

La chiusura dell'auricola sinistra: un'alternativa agli anticoagulanti cumarinici nella calcifilassi?

In Depth Review

Maria Andolfatto¹, Marianna Tangredi¹, Margherita Vischi¹, Cristina Pinerolo¹, Alberto Cereda², Pietro Napodano¹, Mario Cozzolino¹

1 Renal Division, ASST Santi Paolo e Carlo, Department of Health Sciences, University of Milan, Italy.
2 Cardiology Division, ASST Santi Paolo e Carlo, Department of Health Sciences, University of Milan, Italy.



Maria Andolfatto

Corrispondenza a:

Dr.ssa Maria Andolfatto
UO Nefrologia e dialisi
Ospedale San Carlo Borromeo, Via Pio II, 3 - 20153 Milano
Tel: 02 40222343
E-mail: maria.andolfatto@unimi.it

ABSTRACT

L'arteriopatia uremico calcifica (CUA), nota anche come calcifilassi, è una patologia rara potenzialmente fatale che si verifica nel 1-4% della popolazione con insufficienza renale cronica in trattamento dialitico cronico. La patogenesi non è chiara, ma sono stati identificati molteplici fattori di rischio, tra cui uno dei più noti è la terapia con anticoagulanti cumarinici (tAC). In caso di insorgenza della CUA è controindicato il prosieguo della terapia con tAC: la chiusura percutanea dell'auricola sinistra (*left atrial appendage occlusion, LAAO*), nei pazienti dializzati affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), può essere un'alternativa alla tAC che il nefrologo deve considerare e proporre al cardiologo, prediligendo un approccio multidisciplinare, fondamentale per la corretta gestione del paziente emodializzato.

PAROLE CHIAVE: calcifilassi, warfarin, terapia anticoagulante, left atrial appendage occlusion, malattia renale cronica.

Introduzione

L'arteriolopatia uremica calcifica, nota anche come calcifilassi, è una patologia calcifica vascolare caratterizzata da occlusione dei piccoli vasi del tessuto adiposo sottocutaneo e del derma, e si accompagna ad un elevato tasso di mortalità. Colpisce prevalentemente i pazienti affetti da malattia renale cronica (MRC) terminale in trattamento renale sostitutivo, popolazione già di per sé predisposta all'insorgenza di calcificazioni extra scheletriche.

La CUA si manifesta con ischemia e necrosi cutanea secondaria alla deposizione di calcio nella tonaca media delle arteriole con conseguente fibrosi dell'intima, riduzione del lume vascolare e trombosi del vaso. Il decorso è caratterizzato da due fasi della malattia, spesso coesistenti: la fase d'esordio, insidiosa, è distinta dalla comparsa di semplice eritema laminare; la seconda fase invece è rapidamente progressiva, con evoluzione ischemica e conseguente necrosi tessutale. Nella maggior parte dei casi, il pattern di distribuzione delle lesioni è di tipo "centrale" (addome e glutei) dove si dispone la maggior parte del tessuto adiposo, alternativamente può avere un pattern "distale" (arti), anche se la malattia teoricamente può colpire qualsiasi distretto corporeo [1, 2, 3].

I principali fattori di rischio noti comprendono: alterazione del prodotto calcio-fosforo, l'iper- e l'ipoparatiroidismo, la terapia con anticoagulanti cumarinici, gli stati di ipercoagulabilità, la malnutrizione o l'obesità. La diagnosi si basa clinicamente sulla triade data da malattia renale avanzata/trattamento dialitico, due o più ulcere necrotiche dolenti e pattern di presentazione tipico; per la conferma diagnostica ci si avvale di *imaging* radiografico, che documenta le calcificazioni dei piccoli vasi, e dell'accertamento bioptico quando possibile.

La diagnosi differenziale si pone con numerose altre patologie, tra cui: necrosi da warfarin, vasculiti, embolizzazione colesterinica, porpora fulminante, vasculite da ossalati, crioglobulinemie.

Il trattamento si fonda su tre cardini:

- gestione delle lesioni cutanee: antidolorifici, *curettage* chirurgico, terapia iperbarica, gestione del rischio infettivo;
- modificazione dei fattori di rischio, ove possibile: sospensione della tAC, ottimizzazione del metabolismo calcio-fosforo, sospensione della vitamina D e dei suoi metaboliti, sospensione dei chelanti del fosforo a base di calcio;
- inibizione/chelazione del processo di calcificazione: utilizzo off label del sodio tiosolfato (STS) [1, 2, 3]; attualmente in fase di studio il SNF472 [4].

Caso clinico

Riportiamo il caso di una donna caucasica di anni 60, affetta da malattia renale cronica di causa misconosciuta, in trattamento dialitico peritoneale per 6 anni e successivamente passata a trattamento emodialitico (dapprima con ritmo trisettimanale, quindi quadri-settimanale per elevati incrementi ponderali interdialitici) da fistola artero-venosa nativa a maggio 2020. In anamnesi si segnala: ipertensione arteriosa di lunga data, cardiopatia ipertensiva ad evoluzione ipocinetica (potatrice di ICD), stenosi aortica moderato-severa, FANV parossistica in tAC da maggio 2020, obesità. La terapia domiciliare della paziente era costituita da: Amiodarone 200mg, Amlodipina 10mg, Atorvastatina 40mg, Calcio carbonato 500mg 2cpx2, Doxazosina 4mgx2, Carvedilolo 25mgx2, Colecalciferolo 30gocce/settimana, Enalapril 10mg, Furosemide 250mgx2, Cinacalcet 60mg, Omeprazolo 20mgx2, Pregabalin 25mg, Warfarin 5mg secondo INR; la terapia intradialitica prevedeva somministrazione della regolare eparina ed Epoetina-zeta 6000UI tutte le dialisi.

Nel mese di gennaio 2021, ai regolari esami eseguiti in regime di dialisi, veniva registrato uno spiccato iperparatiroidismo accompagnato da grave iperfosforemia; inoltre la paziente lamentava agli arti inferiori intenso dolore, insorto da qualche tempo, e per il quale era stata valutata dal chirurgo vascolare, che consigliava utilizzo di calze elastiche (presidio che la paziente ha adottato senza benefici). All'osservazione del medico dializzatore gli arti inferiori della paziente presentavano lesioni cutanee necrotiche e circostante livedo reticularis ai polpacci bilateralmente; nel sospetto di CUA, la paziente veniva ricoverata. All'ingresso in reparto si prendeva atto della recente autosospensione da parte della paziente della terapia con calcio-mimetici, e dai recenti esami ematochimici si evidenziava una marcata alterazione del metabolismo calcio-fosforo (calcemia totale pari a 11.2 mg/dL – v.n. 8.8-10.2 mg/dL, fosforemia 7.8mg/dL – v.n. 2.5-4.5 mg/dL, e di paratormone 1660ng/L – v.n. 15-65ng/L). Ai restanti dati di laboratorio si segnala: quadro di anemia normocitica normocromica (Hb 9.8mg/dL – v.n. 11.8-17.5g/dL), conta e formula leucocitaria nella norma, lieve rialzo della PCR (1.89 mg/dL – v.n. 0.03-0.5 mg/dL), elettroforesi proteica nei limiti. I parametri di efficienza dialitica al momento del ricovero erano discreti con un valore Kt/V pari a 1.43 (Formula logaritmica di Daugirdas per la misurazione del Kt/V(urea)). All'esame obiettivo si confermava la presenza di ulcere dolenti ad entrambi i polpacci, di dimensioni variabili (max 5 x 3cm), con fondo necrotico ed eritema laminare circostante e con tendenza alla confluenza, già in progressione rispetto all'osservazione medica precedente. Veniva eseguito ecocolor-doppler degli arti inferiori che descriveva un asse vascolare, seppur calcifico, pervio, escludendo così ischemie dei vasi maggiori.

Nell'ipotesi di CUA venivano prontamente sospesi la tAC (sostituita dalla calciparina sottocute), i farmaci contenenti metaboliti attivi della vit-D ed i chelanti del fosforo a base di calcio; venivano reintrodotti calcio-mimetico orale (cinacalcet 60mg/die) e chelanti del fosforo privi di calcio. Successivamente si sostituiva calcio-mimetico orale con farmaco endovena (etelcalcetide cloridrato 2,5mg) nei giorni di dialisi; si avviava inoltre trattamento antalgico con bruprenorfina transdermica (20mcg/h) e morfina orale al bisogno. Sulla base del quadro clinico, la paziente iniziava trattamento con sodio tiosolfato endovena trisettimanale in infusione lenta durante l'ultima ora di dialisi con graduale titolazione del farmaco a partire da 12,5 g fino a un massimo di 25 g, quest'ultimo dosaggio mal tollerato per insorgenza di nausea e vomito, per cui proseguiva la terapia alla posologia di 18 g. Non è stato necessario aumentare la frequenza delle sedute emodialitiche in quanto la paziente era già sottoposta a un programma di quattro trattamenti settimanali (per il compromesso quadro cardiovascolare), ritenuti sufficienti, ponendo attenzione al bagno dei bicarbonati per il possibile quadro di acidosi metabolica che il sodio tiosolfato può indurre, monitorandone l'andamento con emogasanalisi venose pre- e post-dialisi.

Nelle settimane successive, malgrado il rapido intervento medico, la malattia presentava un'evoluzione rapidamente progressiva con l'estensione delle lesioni ischemiche di entrambi i polpacci fino ad impossibilità di deambulazione autonoma; si predisponeva così il trasferimento dal reparto di nefrologia a un centro riabilitativo specializzato, presso il quale venivano eseguite biopsie cutanee incisionali a cuneo, di 6 differenti siti, il cui referto risultava compatibile con il quadro di calcifilassi in 5 delle lesioni biopsiate (Fig. 1).

In aggiunta alla terapia medica, sempre presso lo stesso centro, veniva effettuato *curettage* chirurgico delle lesioni ed innesti cutanei sintetici bioinduttivi HMPA (esametilfosforammide) con successive periodiche medicazioni. Dopo circa due mesi di terapia combinata medica e chirurgica, si assisteva ad un progressivo miglioramento delle lesioni (Fig. 2), sino a sospensione di terapia antalgica ed a ripresa dell'autonoma deambulazione.

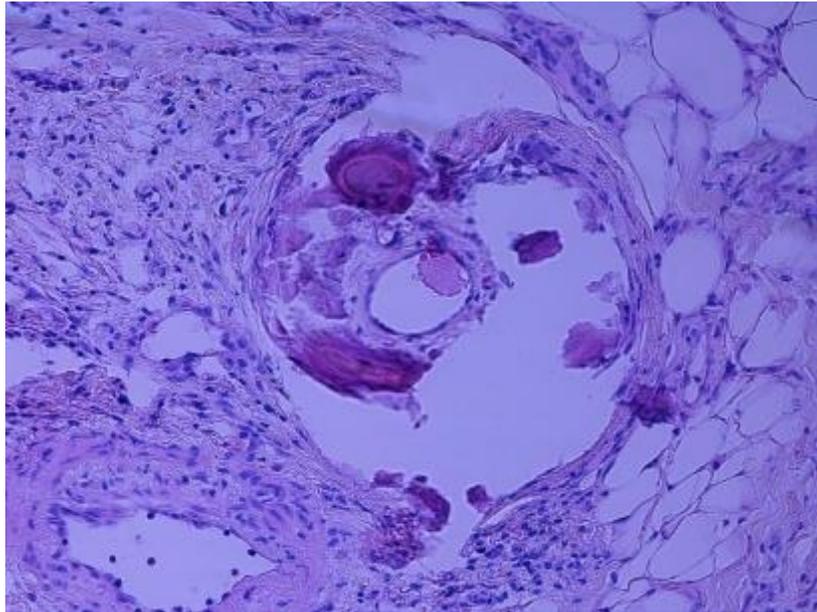


Fig. 1: Biopsia cutanea: Campioni di cute con necrosi tessutale ed ulcerazione, associata a calcificazioni dermo-ipodermiche, a sede prevalentemente vascolare, con liponecrosi del tessuto adiposo ipodermico e abbondante infiltrato infiammatorio misto subacuto, con ricca componente istiocitaria e granulocitaria neutrofila, tessuto di granulazione e fibrosi riparativa. Non evidenza di microrganismi PAS+. Reperti istologici coerenti con calcifilassi.



Fig. 2: Evoluzione delle lesioni dall’inizio del trattamento: A) Tempo 0, alcune iniziali lesioni necrotiche circoscritte con eritema laminare circostante; B) dopo 6 settimane, nonostante la tempestiva terapia, i piccoli vasi del sottocutaneo ormai trombizzati hanno causato l’espansione delle lesioni necrotiche ai polpacci con progressiva tendenza alla confluenza; C) dopo 30 settimane, grazie a curettage chirurgico, innesti cutanei sintetici bioinduttivi e rimozione delle graft metalliche chirurgiche (in questa fase grafts già assorbiti e cicatrizzati), possiamo parlare di risoluzione di malattia acuta; si possono tuttora apprezzare queste estese cicatrici bilateralmente.

In corso di ricovero e nel post degenza si assisteva a una rapida normalizzazione dei valori di paratormone, calcio e fosforo (Tabella 1). Nel mese di marzo, in concomitanza all’intervento di curettage chirurgico, si registrava rialzo degli indici di flogosi (PCR 10.63mg/dL) per sovrainfezione batterica (frequente complicanza e causa di decesso nella CUA) da *E. Cloacae* e *S. Aureus*, trattata efficacemente con terapia antibiotica secondo antibiogramma. I parametri di efficienza dialitica post ricovero erano Kt/V 1.88 (Formula logaritmica di Daugirdas per la misurazione del Kt/V(urea)).

Superata la fase acuta della malattia si discuteva collegialmente il caso clinico con gli specialisti cardiologi per stabilire se ci fosse o meno la necessità di proseguire la terapia anticoagulante. Alla luce della rivalutazione strumentale attraverso l’esame ecocardiografico ed il monitoraggio elettrocardiografico continuo, un CHA(2)DS(2)-VASc score =7 (se ≥ 2 nelle donne rischio moderato-alto di stroke/TIA/embolismo sistemico), si confermava l’indicazione al trattamento anticoagulante per l’elevato rischio di recidiva aritmica.

	11/01/2021	01/02/2021	15/02/2021	01/03/2021	15/03/2021	12/04/2021
Calcio (v.n. 8.8- 10.2mg/dL)	11.2	8.75	9.63	9.63	9.28	9.53
Fosforo (v.n. 2.5 4.5 mg/dL)	7.8	5.4	1.9	4	3.1	1.8
PTH (v.n. 15-65 ng/L)	1661	880	238	–	320	398
PCR (v.n. 0.03-0.5 mg/dL)		1.89	1.96	4.71	10.63	1.74
		RICOVERO OSPEDALIERO				

Tabella 1: Andamento degli esami ematochimici nel tempo.

Vista l'associazione della tAC alla CUA e l'elevato rischio emorragico della paziente che presentava un HAS-BLED score pari a 4 (se ≥ 3 rischio elevato di sanguinamenti maggiori, per cui è consigliato valutare alternative alla terapia anticoagulante), per ovviare ad una terapia anticoagulante orale *sine die*, si optava per l'intervento di LAAO (Fig. 3), che la paziente accettava; la procedura veniva eseguita senza complicanze successive ed in questo modo si poneva definitivamente fine alla tAC, con indicazione ad avvio di temporanea doppia antiaggregazione post procedurale (cardioaspirina e clopidogrel).



Fig. 3: Intervento di LAAO effettuato sulla paziente.

Discussione

La FANV è l'aritmia cardiaca più comune nella popolazione generale, le cui principali complicanze sono l'ictus e l'aumentata mortalità generale; la terapia con anticoagulanti cumarinici o anticoagulanti orali diretti (DOACs) è il cardine del trattamento della FANV nei pazienti con elevato rischio cardio embolico (CHA₂DS₂VASc >1 negli uomini e >2 nelle donne) [5].

I pazienti con malattia renale avanzata sottoposti a dialisi hanno un'elevata prevalenza ed incidenza di fibrillazione atriale, associata a sua volta ad elevata mortalità. Sappiamo inoltre che questa popolazione ha di per sé un elevato rischio di sanguinamento legato allo stato uremico. Nei pazienti affetti da malattia renale cronica avanzata, ed in trattamento emodialitico, attualmente la tAC rimane ancora la terapia di prima scelta in quanto i DOACs si associano ad un'aumentata mortalità e ad eventi emorragici e, per tale motivo, ne è sconsigliato l'utilizzo [5]. Alcuni studi però hanno sollevato dubbi in merito al reale vantaggio dell'utilizzo della tAC per la popolazione dializzata nella prevenzione dell'evento cardioembolico, e di come questa possa essere addirittura più dannosa che di reale beneficio [6]; allo stato attuale tuttavia non esistono trial randomizzati controllati in dialisi che valutino rischi e benefici della tAC rispetto alla *no-therapy*. Le stesse linee guida non forniscono precise indicazioni sulla terapia per la FAVN nei pazienti in trattamento emodialitico, lasciando

spesso alla valutazione del nefrologo e/o cardiologo la decisione di intraprendere l'anticoagulazione sul singolo caso. Nel 2021 è stato pubblicato un'interessante studio randomizzato controllato multicentrico che ha comparato gruppi di pazienti emodializzati terapia con tAC vs Rivaroxaban 10mg, in una mediana temporale di 1.88 anni, con risultato di un rischio di stroke simile per i due gruppi ma un aumentato rischio di mortalità, eventi non cardiovascolari e di eventi emorragici maggiore per i pazienti in tAC, a supporto dell'ipotesi di come la tAC possa essere di maggior danno che beneficio nell'emodialisi e addirittura debba essere evitata, aprendo forse così la strada per il trattamento con DOACs nei pazienti emodializzati cronici [7].

Inoltre, come osservato nel nostro caso clinico, la tAC è anche uno dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di calcifilassi a causa della *down* regolazione della Gla-protein matrix (MPG), una proteina prodotta dalla cellula muscolare liscia nella tonaca media della parete vascolare, la quale previene la trans differenziazione della stessa cellula muscolare in cellula osteoblastica, ed inoltre interagisce con i cristalli di idrossiapatite prevenendo così le calcificazioni. La MPG è attivata da un meccanismo di carbossilazione mediante la gamma-glutamyl carbossilasi, un enzima vitamina K dipendente; la vitamina K quindi previene le calcificazioni vascolari fungendo da cofattore alla carbossilazione di MPG. Bassi livelli di MPG, inoltre, si sono visti associati ad aumentati livelli di Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP2), la quale appartiene alla superfamiglia dei fattori di crescita, ed è coinvolta nell'induzione della differenziazione osteoclastica delle cellule muscolari, creazione *ex novo* di calcificazioni e calcificazioni extra vascolari. Gli antagonisti della vitamina K, quali il warfarin, interferendo con questi meccanismi, sono così promotori del processo di calcificazione extra scheletrica, in sinergia con altri fattori di rischio già di per sé presenti nel paziente con insufficienza renale cronica avanzata (come la flogosi cronica e il rialzo delle citochine infiammatorie, il calo della fetuin-alpha in quanto inibitore delle calcificazioni extra vascolari) [1, 2, 8, 9].

Secondo le recenti linee guida cardiologiche, la LAAO può rappresentare un'alternativa sicura e di efficacia non inferiore all'anticoagulazione orale nei pazienti affetti da FANV con elevato rischio cardioembolico e controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante orale a lungo termine [10].

L'auricola sinistra è un reliquato embrionale che, grazie alla sua ottima capacità di adattarsi ai sovraccarichi pressori o di volume, contribuisce al riempimento diastolico ventricolare grazie alla sua funzione di *reservoir*; inoltre ha anche un'importante funzione endocrina, contribuendo alla produzione di peptidi natriuretici atriali (ANP) e cerebrali ("*brain*", BNP). Il remodeling dell'auricola promuove la stasi ematica e, in sinergia ad altri pathways molecolari favorevoli allo stato pro-trombotico (infiammazione, fattori di crescita, ossido nitrico, asse renina-angiotensina-aldosterone), aumenta così il rischio di eventi tromboembolici [11]. La LAAO, oltre al vantaggio della sospensione dell'anticoagulazione, si è vista associata ad una riduzione dei valori di ANP e di BNP [12, 13].

La LAAO si esegue per via percutanea con accesso venoso femorale in anestesia generale (più raramente può essere utilizzato un approccio ibrido epicardico/endocardico); mediante puntura transettale e guida ecocardiografica transesofagea si accede all'atrio sinistro e si posiziona il device, una struttura tubulare trabecolata, variabile di dimensione e forma [5].

I pazienti candidabili alla LAAO sono: coloro con controindicazione alla terapia anticoagulante cronica per aumentato rischio emorragico (HAS-BLED ≥ 3); con rischio di sanguinamento sottostimato dall'HAS-BLED (es. tumori, trombocitopenia); prolungata tripla terapia antiaggregante; che hanno avuto precedenti sanguinamenti maggiori gastrointestinali con fonte non passibile di risoluzione (es. diffuse angiodisplasie intestinali); nella malattia renale avanzata o in trattamento emodialitico; che non possono adempiere la compliance al trattamento medico anticoagulante prolungato (demenza, patologia psichiatrica, continue interruzioni di terapia per eventi emorragici);

nei pazienti che hanno sviluppato un evento ictale nonostante la terapia orale. Ancora in fase di valutazione sono altre indicazioni cardiologiche come la compresente indicazione ad ablazione cardiaca o in prevenzione primaria per chi presenta elevato rischio di insorgenza di fibrillazione atriale [14, 15, 16, 17].

Un imaging pre-procedurale ottimale è necessario per analizzare l'anatomia e le dimensioni dell'auricola ed eventuali trombi al suo interno, così da permettere di scegliere il miglior accesso per la puntura transettale ed il device migliore per il singolo paziente. I gold standard per l'imaging pre-procedurale sono l'ecocardiografia transesofagea (TEE) per lo studio della presenza di eventuali trombi presenti, e l'angiografia coronarica con tomografia (CCTA), che permette una ricostruzione fedele in 3D dell'anatomia dell'auricola [5].

Per quanto riguarda i rischi peri-procedurali, recenti metanalisi hanno riportato le seguenti complicanze: un 2% di fallimento della procedura, 1% di ictus, 2% di tamponamento cardiaco, un tasso di mortalità del 0.28%, ed un'incidenza di sanguinamento severo ed effusione pericardica rispettivamente dell'1.71% e del 3,25%. Sono raccomandati nel post-operatorio controlli imaging con TEE o CCTA a 6-24 settimane per valutare la presenza di eventuali trombi relati al device e leak peri-device [18].

La doppia terapia farmacologica antiaggregante post impianto riduce il rischio di trombogenesi device-relato e deve essere proseguita da 1 a 6 mesi. I *leak* peri-device invece aumentano il rischio di immissione in circolo di eventuali trombi: *leak* <5mm sono irrilevanti, *leak* di dimensioni maggiori invece richiedono terapia anticoagulante orale o un reintervento di chiusura (anche se non pare avere un chiaro vantaggio questa seconda opzione) [19]; l'incidenza di *leak* patologici varia dagli studi, dall'1% dei casi a tre mesi [20], al 32% a un anno [18].

Una recente metanalisi dei pazienti affetti da FANV ha combinato i dati dei due maggiori studi clinici randomizzati (PROTECT-AF [18] e PREVAIL [21]) che comparavano la non inferiorità della sicurezza e dell'efficacia della LAAO rispetto alla tAC in termini di evento ictale, embolismo sistemico e morte cardiaca; è stata dimostrata una minor incidenza nella LAAO di stroke emorragico (HR: 0.20), ictus con disabilità severa (HR: 0.45), e mortalità cardiovascolare/morte inspiegata (HR: 0.59).

Nell'ambito dell'utilizzo della terapia anticoagulante nei pazienti affetti da malattia renale cronica, occorre fare una precisazione tra la popolazione in trattamento conservativo e in trattamento renale sostitutivo.

Nella popolazione generale e nell'MRC fino al III stadio con FANV, i DOACs sono attualmente riconosciuti dalle linee guida come terapia di prima linea per maggior sicurezza ed efficacia; le metanalisi [21, 22] descrivono la LAAO inferiore nella prevenzione dell'ictus ischemico rispetto ai DOACs, anche se la LAAO pare per alcuni essere più efficace nella prevenzione degli eventi emorragici rispetto sia ai DOACs che al trattamento antiaggregante [23].

Nella popolazione emodializzata attualmente non disponiamo ancora di studi multicentrici randomizzati, ma la procedura di LAAO si sta facendo sempre più spazio e sta guadagnando interesse, in considerazione delle molteplici comorbidità e degli effetti collaterali della tAC nella popolazione dializzata. Uno studio prospettico italiano multicentrico [24] ha messo a confronto tre coorti di pazienti emodializzati con fibrillazione atriale: il primo gruppo sottoposto a LAAO per elevato rischio emorragico o controindicazione alla tAC (n=92); il secondo gruppo in terapia con tAC (n=114); il terzo costituito da pazienti che non assumevano nessun tipo di terapia (n=148). Gli endpoint primari considerati sono stati l'incidenza di complicanze peri-procedurali, l'incidenza di eventi tromboembolici o emorragici a 2 anni, e la mortalità a 2 anni. Nel gruppo sottoposto a LAAO sono state riportate 2 complicanze maggiori peri procedurali e nessun evento tromboembolico nei 2 anni di follow-up, invece, per quanto riguarda il rischio di sanguinamento (considerando che i

pazienti dopo l'impianto assumono doppia terapia antiaggregante), non ci sono state differenze statisticamente significative rispetto al gruppo in tAC nei primi 3 mesi; diversamente, nei successivi 21 mesi si è vista una maggior incidenza di sanguinamenti in coloro che assumevano tAC (HR 6.48). La mortalità generale è stata maggiore nei pazienti in tAC (HR 2.76) e nei *no-therapy* (HR 3.09) rispetto alla coorte LAAO, con un'incidenza di eventi cardiovascolari non fatali significativamente inferiore per quest'ultimo gruppo rispetto alle altre coorti. Dato l'elevato rischio di eventi emorragici post-procedura di LAAO, è in fase di discussione la reale necessità di una doppia terapia antiaggregante e di come la monoterapia possa essere già di per sé sufficiente non solo nella LAAO, ma anche nell'evento ischemico miocardico [25, 26, 27, 28, 29].

Anche in termini di farmaco-economia, un recente studio ha mostrato come l'intervento di chiusura dell'auricola sinistra sia vantaggioso nel lungo tempo in termini di spesa sanitaria rispetto alla tAC ed i DOACs [30].

Conclusioni

Nei pazienti con FANV e malattia renale terminale, sottoposti a dialisi cronica, i DOACs attualmente rimangono ancora controindicati e la tAC non previene completamente gli eventi embolici, procurando al contempo un elevato rischio di sanguinamento. Pertanto, la LAAO pare essere un'alternativa sicura ed efficace per quei pazienti con elevato rischio di sanguinamento o controindicazione alla terapia anticoagulante cronica, come nei casi di calcifilassi. La procedura di chiusura dell'auricola sinistra ha dei limiti, quali l'attuale ridotta diffusione nei centri cardiovascolari, la necessità di un buon *expertise* da parte dei cardiologi interventisti, ed il suo costo relativamente elevato. Il nefrologo dovrebbe tenere in considerazione questa possibilità terapeutica, soprattutto nei pazienti in terapia cronica con anticoagulanti cumarinici, valutando gli opportuni rischi e benefici in collaborazione con l'equipe cardiologica di riferimento. Attualmente persiste la necessità di maggiori dati in merito alla sicurezza a lungo termine della procedura di chiusura dell'auricola sinistra, e di nuove analisi sulla popolazione emodializzata.

BIBLIOGRAFIA

1. Josep-Vicent e C. David, 50 Key Questions on: Calciphylaxis in Chronic Kidney Disease, Permanyer, 2018, 2018, ISBN-13 : 978-8417221829, ISBN-10 : 8417221824.
2. -V. T. David Cucchiari, Calciphylaxis en pacientes con enfermedad renal crónica: una enfermedad todavía desconcertante y potencialmente mortal, Revista de la Sociedad Española de Nefrología, 2018, DOI 10.1016/j.nefro.2018.05.007.
3. U. Nigwekar, R. Thadhani e V. M. Brandenburg., Calciphylaxis, N Engl J Med 2018, p. doi: 10.1056/NEJMra1505292, May 3, 2018.
4. M. Brandenburg et al., Improvement in wound Healing, pain, and quality of life after 12 weeks of SNF472 treatment: a phase 2 open-label study of patients with calciphylaxis, <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00631-0>.
5. S. L. Giovanni Cimmino, Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: An Emerging Option in Patients with Atrial Fibrillation at High Risk of Bleeding, <https://doi.org/10.3390/medicina57050444>.
6. Dahal, S. Kunwar, J. Rijal, P. Schulman e J. Lee, Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies, <https://doi.org/10.1378/chest.15-1719>.
7. An S. De Vriese, et al., Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial, JASN, <https://doi.org/https://doi.org/10.1681/ASN.2020111566>, June 2021.
8. Amina F Zebboudj, et al., Matrix GLA Protein, a Regulatory Protein for Bone Morphogenetic Protein-2, Journal of Biological Chemistry, 2002, <https://doi.org/10.1074/jbc.M109683200>.
9. José Lucas Daza, et al., Calciphylaxis in Patients with Chronic Kidney Disease Case Presentation and Review, Open Journal of Nephrology , 2021, <https://doi.org/10.4236/ojneph.2021.113027> .
10. Holmes, V. Reddy, Z. Turi, S. Doshi, H. Sievert, M. Buchbinder, C. Mullin e P. Sick, Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A randomised non-inferiority trial., Lancet 2009, 374, 534–542., [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61343-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X).
11. Al-Saady, O. Obel e A. Camm, Left atrial appendage: Structure, function, and role in thromboembolism, Heart 1999.
12. Granier, G. Laugadin, F. Massin, S. Cade, P. Winum, C. Freitag e J. Pasquie, Occurrence of incomplete endothelialization causing residual permeability after left atrial appendage closure., J. Invasive Cardiol. 2018, 30, 245–250., <https://doi.org/10.3390/medicina57050444>.
13. 14. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks et al., ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS., Eur. Heart J., 2016.
14. Lempereur e A. Aminian, Left Atrial Appendage Occlusion in Patients With Atrial Fibrillation and Previous Major Gastrointestinal Bleeding, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.046>.
15. Kim, J. Shim e S. Oh, Electrical isolation of the left atrial appendage increases the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack regardless of postisolation flow velocity, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.09.012>.
16. Fassini e S. Conti, et al., Concomitant cryoballoon ablation and percutaneous closure of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation, 2016, <https://doi.org/10.1093/europace/euw007>
17. Wintgens e A. Romanov, et al., Combined atrial fibrillation ablation and left atrial appendage closure: Long-term follow-up from a large multicentre registry, <https://doi.org/10.1093/europace/euy025>.
18. Holmes, V. Reddy, Z. Turi, S. Doshi, H. Sievert, M. Buchbinder, C. Mullin e P. Sick, Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A randomised non-inferiority trial., Lancet 2009, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61343-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X).
19. Glikson, R. Wolff, G. Hindricks, J. Mandrolia, A. Camm, G. Lip, L. Fauchier, T. Betts, T. Lewalter, J. Saw, et al., EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion—An update., EP Eurospace, 2019, <https://doi.org/10.1093/europace/euz258>.
20. Boersma, B. Schmidt, T. Betts, H. Sievert, C. Tamburino, E. Teiger, E. Pokushalov, S. Kische, T. Schmitz, K. Stein et al., Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: Peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry, Heart Rhythm Society, 2017, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv730>.
21. Holmes, S. J. Kar, M. Price, B. Whisenant, H. Sievert, S. Doshi, K. Huber e V. Reddy, Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial., J Am Coll Cardiol., 2014, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.017>.
22. Q. Ontario., Left Atrial Appendage Closure Device with Delivery System: A Health Technology Assessment., Ont Health Technol

- Assess Ser, 2017, PMID: 28744335 PMCID: PMC5515321.
23. Sahay, L. Nombela-Franco, et al., Efficacy and safety of left atrial appendage closure versus medical treatment in atrial fibrillation: A network meta-analysis from randomised trials., *Heart*, 2017, <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309782>.
 24. Genovesi, L. Porcu, G. Slaviero, G. Casu, S. Bertoli, et al., Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis, *J Nephrol*, 2021, <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00774-5>.
 25. Burlacu, S. Genovesi, A. Basile, S. Ortiz e M. et al., Coronary artery disease in dialysis patients: evidence synthesis, controversies and proposed management strategies es. *J Nephrol.*, 2020, <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00631-0>.
 26. Merella, G. Lorenzoni, N. Marziliano, et al., Nonvalvular atrial fibrillation in high-hemorrhagic-risk patients: state of the art of percutaneous left atrial appendage occlusion., *J Cardiovasc Med*, 2019, 10.2459/JCM.0000000000000735.
 27. Merella, G. Lorenzoni, A. Delitala, F. Sechi, F. Decandia e a. G Viola, Left atrial appendage occlusion in high bleeding risk patients., *J Interv Cardiol*, 2019 <https://doi.org/10.1155/2019/6704031>.
 28. Chen, F. Weise, K. Chun e B. Schmidt, Antithrombotic strategies after interventional left atrial appendage closure: an update., *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(9):675–678., <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1510316> . Epub 2018 Aug 29. PMID: 30095350.
 29. Ledwoch, K. Sievert, L. Boersma, M. Bergmann, et al., Investigators Initial and long-term antithrombotic therapy after left atrial appendage closure with the WATCHMAN. *EP Europace.*, 10.1093/europace/euaa074, 2020.
 30. Reddy, R. Akehurst, M. Gavaghan, S. Amorosi e J. H. DR, Cost-effectiveness of left atrial appendage closure for stroke reduction in atrial fibrillation: analysis of pooled, 5-year long-term data., *J Am Heart Assoc* 8(13):e011577., 2019 <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011577>.