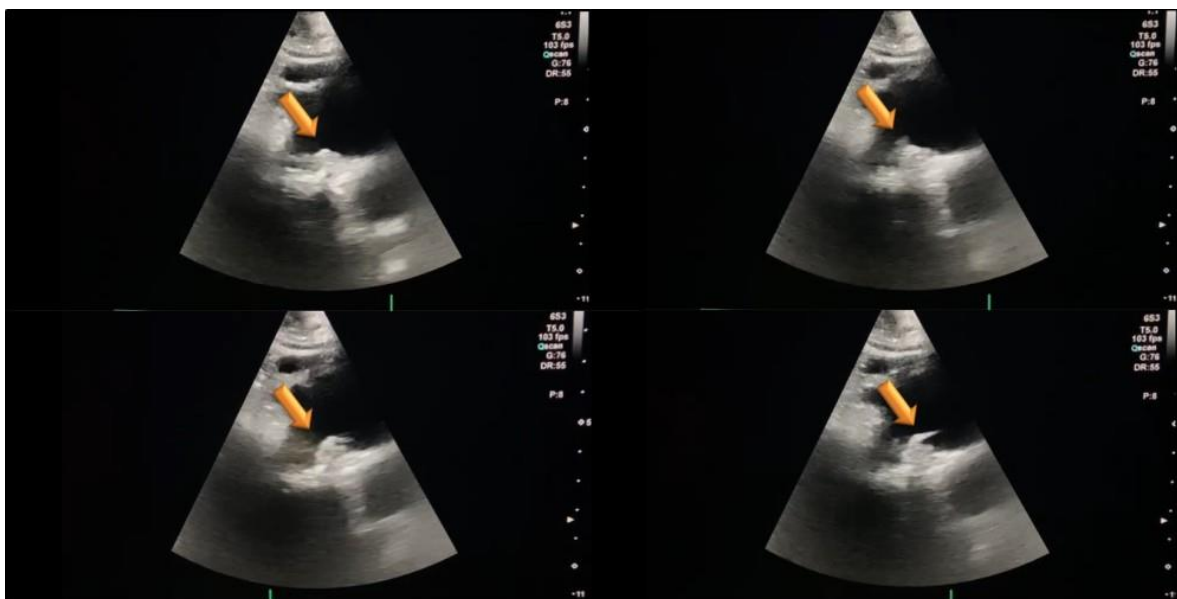


Figura 4: Placca ateroembolica a livello dell'aorta ascendente, allo sbocco con i tronchi sovraortici (per gentile concessione del Dr. Giovanni Tasca, UOC di Cardiologia, Modica)

La valutazione in Color e Power Doppler permette di ottenere maggiori informazioni. Con il Color Doppler si evidenzia un “minus di colore” quale espressione della ridotta perfusione delle aree ischemiche. Il Power Doppler, grazie alla maggiore sensibilità, permette di discriminare con maggiore accuratezza le zone normalmente perfuse da quelle ischemiche: in un rene normale si osserva un blushing omogeneo, mentre in un rene ischemico notiamo zone prive di colore. L'analisi spettrale, inoltre, consente di rilevare un aumento dell'indice di resistenza (onde sistoliche elevate e diastoliche scarsamente significative) nei vasi arteriosi a monte dell'embolo. L'indagine risulta ancora più accurata se implementata con l'uso del mezzo di contrasto. In tal modo è possibile superare, almeno parzialmente, i problemi connessi alla costituzione del paziente, all'incapacità dello stesso di mantenere l'apnea o alla inadeguata preparazione dell'esame. Certamente il reperto ultrasonografico risulta aspecifico, tuttavia la non invasività (ricordiamo che l'uso di mezzi di contrasto iodati risulta particolarmente dannoso in soggetti con insufficienza renale) ed il relativo basso costo rendono l'eco Color Power Doppler una tappa fondamentale del moderno iter diagnostico.

La Contrast-Enhanced UltraSound (CEUS), superando i limiti intrinseci del Doppler quali la bassa accuratezza diagnostica e l'angolo di insonazione sfavorevole ai poli renali, consente di valutare la perfusione renale in quasi tutte le situazioni [60]. Nel contesto dell'infarto, la CEUS è in grado di mostrare le regioni infartuate come aree senza aumento del contrasto, spesso con morfologia a forma di cuneo [61]. La sensibilità diagnostica della CEUS negli studi di Bertolotto et al [62], sebbene non sia stato approfondito l'utilizzo della CEUS nel contesto specifico dell'AERD, è risultato simile all'angiografia e alla TC. L'eccellente risoluzione spaziale della CEUS consente di differenziare tra infarti renali e ischemia corticale in cui è possibile riconoscere l'enhancement dei vasi segmentari, interlobari e arciformi vs l'assenza di enhancement dei vasi interlobulari della corteccia renale colpita [63]. Tra le potenzialità diagnostiche di secondo livello, di possibile utilizzo appare l'ecoendoscopia. Sono tuttavia necessari ulteriori studi.

Istologia

Nei pazienti con insufficienza renale altrimenti inspiegabile, pur nel contesto di mezzo di contrasto, procedure endovascolari o trattamenti con anticoagulanti, il riscontro di ateroemboli alla biopsia renale fornisce un elemento determinante per la diagnosi di AERD [64] (Figura 5).

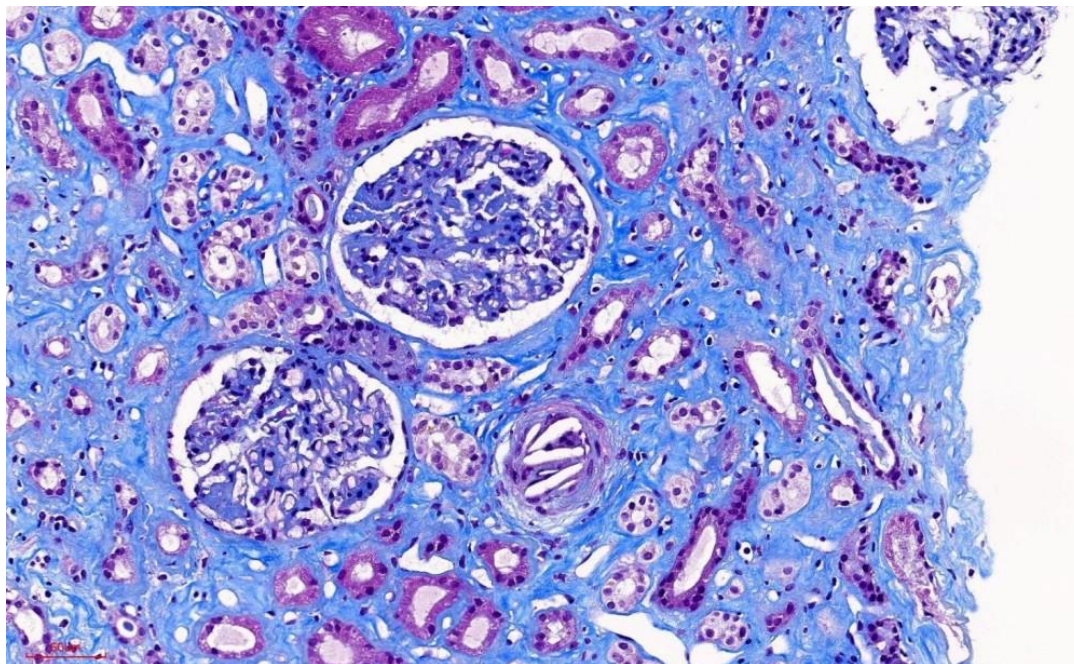


Figura 5: Ingrandimento 20x di vetrino colorato con tricromica secondo Masson. Due glomeruli con aspetto ischemico (incremento dello spazio urinario, anse capillari zigriate) e arteriola occlusa per presenza di emboli colesterinici (per gentile concessione del laboratorio di Immunopatologia Renale di Parma)

I vasi renali coinvolti nell'ateroembolismo si caratterizzano per la reazione infiammatoria precoce (entro 24 ore) con infiltrazione di polimorfonucleati e di eosinofili [55], cui fa seguito, dopo 48 ore, la comparsa di macrofagi e cellule giganti multinucleate nel lume vasale ostruito. Con il tempo, la parete vasale va incontro a proliferazione endoteliale e ad ispessimento concentrico fibroso medio intimale [6].

Sono possibili quadri di glomerulosclerosi segmentale focale. Sebbene non sia chiara la natura etiopatogenica, evidenze in letteratura fanno ipotizzare un coinvolgimento etiopatogenetico che riguarda entrambi, il danno ischemico ed il danno da iperfiltrazione nei nefroni non ischemici [65].

Prevenzione e protocolli terapeutici

Per i pazienti con malattia renale ateroembolica, l'obiettivo principale è quello di limitare l'entità del danno ischemico e prevenire il ricorrere di nuovi "run" di ateroemboli. Non esiste una terapia specifica e le modalità terapeutiche sono per lo più preventive e di supporto. Nei pazienti nei quali la AERD viene riconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione della terapia anticoagulante e devono essere evitate nuove procedure endovascolari [32]. In tutti i casi appare comunque indispensabile il controllo dei fattori di rischio concomitanti, come ad esempio l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale. Non può essere escluso, tra i protocolli terapeutici proponibili, il trattamento sostitutivo della funzione renale [66] finalizzato alla gestione del sovraccarico idrico nei pazienti refrattari alla terapia diuretica ad alto dosaggio, al controllo dell'equilibrio acido base e delle disionie.

Sebbene non esistano dei trial che esprimano la superiorità di una modalità dialitica sull'altra, l'indicazione strategica alla dialisi peritoneale (in assenza di malnutrizione o delle classiche controindicazioni al trattamento) potrebbe risultare efficace nel tentativo di ripristinare la funzionalità renale, in quanto questa metodica non necessita dell'eparina (come invece, di solito, il trattamento emodialitico) [67]. Tuttavia, la rapidità con cui la malattia evolve non è permissiva nella tempistica richiesta dalla dialisi peritoneale e la via emodialitica rappresenta una scelta spesso

obbligata, almeno nella fase acuta. In questi casi risulta maggiormente indicato il trattamento senza eparina. Sebbene il ritorno allo *status quo ante* della funzione renale sia un target difficilmente raggiungibile, sia per il danno renale che occorre nel corso delle microembolie, sia per le malattie concomitanti (ipertensione, diabete), sono presenti in letteratura casi in cui il ripristino della funzione renale è stato raggiunto dopo il trattamento emodialitico [68,69]. Il danno renale può essere seguito da un parziale recupero della funzione renale. Nello studio presentato da Thandani e Camardo, il 24% dei pazienti con ateroemboli renali (ma senza nessun'altra complicanza come sepsi o ipotensione) ha raggiunto un recupero completo della funzione renale [6], recupero verosimilmente correlato a più fattori, quali la risoluzione della concomitante necrosi tubulare acuta nelle aree ischemiche, lo sviluppo di circoli collaterali o l'ipertrofia nei nefroni reduci.

La terapia medica risulta ancora poco codificata. Allo stato dell'arte non sono stati pubblicati studi controllati che esprimano un parere unitario sul ruolo benefico di alcun farmaco nel trattamento della AERD.

È cresciuto l'interesse per il potenziale ruolo protettivo delle statine, visto che casi occasionali di malattia renale ateroembolica hanno risposto a queste ultime. Woolson e colleghi [70], in uno studio prognostico, hanno arruolato 12 pazienti in terapia con statine, dimostrando che essi presentavano un rischio ridotto di sviluppare la AERD allo stadio terminale. Studi prospettici con maggiore numerosità campionaria [5], hanno confermato questo risultato e riportato che le statine presentano un effetto protettivo anche quando la terapia viene iniziata dopo la diagnosi di malattia renale ateroembolica. Tale effetto protettivo potrebbe essere attribuibile alla stabilizzazione e alla regressione della placca attraverso meccanismi ipolipemizzanti e antinfiammatori. La stabilizzazione della placca potrebbe, inoltre, comportare la riduzione del rischio di un'ulteriore embolizzazione.

Del tutto recente è l'utilizzo nella terapia dell'ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) e della dislipidemia mista, ossia l'alirocumab, un anticorpo monoclonale completamente umano, appartenente alla classe proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors (inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9, PCSK9). La PCSK9 è una proteina che regola i livelli di colesterolo LDL circolante in quanto si lega ai recettori LDL, causandone la degradazione. Questo comporta un minor numero di recettori e maggiori livelli di LDL in circolo. Grazie al meccanismo d'azione innovativo, alirocumab si lega alla proteina PCSK9, aumenta il numero dei recettori LDL e riduce quindi il colesterolo LDL (LDL-C) circolante, dando prova di efficacia nella riduzione di eventi cardiovascolari, come evidenziato dai trials ODYSSEY OUTCOMES [71] e FOURIER [72].

Altro farmaco che sta raccogliendo consensi (trial CLEAR Harmony, CLEAR Wisdom) è l'acido bempedoico, un inibitore dell'adenosina trifosfato citrato liasi, un enzima a monte della 3-idrossi-3metilglutarly-CoA reduttasi (il bersaglio delle statine) nella via della biosintesi del colesterolo [73] [74]. Nonostante l'utilizzo di queste classi di farmaci ipolipemizzanti, l'efficacia nella gestione o nella prevenzione dell'AERD non è tuttavia stata studiata; i limiti nell'utilizzo di tale classe di farmaco riguardano anche la scarsa esperienza di maneggevolezza nei quadri di compromissione della funzione renale.

Controversa appare la scelta dei glucocorticoidi. Belenfant et al., in uno studio condotto su 67 pazienti con AERD (65 maschi e 2 femmine) trattati con terapia di supporto (prevenzione delle embolizzazioni ricorrenti, supporto diuretico e cardiologico dell'insufficienza cardiaca, supporto dialitico), dimostravano una mortalità del 23% ad un anno. Secondo gli autori, la somministrazione di basse dosi di steroide (0,3 mg/Kg somministrato solo nel 28% dei casi) in questi pazienti si associava ad effetti favorevoli sull'ischemia mesenterica, con miglioramento della sintomatologia addominale e rapida ripresa dell'alimentazione per os [75,76,77]. Sovrapponibile appare

l'esperienza riportata da Stabellini et al. [78] derivata dallo studio di un gruppo di sette pazienti con AERD, lesioni cutanee, *livedo reticularis* e necrosi delle dita dei piedi insorte dopo arteriografia coronarica e PTCA. Gli autori suggeriscono come schema terapeutico l'utilizzo di prednisolone alla dose iniziale di 40 mg/die per via endovenosa per quattro giorni, con riduzione a 0,4-0,5 mg/kg di peso corporeo/die per 1 settimana, ulteriore riduzione nei successivi trenta giorni e quindi sospensione. Secondo la loro esperienza, la funzionalità renale è migliorata rapidamente dopo la terapia, i sintomi clinici di malessere e i disturbi addominali si sono attenuati, con un miglioramento delle lesioni cutanee e delle cianosi delle dita dei piedi.

Tuttavia, la potenzialità dell'uso dei corticosteroidi nel corso dell'AERD (che in atto rimane non suffragata dalle evidenze di uno studio prospettico ordinato) non è accolta unanimemente dalla comunità scientifica a fronte delle evidenze degli scarsi benefici prodotti e pubblicati da Fine et al. [9].

Gli anticoagulanti dovrebbero essere evitati poiché potrebbero aggravare il problema [79]. Numerosi farmaci anti piastrinici sono stati provati senza successo [80]. Infine, è stato riportato un miglioramento del quadro clinico in un esiguo numero di pazienti a cui è stato somministrato iloprost, pentossifillina e aferesi delle LDL [81]. Questi approcci terapeutici sono ancora in attesa di validazione in trial controllati.

Discussione

Al letto del paziente, viene posta al vaglio del medico una pletora di condizioni patologiche atte a giustificare la problematica dell'assistito, sia essa acuta o cronica. Tra queste l'ipotesi di AERD viene considerata solo raramente. Nel 2000, Haas e collaboratori hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale durato sette anni. Un totale di 1065 dei 4264 campioni bioptici (25%) analizzati dagli autori provenivano da pazienti di età pari o superiore a 60 anni e l'insufficienza renale acuta era l'indicazione per la biopsia renale in 259 di questi pazienti (24,3%). Le diagnosi primarie più frequenti su questi ultimi campioni bioptici sono risultate essere: glomerulonefrite crescentica pauci-immune con o senza arterite (31.2%); nefrite interstiziale acuta (18.6%); necrosi tubulare acuta con sindrome nefrosica (7.5%); AERD (7.1%); necrosi tubulare acuta in assenza di sindrome nefrosica (6.7%); nefropatia da catene leggere (5.9%); glomerulonefrite post-infettiva (5.5%); nefrite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (4%); nefropatia da depositi mesangiali di IgA o nefrite di Henoch-Schönlein (3.6%). Otto campioni bioptici (3.2%) hanno mostrato solo nefrosclerosi benigna senza un'apparente causa di insufficienza renale acuta e altri sei campioni sono risultati inadeguati [47]. Sebbene lo studio di Haas et al. abbia dimostrato una maggiore frequenza della AERD rispetto ad altre patologie meglio radicate negli algoritmi differenziali (quali, ad esempio, la nefropatia da IgA, malattia da catene leggere, glomerulonefrite post-infettiva o da anticorpi anti-membrana basale glomerulare) e nonostante le evidenze appena riportate dimostrino come la AERD sia tutt'altro che assente dallo scenario clinico routinario, permane ad oggi il problema del ritardo della diagnosi e della sottostima dell'incidenza della AERD, con alcune eccezioni dovute all'esperienza di ciascun centro. Nella pratica clinica quotidiana, è esperienza comune che la prima ipotesi diagnostica, nel contesto di interventi endovascolari cui consegue il peggioramento della funzione renale, rimane principalmente legata al danno da mezzo di contrasto [82]. Negli ultimi anni si è assistito ad una ridefinizione del danno acuto renale conseguente al mezzo di contrasto e ad una maggiore sensibilità tra le società scientifiche coinvolte al fine di esprimere o meno il nesso di causalità potenziale tra l'infusione del mezzo di contrasto e la comparsa del danno renale acuto. Per tale motivo, è ormai diventata comune la definizione di Contrast-Associated AKI (CA-AKI), o del sinonimo post-contrast AKI, per indicare un danno renale acuto (aumento della creatinina o diminuzione della velocità di

filtrazione glomerulare stimata, eGFR) che si verifica subito dopo la somministrazione del mezzo di contrasto e si riferisce a situazioni nelle quali non è stata eseguita una valutazione clinica dettagliata per altre potenziali eziologie di AKI o in cui si possono ragionevolmente escludere altre cause di AKI [83,84]. La definizione Contrast-Induced AKI (CI-AKI), che ha sostituito quella più obsoleta di nefropatia indotta da contrasto (CIN), fa riferimento, invece, ad una correlazione clinica identificabile tra infusione di mezzo di contrasto ed AKI, in un contesto ove non vengono identificate altre cause possibili di danno oltre all'esposizione al mezzo di contrasto [85].

Questa attenzione dei confronti del mezzo di contrasto trova riscontro tanto nei protocolli aziendali di prevenzione del rischio di CI-AKI quanto a livello delle linee guida delle diverse società scientifiche. Le linee guida KDIGO 2012 dedicano un'ampia sezione alla definizione della CI-AKI [86,87], allo screening dei fattori predisponenti nei pazienti a rischio, alla prevenzione ed al trattamento, ponendo l'accento sul ridimensionamento dell'uso dell'emodialisi in assenza di overidratazione, iperkaliemia o disionia *quoad vitam*. Anche le linee guida radiologiche della European Society of Urogenital Radiology (ESUR) trattano ampiamente il rischio legato alla CI-AKI e le complicanze potenziali, legate a manifestazioni anche extrarenali, conseguenza dell'infusione di mezzo di contrasto [88]. Tuttavia, per quanto chiarificatrice sia la posizione di ambo le società scientifiche in merito alla posizione dell'emodialisi intermittente e dell'emofiltrazione nell'ambito della prevenzione della CI-AKI, non è presente nessun riferimento alla potenziale insorgenza di danno renale evolutivo da microembolizzazioni. La chirurgia vascolare, invece, fornisce ampio spazio alla problematica ateroembolica quale complicanza diretta (traumatismo) o indiretta (uso di anticoagulanti orali) di interventi endovascolari, pur mantenendosi limitata entro la possibilità di complicanze ischemiche ateroemboliche legate agli arti. Solo in casi isolati, alcuni autori [89] hanno postulato la possibilità di danno d'organo (ad es. renale) come conseguenza di detriti ateroembolici secondari a procedura di rivascolarizzazione dell'arteria renale.

In uno sforzo combinato, la Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) e la Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV) hanno implementato le proprie linee guida per la diagnosi e la terapia delle complicanze ischemiche post-procedurali, così come delle vasculiti sistemiche, effettuando una sistematica rivisitazione della letteratura e delle evidenze disponibili al 2015, con l'intento di supportare i chirurghi vascolari e gli angiologi nelle loro decisioni di buona pratica clinica quotidiana. In particolare, lo scopo di questo sforzo congiunto intersocietario è quello di indirizzare il clinico chirurgo vascolare ed angiologo nella selezione della migliore strategia di gestione e trattamento per ogni paziente individuale, tenendo in considerazione sia il risultato finale che il rapporto rischio-beneficio di ogni specifico accertamento diagnostico e trattamento terapeutico [90]. Anche in tale contesto, tuttavia, l'AERD rimane esclusa ed ancora una volta il paziente (ed in buona misura anche il medico che esegue un esame endovascolare) si ritrova indifeso ed impreparato nei riguardi di un danno non legato alle proprietà chimiche del contrasto ma conseguenza diretta di una azione meccanica di frantumazione della placca ateroembolica. Inoltre, ad aggravare il problema, non percependo il rischio di AERD post-procedurale, non viene eseguito il monitoraggio di routine per il peggioramento della funzionalità renale.

Conclusioni

Specie nel contesto contemporaneo in cui l'aumento dell'età media, il potenziamento della terapia di anticoagulazione e la crescita dell'interventismo vascolare rappresentano le condizioni eccellenti per l'insorgenza dell'AERD, sarebbe utile una collaborazione inter-societaria che coinvolga le diverse figure professionali, quali nefrologo, radiologo interventista, cardiologo interventista e chirurgo vascolare, per la stesura di linee guida condivise.

La sinergia tra i diversi specialisti permetterebbe l'individuazione dei soggetti maggiormente a rischio, facilitando la condivisione di informazioni con il paziente, in un clima di piena consapevolezza dei rischi peri-procedurali, e la messa in protezione dei soggetti intercettati mediante protocolli seriatati volti al controllo ed al monitoraggio della funzione renale.

Parafrasando le parole di Guglielmo D'Ockham "Simpler hypotheses about nature were thus more likely to be true". Riferendosi alla pratica clinica, quando un medico incontra un sintomo deve sospettare le cause più ovvie, pur non dimenticando quelle meno frequenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet* 2010 May 8; 375(9726):1650-60.
2. Scoble JE, O'Donnell PJ. Renal atheroembolic disease: the Cinderella of nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 1996 Aug; 11(8):1516-7.
3. Olin JW. Atheroembolic renal disease: underdiagnosed and misunderstood. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007 Nov 15; 70(6):789-90.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence* 2015; 7(6):e1000114.
5. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* 2007 Jul 17; 116(3):298-304.
6. Thadhani RI, Camargo CA Jr et al. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:350.
7. Panum PL. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. *Arch Path Anat* 1862; 25:308-310.
8. Moldvee-Geronimus M, Merriam JC Jr. Cholesterol embolization, from pathological curiosity to clinical entity. *Circulation* 1967; 35(5):946-53.
9. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: A review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987; 38(10):769-84 Review.
10. Piranavan P, Rajan A, Jindal V, et al. A rare presentation of spontaneous atheroembolic renal disease: A case report. *World J Nephrol* 2019 Jun 28; 8(3):67-74.
11. Al Nimri M, Hadidi M. Acute renal failure after cardiac catheterization and coronary artery bypass graft in an elderly patient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2002 Jan-Mar; 13(1):55-9.
12. Herzog AL, Wanner C. Case Report: Atheroembolic renal disease in a 72-year-old patient through coronary intervention after myocardial infarction. *Hemodial Int* 2008 Oct; 12(4):406-11.
13. Sriperumbuduri S, Clark E, Hiremath S. New Insights Into Mechanisms of Acute Kidney Injury in Heart Disease. *Can J Cardiol* 2019 Sep; 35(9):1158-1169.
14. Leal S, Fonseca C, Sarmiento P, et al. Post-percutaneous coronary angioplasty atheroembolization-a feared iatrogenic complication. *Rev Port Cardiol* 2007 Sep; 26(9):857-66.
15. Parmar MS. Progressive acute kidney injury following myocardial infarction: cholesterol embolisation. *BMJ Case Rep* 2009; 2009:bcr06.2008.0103.
16. van Rosendaal PJ, Kamperidis V, van der Kley F, et al. Atherosclerosis burden of the aortic valve and aorta and risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015 Mar- Apr; 9(2):129-38.
17. Dummer CD, Veronese FJ, Piana M. Doença renal ateroembólica: uma causa de insuficiência renal aguda pouco explorada. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2010 Sep-Oct; 56(5):510-3.
18. Granata A, Insalaco M, Di Pietro F, et al. Atheroembolism renal disease: diagnosis and etiologic factors. *Clin Ter* 2012 Jul; 163(4):313-22.
19. Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001 Aug; 12(8):1781-7.
20. Munawar T, Ibe U, Jiwa N, et al. Renal cholesterol crystal embolism in the setting of warfarin use. *BMJ Case Rep* 2019 Aug 21; 12(8):e230314.
21. Li X, Bayliss G, Zhuang S. Cholesterol Crystal Embolism and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2017 May 24; 18(6):1120.
22. Suzer O, Shirkhoda A, Jafri SZ, et al. CT features of renal infarction. *Eur J Radiol* 2002 Oct; 44(1):59-64.
23. Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Ann J Med* 1996; 100(5):524-9.
24. Mittal BV, Alexander MP, Rennke HG, Singh AK. Atheroembolic renal disease: a silent masquerader. *Kidney Int* 2008 Jan; 73(1):126-30.
25. Lye WC, Chcah JS, Sinniah R. Renal cholesterol embolic disease. Case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1993; 13(6):489-93.
26. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005 Aug 30; 112(9):1362-74.
27. Zanolli L, Romano G, Romano M, et al. Renal function and ultrasound imaging in elderly subjects. *Scientific World Journal* 2014; 2014:830649.
28. Agrawal A, Ziccardi MR, Witzke C, et al. Cholesterol embolization syndrome: An under-recognized entity in cardiovascular interventions. *J Interv Cardiol* 2018 Jun; 31(3):407-15.
29. Tanaka H, Yamana H, Matsui H, et al. Proportion and risk factors of cholesterol crystal embolization after cardiovascular procedures: a retrospective national database study. *Heart Vessels* 2020 Sep; 35(9).
30. Preston RA, Stemmer CL, Materson BJ, et al. Renal biopsy in patients 65 years of age or older: an analysis of the results of 334 biopsies. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38(6):669-74.
31. Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, Saddekni S, Case DB, Silane MF, Vaughan ED Jr, Laragh JH. Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 1983 Aug 4; 309(5):274-9.
32. Scolari F, Ravani P, Pola A, et al. Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003 Jun; 14(6):1584-90.
33. Robson MG, Scoble JE. Atheroembolic disease. *Br J Hosp Med* 1996; 55(10):648-52.
34. Nadri Q, Aleouni WM. Renal disease masquerading vasculitis crescentic atheroembolic renal disease.

- Saudi J Kidney Dis Transpl 2007 Nov; 18(4):656-62.
35. Vaidya PN, Finnigan NA. Atheroembolic Kidney Disease 2020 Oct 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
 36. Aviles B, Ubeda I, Blanco J, et al. Pauci-immune extracapillary glomerulonephritis and atheromatous embolization. *Am J Kidney Dis* 2002 Oct; 40(4):847-51.
 37. Sabatine M, Oelberg D, Mark EJ, et al. Pulmonary cholesterol crystal embolization. *Chest* 1997; 112:1687-92.
 38. Vacher-Coponat H, Pache X, Dussol B et al. Pulmonary-renal syndrome responding to corticosteroids: consider cholesterol embolization. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1977-9.
 39. Walton TJ, Samani NJ, Andrews R. Systemic cholesterol crystal embolisation with pulmonary involvement: a fatal combination after coronary angiography. *Postgrad Med J* 2002 May; 78(919):288-9.
 40. Rizzo R, Mancini E, Santoro A. Skin and chronic kidney disease. *G Ital Nefrol* 2014 Sep-Oct; 31(5):gin/31.5.3.
 41. Falcão LP, Fernandes S, Costa AC, et al. An atypical presentation of a severe and massive atheroembolic disease. *J Bras Nefrol* 2019 Jan-Mar; 41(1):142-4.
 42. Brown Bissonnette GA, Pollard KC. Association of retinal emboli with atheroembolic renal disease and stroke. *Clin Exp Optom* 2020 Nov; 103(6):921-2.
 43. Flory CM. Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 1945; 21: 549-65.
 44. Thurlbeck WM, Castleman B. Atheromatous emboli to the kidneys after aortic surgery. *N Engl J Med* 1957; 257: 442-7.
 45. Kassirer JP. Atheroembolic renal disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 812-8.
 46. Smyth JS, Scoble JE. Atheroembolism. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002 Jun; 4(3):255-65.
 47. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000 Mar; 35(3):433-47.
 48. Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006; 69:1308-12.
 49. Faria B, Vidinha J, Pêgo C, et al. Atheroembolic renal disease with rapid progression and fatal outcome. *Clin Exp Nephrol* 2011 Feb; 15(1):159-63.
 50. Frock J, Bierman M, Hammeke M, et al. Atheroembolic renal disease: experience with 22 patients. *Nebr Med J* 1994; 79:317-21.
 51. Zucchelli P, Zuccalà A. The diagnostic dilemma of hypertensive nephrosclerosis: the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:87-91.
 52. Lessman RK, Johnson SF, Coburn JW, et al. Renal artery embolism: clinical features and long-term follow-up of 17 cases. *Ann Intern Med* 1978 Oct; 89(4):477-82.
 53. Ripple M, Charney D, Nadasdy T. Cholesterol embolization in renal allografts. *Transplantation* 2000; 69: 2221-25.
 54. Lai C, Randhawa P. Cholesterol embolization in renal allografts: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:536-45.
 55. Cosio FG, Zager RA, Sharma HM. Atheroembolic renal disease causes hypocomplementaemia. *Lancet* 1985; 2(8447):118-21.
 56. de Takats D, Pollock L, O'Donnell P, et al. Is cholesterol embolic disease an unrecognized cause of renal graft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1325-7.
 57. Schönermarck U, Guba M, Weiss M, et al. Cholesterol atheroembolic disease in kidney allografts-case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2006 Nov; 66(5):386-90.
 58. Chaudhury PR, Alexander JW, First MR, et al. Immediate allograft dysfunction due to atheroembolic disease. *Am J Kidney Dis* 2001 Feb; 37(2):423-6.
 59. Turina S, Mazzola, Scolari F et al. Atheroembolic renal disease. *G Ital Nefrol* 2009 Mar-Apr; 26(2):181-90.
 60. Bertolotto M, Catalano O, Contrast-enhanced Ultrasound: Past, Present, and Future. *Ultrasound Clinics* 2009; 4(3):339-67.
 61. Siracusano S, Bertolotto M, Ciciliato S, et al. The current role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) imaging in the evaluation of renal pathology. *World J Urol* 2011; 29:633.
 62. Bertolotto M, Martegani A, Aiani L, et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography for detecting renal infarcts proven by contrast enhanced CT. A feasibility study. *Eur Radiol* 2008; 18:376-83.
 63. Granata A, Zanolli L, Insalaco M, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in nephrology: Has the time come for its widespread use? *Clin Exp Nephrol* 2015; 19:606-15.
 64. Jansi Prema KS, Kurien AA. Atheroembolic Renal Disease: A Case Series. *Indian J Nephrol* 2019 Nov-Dec; 29(6):427-30.
 65. Greenberg A, Bastacky S, Iqbal A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol atheroembolism: clinicopathological correlations. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:334-44.
 66. Thériault J, Agharazzi M, Dumont M, Pichette V, Ouimet D, Leblanc M. Atheroembolic renal failure requiring dialysis: potential for renal recovery? A review of 43 cases. *Nephron Clin Pract* 2003; 94(1):c11-8.
 67. Ravani P, Gaggi R, Rollino C, Santostefano M, Stabellini N, et al. Lack of association between dialysis modality and outcomes in atheroembolic renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Mar; 5(3):454-9.
 68. Chu JK, Folkert VW. Renal function recovery in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2010 Nov-Dec; 23(6):606-13.
 69. Mannesse CK, Blankestijn PJ, Man in 't Veld AJ, et al. Renal failure and cholesterol crystal

- embolization: a report of 4 surviving cases and a review of the literature. *Clin Nephrol* 1991 Nov; 36(5):240-5.
70. Woolfson RG, Lachmann H. Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 1998; 351:1331-2.
71. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018 Nov 29; 379(22):2097-107.
72. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017 May 4; 376(18):1713-22.
73. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2019 Mar 14; 380(11):1022-32.
74. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 Nov 12; 322(18):1780-8.
75. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(5):840-50.
76. Mann SJ, Sos TA. Treatment of atheroembolization with corticosteroids. *Am J Hypertens* 2001 Aug; 14(8 Pt 1):831-4.
77. Sharma A, Hada R, Agrawal RK, Baral A. Favorable outcome in atheroembolic renal disease with pulse steroid therapy. *Indian J Nephrol* 2012 Nov; 22(6):473-6.
78. Stabellini N, Cerretani D, Russo G, et al. Renal atheroembolic disease: evaluation of the efficacy of corticosteroid therapy. *G Ital Nefrol* 2002 Jan-Feb; 19(1):18-21.
79. Scolari F, Tardanico R, Zani R, et al. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000 Dec; 36(6):1089-109.
80. Zuccalà A, Zucchelli P. A renal disease frequently found postmortem, but rarely diagnosed in vivo. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(8):1762-7.
81. Hasegawa M, Kawashima S, Shikano M, et al. The evaluation of corticosteroid therapy in conjunction with plasma exchange in the treatment of renal cholesterol embolic disease. A report of 5 cases. *Am J Nephrol* 2000 Jul-Aug; 20(4):263-7.
82. Stratta P, Bozzola C, Quaglia M. Pitfall in nephrology: contrast nephropathy has to be differentiated from renal damage due to atheroembolic disease. *J Nephrol* 2012 May-Jun; 25(3):282-9.
83. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2019 May 30; 380(22):2146-55.
84. Wang Y, Liu K, Xie X, et al. Contrast-associated acute kidney injury: An update of risk factors, risk factor scores, and preventive measures. *Clin Imaging* 2021 Jan; 69:354-62.
85. Chandiramani R, Cao D, Nicolas J, et al. Contrast-induced acute kidney injury. *Cardiovasc Interv Ther* 2020 Jul; 35(3):209-17.
86. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 2(S1). <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
87. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013 May; 61(5):649-72.
88. European Society of Urogenital Radiology. Guidelines on Contrast Media. <https://www.esur.org/esur-guidelines>
89. Edwards MS, Corriere MA, Craven TE, et al. Atheroembolism during percutaneous renal artery revascularization. *J Vasc Surg* 2007 Jul; 46(1):55-61.
90. Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare. Linee guida. <https://sicve.it/linee-guida/>