

L'imaging quantitativo nella clinica nefrologica: i limiti e le potenzialità dell'elastosonografia

In Depth Review

Antonio Granata¹, Giulio Distefano², Rosario Maccarrone¹, Francesco Pesce³, Costanza Giuseppa⁴, Antonio Digiacomo², Antonio Basile⁵, Marcello Romano⁶, Vito Cantisani⁷

1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. per l'emergenza "Cannizzaro" - Catania (CT), Italia

2 U.O.C. Medicina Generale, Dipartimento di Medicina, Ospedale "R. Guzzardi" di Vittoria, ASP Ragusa, Ragusa, Italia

3 U.O.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto d'organo, Dipartimento di Emergenze e Trapianti d'organo, Università "Aldo Moro" di Bari, Bari, Italia

4 UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "Vittorio Emanuele" - Gela, Caltanissetta, Italia

5 U.O.C. Radiologia I, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-San Marco, Università di Catania, Catania, Italia

6 U.O.C. Geriatria, Azienda Ospedaliera Garibaldi, Catania, Italia

7 Dipartimento di Radiologia, Policlinico Umberto I, "Università La sapienza" di Roma, Roma, Italia



Giulio Distefano

Corrispondenza a:

Giulio Distefano

U.O.C. Medicina Generale, Dipartimento di Medicina, Ospedale Guzzardi, ASP Ragusa

Via Papa Giovanni XXIII, 97019, Vittoria (RG), Italy

Fax/Tel number: +393385020778

e-mail address: giuliodistefano@gmail.com

ABSTRACT

La patologia renale cronica, indipendentemente dall'eziologia, provoca un sovertimento strutturale del parenchima con progressivo sviluppo di fibrosi. Il grado di fibrosi renale sembrerebbe correlare con un rischio aumentato di progressione verso l'uremia terminale; pertanto, il monitoraggio nel tempo della fibrosi renale può svolgere un ruolo importante nel follow-up delle patologie renali sia focali che diffuse, e nella valutazione della risposta ai trattamenti. La biopsia renale è l'unica metodica in grado di fornire informazioni oggettive e confrontabili sull'estensione della fibrosi rispetto al parenchima sano ma, data la sua invasività, non è indicata per il follow-up dei pazienti con malattia renale cronica.

L'elastosonografia rappresenta una metodica ultrasonografica innovativa e non invasiva che consente la misura dell'elasticità tissutale attraverso la trasmissione di onde meccaniche e la misurazione della loro velocità di propagazione. Sebbene numerosi autori abbiano dimostrato l'utilità delle tecniche elastosonografiche per la quantificazione della fibrosi epatica, pochi sono gli studi sistematici sulle applicazioni dell'elastosonografia nelle patologie renali. Inoltre, fattori quali la profondità dei reni nativi rispetto al piano cutaneo, l'elevata anisotropia del tessuto renale e la possibilità di esaminare solamente una piccola regione di interesse limitano ad oggi la diffusione della metodica nella pratica clinica.

Obiettivo di questa *review* è quello di riesaminare i principi fisici dell'elastosonografia e di passare in rassegna le ultime evidenze circa le possibili applicazioni del modulo ARFI (*acoustic radiation force impulse*) nello studio delle patologie renali.

PAROLE CHIAVE: ultrasonografia, fibrosi, elastosonografia renale, ARFI, quantitative imaging

Introduzione

La malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) è una condizione patologica ad elevata prevalenza nella popolazione generale, caratterizzata da alterazioni della funzione renale e/o anomalie strutturali presenti per più di tre mesi, con variabile tendenza alla progressione verso forme più gravi di insufficienza d'organo [1]. Sebbene numerose patologie del parenchima, dei vasi o delle vie escretrici (sia primitive che secondarie) possano provocare la CKD, la fibrosi d'organo rappresenta la caratteristica comune a tutti i differenti meccanismi patogenetici responsabili di danno renale. Il grado di fibrosi sembra inoltre essere correlato con un maggior rischio di progressione verso l'*End Stage Renal Disease* (ESRD), pertanto possiede un elevato valore predittivo negativo per l'outcome delle patologie renali croniche [2].

La biopsia renale percutanea ecoguidata è il "gold standard" nella diagnosi delle patologie del parenchima renale ed è l'unico esame in grado di fornire una quantificazione precisa e riproducibile della fibrosi, ma d'altra parte è anche una metodica invasiva, scarsamente tollerata dal paziente e potenzialmente associata ad eventi avversi [3]. L'imaging ultrasonografico rappresenta uno strumento di enorme potenzialità diagnostica in quanto fornisce informazioni sia di carattere morfologico che funzionale. Il suo ruolo è ormai consolidato nella pratica clinica quotidiana sia del nefrologo che del radiologo clinico: si pensi ad esempio al ruolo dell'ecografia multiparametrica nella valutazione ambulatoriale del paziente nefropatico [4], dell'eco-color Doppler nello studio degli indici di resistenza intraparenchimali e della vascolarizzazione renale [5], e al ruolo dell'ecografia nel management degli accessi vascolari [6, 7].

Alcune tecniche di studio sono state appositamente progettate per studiare le caratteristiche di resistenza ed elasticità dei tessuti; tali tecniche rientrano complessivamente sotto il nome di "elastometria" e si basano sull'evidenza che la sostituzione del tessuto sano con tessuto fibrotico modifica le caratteristiche di risposta elastica ad una stimolazione meccanica, come già accertato su modelli sperimentali [8]. L'elastometria può essere ottenuta in ambiente radiologico attraverso sequenze dedicate di imaging in risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging*, MRI) utilizzando un device pneumatico esterno che esercita compressioni meccaniche a frequenza standard ed un drive passivo [9]. Questo tipo di indagine strutturale è stata ampiamente utilizzata nello studio delle epatopatie croniche, dove riproducibilità ed accuratezza sono sostenute da evidenze consolidate, ma richiede l'utilizzo di macchinari sofisticati (con conseguente incremento della spesa, impiego orario di apparecchiature di altri reparti, tempi di prenotazione variabili) ed inoltre non è routinaria per lo studio del parenchima renale. L'ultrasonografia permette di ottenere informazioni di tipo meccanico sui tessuti esplorati in maniera non invasiva, economica e veloce, con il vantaggio di poter essere agevolmente eseguita anche in ambiente ambulatoriale. I campi di applicazione comunemente accettati per l'elastosonografia sono rappresentati dalla caratterizzazione di lesioni focali o diffuse del parenchima epatico, la diagnostica senologica e lo studio della patologia muscoloscheletrica. Gli studi finora pubblicati circa l'utilizzo di tali metodiche in ambito nefrologico hanno mostrato risultati equivoci, ma per lo più incoraggianti [10].

I reni hanno una collocazione profonda in addome e presentano un'architettura estremamente complessa, in cui coesistono due compartimenti strutturalmente diversi (corticale e midollare) e un'elevata vascolarizzazione intraparenchimale: l'insieme di questi fattori riduce l'accuratezza diagnostica dell'elastosonografia renale e ne ha limitato l'utilizzo nella pratica clinica. Obiettivo di questa *review* è quello di riesaminare i principi fisici dell'elastosonografia e di passare in rassegna le ultime evidenze circa le possibili applicazioni del modulo ARFI (*acoustic radiation force impulse*) nello studio delle patologie renali.

Principi base di funzionamento dell'elastasonografia

Da un punto di vista fisico, il concetto di rigidità tissutale è da intendersi come la propensione di un tessuto ad allungarsi o accorciarsi a seguito dell'azione di una forza di carico. La quantificazione oggettiva di tali caratteristiche è rappresentata dal modulo di elasticità (o modulo di Young), una costante di proporzionalità che mette in relazione la forza applicata su una determinata area di superficie (*shear stress*) e le variazioni delle dimensioni del tessuto che ne derivano (*strain*) [11].

Idealmente, esistono due modalità di somministrazione della forza: la "*simple shear*", in cui è applicata una singola forza compressiva su un unico punto, e la "*pure shear*" in cui la forza compressiva è applicata a tutta la superficie. L'elastasonografia sfrutta le immagini ultrasonografiche per osservare le deformazioni dei tessuti indotte da entrambe le modalità di somministrazione della forza, generando una sequenza di immagini bidimensionali in *real-time*. In altre parole, i metodi di studio elastasonografici non consentono una valutazione diretta delle proprietà meccaniche dei tessuti esplorati, ma valutano la risposta ad una sollecitazione meccanica indotta da una sorgente esterna e la riproducono in una forma interpretabile per l'osservatore. L'elastogramma rappresenta il metodo più intuitivo di rappresentazione visiva delle caratteristiche elastometriche del tessuto esplorato ed è caratterizzato da una mappa colorimetrica sovrapposta all'immagine ecografica tradizionale del tessuto esplorato [12]. L'elastasonografia arricchisce pertanto l'informazione pervenuta attraverso l'ultrasonografia tradizionale, integrandola con parametri in grado di stimare in modo oggettivo e riproducibile le caratteristiche elastiche dei tessuti esaminati. In quest'ottica, essa può essere considerata la naturale evoluzione della pratica semeiologica della palpazione manuale, rispetto alla quale lascia meno spazio a erronee interpretazioni personali, ha caratteristiche riproducibili ed è in grado di esaminare tessuti profondi altrimenti non esplorabili [13].

Tecniche a confronto: metodi quasi-statici vs metodi dinamici

In linea generale, le tecniche elastasonografiche differiscono per la modalità attraverso cui la forza di carico viene erogata al tessuto da esaminare. Il metodo quasi-statico (*strain elastography – SE*) rappresenta la prima metodica elastasonografica introdotta nella pratica clinica. Essa prevede l'applicazione dall'esterno di una compressione statica da parte dell'operatore, quindi la deformazione tissutale viene stimata attraverso la comparazione tra l'immagine ultrasonografica B-mode iniziale (presa come riferimento) e quella immediatamente successiva alla somministrazione dell'impulso. Questa tecnica ha dei limiti: 1) l'entità della compressione statica non può essere quantificata in quanto è operatore-dipendente (è nota infatti solo l'entità della deformazione); 2) il suo utilizzo è circoscritto allo studio di organi superficiali, quali mammella e tiroide; per lo studio degli organi più profondi (fegato, rene) si può ricorrere a fonti di stimolazione meccanica endogene, quali le pulsazioni cardiache/arteriose o la respirazione [11]. Nei metodi dinamici (*shear wave elastography – SWE*), la forza di carico è costituita da una radiazione acustica, che può essere una transitoria e di breve durata oppure oscillatoria con frequenza fissa. In entrambi i casi, la forza applicata genera una perturbazione che deformerà il tessuto sia in senso longitudinale (onde di compressione – *compressional waves*) che perpendicolare (onde di taglio – *shear waves*). Le onde acustiche di compressione utilizzate in ecografia B-mode viaggiano ad elevate velocità lungo i tessuti (1450-1550 m/s), mentre le onde di taglio sono molto più lente (1-10 m/s). La SWE sfrutta le onde acustiche di compressione sia per generare le onde di taglio che per intercettarle, stimarne la velocità di propagazione (*shear wave speed – SWS*) e infine ricavare algebricamente il modulo di Young del tessuto esaminato. Le tecniche di elastasonografia dinamica consentono di elaborare un elastogramma a più alta risoluzione rispetto al metodo quasi-statico; tuttavia, la disponibilità di un

trasduttore capace di generare le onde di taglio, di misurare le minime deformazioni tissutali da esse indotte e nel contempo di limitare le sovrapposizioni con le onde di compressione (le onde infatti rimbalzano e si mescolano quando incontrano tessuti a diversa impedenza acustica, rendendosi di fatto indistinguibili) richiede tecnologie più complesse e costose [14]. Tra i metodi dinamici, di seguito vengono elencate brevemente le tecniche di interesse attuale (Tabella I).

Vibro-acustografia (Vibro-acoustography): il trasduttore genera due raggi ad ultrasuoni confocali che possiedono frequenze leggermente diverse tra loro (ω_0 e $\omega_0 + \omega$). L'interferenza tra i due raggi fa vibrare il tessuto esattamente nel punto focale oggetto di studio alla frequenza ω . La vibrazione viene catturata da un apparecchio ricettivo (idrofono) in grado di differenziare la frequenza della risposta tissutale rispetto a quella originale. Al fine di creare l'elastogramma finale, il punto focale viene di volta in volta spostato da una zona all'altra in modo da studiare le proprietà elastiche del tessuto in aree di interesse differenti. Questo tipo di analisi "*point-by-point*" richiede lunghi tempi di acquisizione che ne rendono difficile l'implementazione in tempo reale e *in vivo*. Inoltre, i dati estrapolati risentono non solo dell'elasticità tissutale, ma anche dell'ampiezza della forza generata e della geometria dell'oggetto vibrante [15].

Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI): il trasduttore alterna fasi di radiazione a fasi di lettura. A differenza della vibro-acustografia, la metodica ARFI utilizza un unico fascio ultrasonoro focalizzato. In fase di radiazione, il fascio ultrasonoro dà origine a onde meccaniche trasversali che si propagano dall'epicentro verso l'esterno. Durante la fase di lettura, il trasduttore elabora le informazioni di ritorno derivanti da tali sollecitazioni in modo da produrre un'analisi qualitativa delle proprietà elastiche del tessuto insonato. Rispetto alle altre metodiche di SWE, il metodo ARFI ha dimostrato la maggiore risoluzione di contrasto, minore generazione di artefatti e minore influenza dal movimento di tessuti limitrofi all'area da esplorare; inoltre, la modalità di erogazione della forza di radiazione acustica non è operatore-dipendente [16, 17].

Elastosonografia transiente monodimensionale (1D transient elastography – TE): la superficie anteriore del trasduttore agisce come un pistone vibrante che invia un impulso meccanico a bassa frequenza sulla superficie del tessuto da esaminare. Questo dà origine a onde sferiche sia di compressione che di taglio che si propagano nel tessuto. L'entità delle deformazioni tissutali viene stimata attraverso un trasduttore ad ultrasuoni monodimensionale che genera impulsi di lettura in sequenza al fine di registrare gli echi di retro-diffusione in funzione della profondità e del tempo: sarà così possibile derivare la velocità di propagazione delle onde meccaniche e quindi il modulo di Young del tessuto esaminato [18]. La 1D-TE è diventata una metodica di riferimento per lo studio della patologia cronica e della fibrosi epatica, in particolare con il brevetto commercialmente noto come FibroScan® (Echosens, Parigi, Francia) [19].

Elastosonografia transiente bidimensionale (2D transient elastography – TE): la 1D-TE consente di analizzare solamente una porzione molto ristretta di tessuto, paragonabile ad un cilindro con diametro molto ristretto posto in asse con il trasduttore ultrasonografico. La 2D-TE supera questo limite. Il sistema vibrante del trasduttore è composto da due barre poste simmetricamente rispetto alla sorgente del fascio ultrasonoro. Le onde meccaniche a bassa frequenza generate dalle barre sono in grado di deformare il tessuto lungo una superficie longitudinale molto più estesa, mentre il trasduttore ultrasonico attiva tutti i cristalli piezoelettrici con la stessa fase in modo da emettere un'onda piana per la lettura degli echi di ritorno (*Ultrafast Ultrasound Imaging – UUI*). La tecnologia UUI consente di ridurre drasticamente il tempo di scansione di ogni singola immagine e di aumentare il frame-rate per l'acquisizione in tempo reale. La 2D-TE offre la possibilità di esaminare la propagazione delle onde di taglio in più punti contemporaneamente, ma la necessità di installare le barre vibranti nel trasduttore rende l'apparecchiatura ingombrante e di difficile utilizzo nella pratica clinica [20].

Shear wave elasticity imaging (SWEI): questa metodologia sfrutta gli stessi principi del modulo ARFI sia per l'eccitazione meccanica del tessuto che per le modalità di ricezione delle deformazioni tissutali, ma con alcune importanti differenze. Nella metodica ARFI la formazione dell'elastogramma finale richiede molteplici analisi ripetute in ROI differenti, pertanto il raggio di eccitazione e quello di lettura possono essere considerati sovrapposti. Al contrario, nella SWEI il raggio di eccitazione rimane fisso mentre quello di lettura analizza le deformazioni tissutali seguendo la direzione di propagazione delle onde meccaniche anche al di fuori della ROI. Ciò consente una valutazione quantitativa della velocità di propagazione dell'onda meccanica (e quindi della rigidità tissutale) al prezzo di una elaborazione dei dati molto complessa che penalizza la risoluzione dell'immagine [21].

Supersonic Shear Imaging (SSI): la tecnica condivide la stessa tecnologia della 2D-TE, con la differenza che il sistema vibrante viene sostituito dalla forza di radiazione acustica. La SSI utilizza un unico fascio ultrasonoro focalizzato, tuttavia il punto focale non rimane fisso, bensì si sposta a diverse profondità lungo l'asse longitudinale a velocità elevatissima (supersonica, per l'appunto), di gran lunga superiore rispetto alla velocità di propagazione delle onde sferiche che si generano in ogni singola sorgente. Se consideriamo il fenomeno come simmetrico rispetto all'asse dei punti focali, ne deriva che il fronte d'onda assumerà il profilo di un cono (*Mach cone*). In un secondo momento, il trasduttore passerà alla modalità UUI per analizzare le onde di taglio che si propagano attraverso il tessuto in tempi rapidissimi (meno di 30 msec), al punto da rendere trascurabile la minima sensibilità della metodica ai movimenti del paziente *in vivo*. Ne consegue che l'elastogramma finale può essere visualizzato in tempo reale, al pari di un'immagine ecografica convenzionale. La SSI ha anche il vantaggio di utilizzare la classica sonda ecografica senza l'aggiunta di altri apparati, con evidenti vantaggi economici e pratici [22].

Tecnologia	Caratteristiche	Ref.
Vibro-acustografia	Il trasduttore genera due fasci ultrasonori confocali con frequenze leggermente diverse; la vibrazione del punto focale sollecitato da questi due fasci viene recepita da un idrofono di superficie, che differenzia la frequenza di risposta tissutale <i>point-by-point</i>	[15]
ARFI	Il trasduttore genera onde meccaniche trasversali che si propagano nel tessuto ed elabora successivamente le onde di ritorno da una ROI per costruire una mappa delle caratteristiche elastiche del tessuto attraverso l'analisi della frequenza e della velocità di propagazione	[16, 17]
1D-TE	Il trasduttore genera impulsi meccanici a bassa frequenza che determinano onde trasversali e di taglio: l'entità della deformazione tissutale è stimata attraverso la registrazione degli echi di retrodiffusione	[18]
2D-TE	Rispetto alla tecnica 1D-TE, si possono esaminare contemporaneamente più punti, aumentando la velocità di campionamento per un tessuto, ma richiede le applicazioni di barre vibranti supplementari nel trasduttore che aumentano l'ingombro	[20]
SWEI	Il trasduttore in fase di ricezione analizza le deformazioni tissutali seguendo la direzione di propagazione delle onde meccaniche anche al di fuori della ROI	[21]
SSI	Il traduttore produce un unico fascio ultrasonoro il cui fuoco non rimane fisso ma si sposta secondo l'asse longitudinale della scansione a diverse profondità; il trasduttore in fase ricettiva analizza la propagazione delle onde di taglio generate dagli echi riflessi	[22]

Tabella 1: Principali caratteristiche delle tecniche ultrasonografiche per l'elastometria con applicazioni cliniche. ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse, 1D-TE: elastosonografia transiente monodimensionale, 2d-TE: elastosonografia transiente bidimensionale, SWEI: Shear wave elasticity imaging, SSI: Supersonic Shear Imaging, ROI: region of interest (regione di interesse).

L'imaging elastosonografico renale nella pratica clinica

Negli studi pubblicati in letteratura, la rigidità del parenchima renale è stata valutata principalmente mediante tecniche di SWE, e in particolare la tecnica ARFI. Analogamente all'ecografia tradizionale, il rene può essere insonato facendo ricorso a diversi approcci (anteriore, posteriore, laterale) e scansioni (longitudinali, coronali, trasversali, oblique) utilizzando una sonda convex a frequenza di trasmissione variabile da 2 a 5 MHz. È preferibile eseguire l'esame dopo un periodo di digiuno di almeno 6 ore al fine di prevenire l'interposizione dei gas intestinali. Sebbene non esista un protocollo standardizzato, nella pratica clinica si è soliti rilevare dalle 3 alle 12 misurazioni elastosonometriche in punti diversi del parenchima corticale e midollare; la rigidità del parenchima viene quindi calcolata come media dei valori ottenuti. L'esame prevede una sequenza di passaggi che possono essere così riassunti:

1. studio del rene in ultrasonografia convenzionale per ricavare informazioni sulla conformazione a riposo del tessuto;
2. invio di un impulso focalizzato ad alta intensità necessario a causare la deformazione locale del tessuto attraverso la forza di radiazione acustica. L'analisi avviene "point-by-point" e può essere estesa ad una regione di interesse (*region of interest, ROI*) molto ristretta. La ROI può essere disegnata sull'immagine ecografica B-mode del tessuto da esaminare e può essere posizionata ad una profondità variabile rispetto alla sonda in relazione alla regione d'organo target, con influenza limitata da parte dei tessuti circostanti (Fig. I e II) [17];
3. analisi quantitativa della velocità di propagazione delle onde di deformazione tissutale attraverso l'utilizzo di molteplici impulsi di lettura focalizzati: meno elastico è il tessuto esaminato, maggiore sarà la velocità di propagazione delle onde;
4. analisi qualitativa dell'elasticità tissutale mediante la generazione di un'immagine in scala dei grigi, utile soprattutto nei casi in cui l'elevata risoluzione spaziale rappresenta un parametro critico (ad esempio per la caratterizzazione delle lesioni solide).

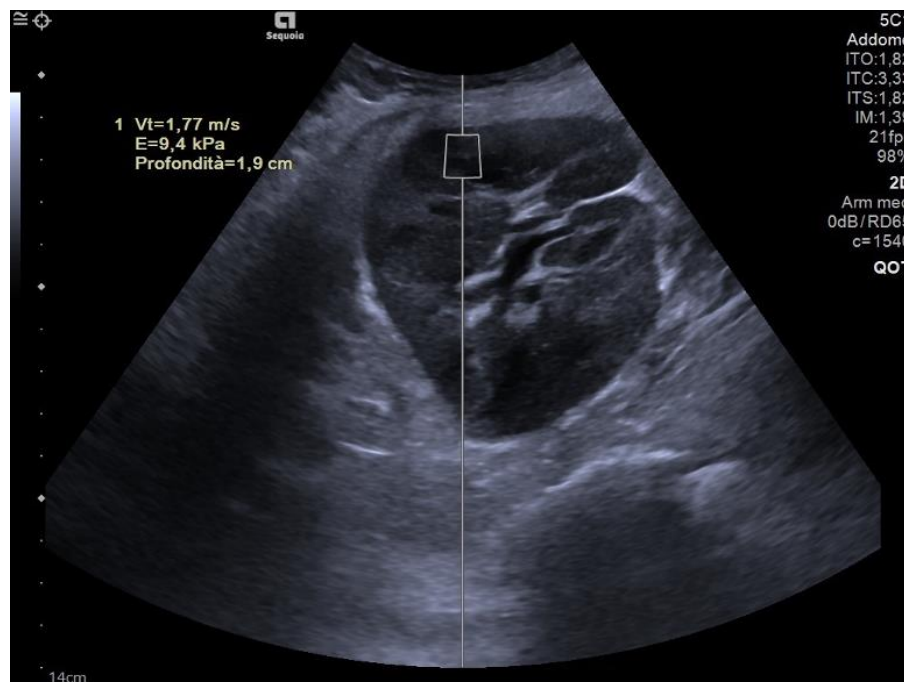


Figura 1: Acquisizione dei dati elastosonografici con tecnica ARFI in un rene nativo. La ROI (*region of interest*) è stata posizionata in corrispondenza della regione corticale del rene destro di un volontario, in questa immagine in sezione assiale; l'analisi dimostra che i parametri elastosonografici rilevati sono quelli attesi per un soggetto adulto sano.

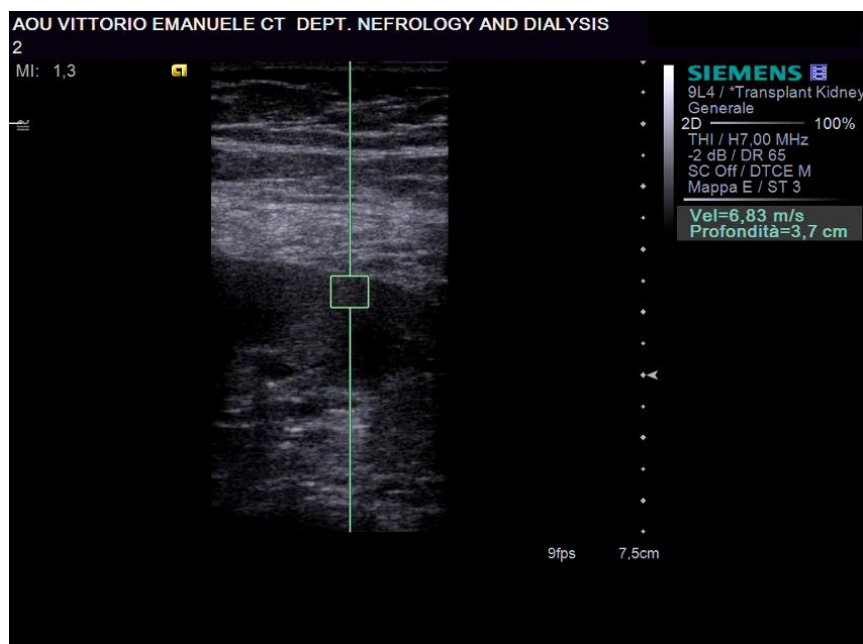


Figura 2: Acquisizione dei dati elastosonografici con tecnica ARFI in un rene trapiantato. La ROI è stata posizionata in corrispondenza della regione corticale del rene trapiantato in fossa iliaca destra in corso di disfunzione dell'organo. In questo caso sono stati rilevati valori di SWS (shear wave speed) circa tre volte superiori al cut-off descritto in letteratura per il rene trapiantato con normale funzione, in linea con quanto clinicamente atteso.

Nella valutazione elastosonometrica del rene, alcuni “*confounding factors*” sono stati evidenziati dalle linee guida EFSUMB: anisotropia renale, idronefrosi e perfusione ematica [23]. L’anisotropia è la caratteristica per la quale una misurazione di una determinata grandezza fisica (in questo caso, la velocità di propagazione di onde meccaniche) può variare in relazione alla tecnica di misurazione adottata, e nello specifico alla direzione dell’insonazione. L’anisotropia è strettamente legata all’anatomia della regione corticale e midollare del rene [24]: se la misura dell’elasticità avviene mediante onde parallele alle strutture tubulari e alle arterie interlobulari, la velocità di propagazione delle onde tende ad incrementare rispetto alla valutazione eseguita perpendicolarmente all’asse delle piramidi [8, 25]. La perfusione ematica è responsabile di importanti variazioni nella misurazione della SWS sia in presenza di glomerulosclerosi, e quindi per modificazioni locoregionali del microcircolo, che in presenza di alterazioni di perfusione per occlusione dell’arteria renale che trombosi della vena renale, con variazioni di oltre 500% rispetto ai valori basali [23, 26]. L’idronefrosi incide fino al 137% [24]. La profondità dell’organo bersaglio è un limite sostanziale per tutte le tecniche elastosonografiche, e il sistema ARFI non è da meno. Bota et al [27] hanno riportato che la SWS si riduce fino al 27% incrementando di tre centimetri la profondità della ROI. Questo dato potrebbe essere particolarmente importante nei pazienti obesi e/o con anomalie congenite di posizione del rene, nei quali l’elastosonografia potrebbe essere del tutto inattendibile.

Il ruolo della tecnica ARFI nel rene normale e patologico

Il ruolo dell’elastometria per la valutazione del danno d’organo diffuso è stato ampiamente studiato per il fegato, in cui esiste una proporzione tra SWS e grado di fibrosi; le evidenze in letteratura sono più limitate, e discordanti, per l’analisi qualitativa e quantitativa dell’elastometria nelle patologie focali e diffuse dei reni. È importante notare che i valori di riferimento di SWS sembrano essere validi solo in relazione alla tecnica ARFI: infatti, utilizzando altre tecniche ultrasonografiche sono stati riportati valori molto diversi di SWS nello stesso gruppo di pazienti sani adulti [28].

Elastosonografia nel rene normale

Lo studio originale di Goertz et al. [29] era stato condotto con lo scopo di valutare la SWS di vari organi parenchimosi addominali in pazienti sani. Dopo svariate misurazioni sia intra- che inter-individuali, gli autori notarono la più ampia deviazione standard nelle misurazioni ARFI per i reni rispetto a tutti gli altri organi studiati. Diversi studi hanno riportato varie misurazioni per gli indici di rigidità della regione corticale dei reni nativi (Tabella II). I valori medi normali di SWS calcolati con tecnica ARFI nel rene nativo del paziente giovane ed adulto con funzionalità renale conservata variano da 2.15 a 2.54 m/s [27, 29–31], mentre la rigidità media della corticale renale è di 15.4 ± 2.5 kPa [32, 33]. È stato rilevato che esistono variazioni della media di SWS in relazione all'età, con valori massimi nei bambini sani (per i quali è riportata una media di 3.13 ± 0.09 m/s) e con riduzione significativa nell'anziano anche in presenza di funzione renale conservata (in questo sottogruppo di pazienti è stata rilevata una media di 1.82 ± 0.63 m/s) [27, 33]. La più alta prevalenza nell'anziano dei meccanismi di rarefazione capillare e di danno al microcircolo sostenuti dallo stress ossidativo, dalla produzione di citochine pro-infiammatorie e dalla proliferazione fibroblastica potrebbe spiegare almeno in parte tale divergenza. In ogni caso, la riduzione della SWS nell'anziano non sembra avere alcun valore predittivo sulla progressione della malattia renale cronica. Sulla base dei dati ottenuti da Lee et al [31], che hanno confrontato i parametri istologici, clinici ed elastosonografici dei reni di 73 donatori per trapianto da vivente, l'età non sarebbe l'unico fattore confondente: nell'analisi multivariata, la rigidità correlava con l'età, il genere, il BMI e la profondità della misura, mentre non veniva riscontrata alcuna correlazione significativa con i dati istologici.

	Età media (anni)	SWS (m/s)	Ref.
Renne nativo	12.1	3.13 ± 0.09	[33]
	8.43 ± 5.30	2.85 ± 0.63	[40]
	42.0 ± 11.3	2.21 ± 0.58	[31]
	38.72 ± 12.02	1.49 ± 0.19 (rene dx) 1.54 ± 0.19 (rene sx)	[28]
	45.4 ± 18.3	1.82 ± 0.63	[27]
Renne trapiantato	39.8 ± 10.5	2.31 ± 0.42	[42] [46]
	36.94 ± 12.51	2.35 ± 0.29	

Tabella 2: Valori medi di SWS del rene nativo e del rene trapiantato con normale funzione renale, riportati negli studi più recenti pubblicati in letteratura e calcolati con modulo ARFI a livello del parenchima corticale. SWS: Shear Wave Speed.

Elastosonografia nella patologia parenchimale del rene nativo

Sebbene in vari modelli sperimentali di glomerulosclerosi la rigidità corticale valutata ecograficamente correli con la riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) [8], nell'uomo questa evidenza sembra essere meno forte, per via dell'ampia variabilità dei dati riportati in letteratura [30]. Nel 2014 Asano et al [26] hanno pubblicato uno studio originale condotto su 323 pazienti (di cui 14 controlli sani ed il resto con vari gradi di malattia renale cronica e con varie comorbilità) con lo scopo di caratterizzare i fattori coinvolti nell'elevata variabilità inter-individuale nell'analisi elastometrica del rene; questi autori sono stati in grado di dimostrare che la SWS tendeva a ridursi parallelamente alla riduzione della VFG, e che valori più bassi di SWS erano stati ottenuti in pazienti con il maggior indice di *pulse wave velocity* (PWV) braccio-gamba. Questi risultati erano in parte inaspettati, poiché nel fegato (organo per il quale esiste un maggior numero di evidenze in letteratura sull'utilizzo di metodiche ultrasonografiche parametriche) si osserva un incremento nella SWS proporzionale al grado di fibrosi. La relazione con la PWV braccio-gamba appare invece meritevole di attenzione, poiché è correlato con la progressione dell'aterosclerosi. Da questa correlazione, e dalla cognizione che la fibrosi negli stadi più avanzati di disfunzione renale è associata a riduzione significativa della vascolarizzazione, deriva l'assunto che il flusso ematico determina

un'influenza maggiore sulla propagazione delle onde d taglio rispetto ad altre variabili [26]. Una correlazione negativa tra SWS e progressione della CKD è stata confermata anche da Sasaki et al [34].

Sebbene alcuni autori abbiano riportato una correlazione tra la rigidità corticale e il grado di disfunzione renale, attribuibile alla fibrosi corticale [35], studi *biopsy-proven* più recenti hanno dimostrato che la correlazione tra disfunzione renale e valori di elasticità derivati da SWS non è lineare, e che in stadi avanzati di nefropatia cronica la rigidità è maggiormente influenzata dall'ipoperfusione piuttosto che dal grading di fibrosi [36].

In un recente studio pilota su rene nativo, Bob et al. [37, 38] hanno riscontrato che nei pazienti affetti da glomerulonefrite cronica la SWS è significativamente più bassa rispetto ai controlli sani e vi è una correlazione positiva con i valori di VFG (al ridursi della VFG, vi è la tendenza alla riduzione di SWS).

Nel 2017 Distefano et al [39] hanno presentato, nell'ambito del congresso nazionale della SIUMB, i risultati preliminari di uno studio trasversale condotto su 20 pazienti affetti da glomerulonefriti in fase acuta sottoposte a biopsia e vari gradi di disfunzione renale; in questo studio di fattibilità gli autori furono in grado di determinare una correlazione positiva tra SWS e concentrazioni sieriche di creatinina, ma il campione ridotto non permise di stratificare i risultati in relazione all'istologia riscontrata. Yogurtluoglu e Damar hanno comparato i valori di ARFI in trenta pazienti pediatriche con glomerulonefrite *biopsy-proven* e altrettanti controlli sani, rilevando che la media di SWS nei pazienti è di 3.42 ± 0.34 m/s, mentre nei controlli è 2.85 ± 0.57 m/s, con differenza statisticamente significativa [40]; confrontando i valori elastosonografici nelle regioni corticali superficiali, medie e profonde inoltre non si apprezzavano differenze significative né all'interno dello stesso gruppo, né tra i due gruppi [41].

Questi dati su pazienti pediatriche hanno confermato un precedente studio di Xu et al, sebbene in quest'ultimo articolo i valori di SWS riportati fossero significativamente inferiori sia per il gruppo dei pazienti che per il gruppo di controllo, verosimilmente in relazione con la diversa tecnica utilizzata [42].

In controtendenza con questi risultati di letteratura, un recente studio originale di Desvignes et al. su popolazione pediatrica mette in guardia che non è stata trovata nessuna correlazione tra fibrosi interstiziale e grado di rigidità, e che esiste una variabilità da moderata ad elevata nei risultati delle misurazioni in particolare utilizzando una sonda lineare [46].

La rigidità tissutale è stata studiata nel rene di pazienti affetti da nefropatia diabetica.

La SWS delle regioni corticali renali dei pazienti con nefropatia diabetica è significativamente superiore rispetto alla popolazione sana di pari età, e la rigidità parenchimale tende ad aumentare con il grado di disfunzione renale come conseguenza della fibrosi interstiziale secondaria ad atrofia tubulare ed ispessimento delle membrane basali; è stato in particolare rilevato che il modulo di Young del parenchima renale è correlato con la durata del diabete, l'escrezione urinaria di albumina e le concentrazioni di creatinina sierica [47, 48, 50].

L'analisi degli studi riportati in letteratura relativamente all'utilizzo delle tecniche ultrasonografiche di valutazione della rigidità tissutale dimostra purtroppo la presenza di risultati discordanti quando si vuole relazionare la rigidità tissutale, la patologia di base e la disfunzione renale. Non è chiaro quale sia il motivo di questi risultati discordanti tra i vari studi proposti e la variabilità riscontrata nel rene nativo con patologia glomerulo-interstiziale acuta o cronica: probabilmente l'impatto dei fattori emodinamici locali, la differente tecnica di campionamento e i differenti devices utilizzati contribuiscono in maniera determinante nel determinare i rilievi di elasticità tissutale, forse più del grado di fibrosi, suggerendo cautela nella valutazione dei pazienti affetti da CKD [23,26].

Elastosonografia nel rene trapiantato

L'attenzione di ricercatori e clinici si è recentemente concentrata sull'utilizzo della tecnica ARFI per lo studio del rene trapiantato che, grazie alla posizione più superficiale rispetto al rene nativo, risulta più facilmente suscettibile di valutazione elastosonografica. Wang et al [2] riportano sette studi su rene trapiantato condotti con tecnica ARFI. Nel primo studio riportato in letteratura su 18 pazienti trapiantati, gli autori [35] dimostrarono una moderata correlazione tra i valori di SWS ed il grado di fibrosi e nessuna correlazione tra i parametri ARFI e gli indici di resistenza parenchimali; questi dati sono stati poi confermati più recentemente da Gokalp et al, che hanno concluso che i valori di elastosonografia potrebbero essere di qualche utilità solo se confrontati con valori al baseline [42].

In una casistica pubblicata nel 2012 e comprendente 31 pazienti trapiantati con vario grado di fibrosi, Syersveen et al [43] non rilevarono alcuna correlazione tra la SWS e grado di fibrosi *biopsy-proven*. In controtendenza con gli studi sopra citati, nel 2013 Ren et al [44] pubblicarono uno studio su 74 pazienti concludendo che la SWS misurata a livello della corticale renale in pazienti con disfunzione renale ed elevati indici di resistenza intraparenchimali è significativamente più bassa che nei pazienti con funzione renale normale; nello stesso studio, gli autori rilevarono una differenza significativa tra i valori di SWS della corticale renale (in cui l'elasticità rilevata è maggiore) rispetto alla regione midollare ed al seno renale.

Nello stesso anno, Liu et al [45] dimostrarono su una coorte di 28 pazienti che, prendendo come riferimento per la SWS un *cut-off* di 2.83 m/s, l'accuratezza diagnostica nel predire la disfunzione d'organo è del 78.7%. He et al [46] pubblicarono la più ampia casistica disponibile nell'utilizzo della tecnica ARFI per lo studio del rene trapiantato, concludendo che la SWS (con valori di *cut-off* di 2.625 m/s) è più accurata rispetto agli indici di resistenza nella diagnosi di disfunzione dell'organo trapiantato ed è inversamente correlata con la VFG. Dai et al. [47] nel 2014 studiarono 54 pazienti portatori di trapianto renale con tecnica ARFI VTtq (*Virtual Touch tissue quantification*), e notarono che la rigidità valutata con questo algoritmo risultava essere significativamente correlata con il grado di fibrosi parenchimale. Su una coorte di 91 pazienti arruolati, Lee et al [31] descrissero che la SWS media tendeva ad aumentare durante il primo mese, e che questa tendenza si manteneva stabile nel follow-up prolungato ad un anno nei pazienti con un rapporto altezza/peso <3.5 m/kg. Lo studio trasversale condotto da Bolboacă et al [48] ha valutato 69 reni trapiantati con funzione renale stabile e 14 con disfunzione renale con lo scopo di studiare la variabilità inter-individuale e intra-individuale dei valori di rigidità e SWS. Gli autori confermarono l'elevata eterogeneità nelle misurazioni della rigidità in valutazioni ripetute durante la stessa seduta sullo stesso organo; in questa recente esperienza è stato inoltre confermato che la rigidità della regione corticale era maggiore nei pazienti con disfunzione d'organo rispetto ai pazienti con funzione renale stabile (mediana 28.70 kPa nel primo gruppo vs 20.99 kPa nel secondo gruppo). Tale dato sembra essere in concordanza con quanto riportato in studi successivi [49]; un elemento di novità è invece rappresentato dalla correlazione positiva descritta tra i valori di rigidità corticale ed il rapporto proteinuria/creatinuria nei pazienti con funzione renale stabile (gli stessi risultati non sembrano raggiungere la significatività statistica in caso di disfunzione dell'organo trapiantato).

Elastosonografia nel reflusso vescico-ureterale

Il reflusso vescico-ureterale (RVU) è la causa di circa il 25% dei casi di CKD nella popolazione pediatrica e, come per altre patologie nefrologiche, anche in questo caso la fibrosi glomerulo-interstiziale è coinvolta nella progressione dell'insufficienza renale, sebbene con meccanismi non del tutto noti. Per quanto ci è noto, lo studio di Bruno et al. [33] è l'unico riportato in letteratura sull'utilizzo di tecniche elastosonografiche per la valutazione del RVU. Si tratta di uno studio prospettico che ha arruolato 28 pazienti in età pediatrica affetti da vari gradi di CKD secondaria a

RVU, valutati con scintigrafia ed esame ecografico completato con tecnica ARFI. I valori di SWS misurati nella regione corticale del rene affetto da RVU sono stati confrontati con il controlaterale e con controlli sani. In questo studio gli autori hanno riportato che i valori di SWS rilevati nel rene affetto da RVU sono significativamente superiori rispetto al rene controlaterale (medie 5.70 ± 1.71 m/s vs 4.09 ± 0.97 m/s) e che anche il rene non affetto da RVU presenta valori di SWS significativamente superiori rispetto ai controlli sani (media 3.13 ± 0.09 m/s). Sebbene l'incremento dei valori di SWS nel rene affetto da RVU sia correlabile con l'evoluzione in senso fibrotico del parenchima rispetto al rene controlaterale ed alla popolazione sana, meno chiaro è il motivo dell'incremento dei valori di SWS del rene controlaterale rispetto alla popolazione di controllo. È stato ipotizzato che il rene non affetto da RVU incrementi la filtrazione glomerulare in risposta compensatoria alla progressiva perdita di funzione del rene controlaterale; questo potrebbe causare iniziali fenomeni di fibrosi che giustificano "per se" l'incremento dei parametri elastosonometrici. Questa ipotesi comunque non è in contraddizione con altre tesi che spiegano le variazioni della SWS nella CKD nella popolazione adulta, compreso le modifiche della vascolarizzazione regionale che sembra essere il parametro più importante nel rene nativo adulto [31], e che è incrementata nel rene vicariante nel caso del RVU.

Elastosonografia nelle lesioni focali

Clevert et al [49] hanno arruolato 15 pazienti con lesioni renali indeterminate nel tentativo di caratterizzare i tessuti patologici mediante l'utilizzo della tecnica ARFI e VTq e di altre tecniche ultrasonografiche convenzionali (US, CEUS). I risultati dell'analisi suggerirono che, nello stesso paziente, le lesioni patologiche possono presentare differenti aree di rigidità tissutale rispetto al tessuto sano limitrofo, aiutando a definire meglio i margini della lesione. Nonostante questo tentativo di applicazione clinica dell'imaging parametrico, gli autori non dimostrarono nessuna correlazione tra la velocità di propagazione delle onde e le caratteristiche istologiche dei tessuti esaminati, ed inoltre focalizzarono l'attenzione sulla caratterizzazione dei margini della lesione, senza che ciò abbia un effettivo contributo sul piano terapeutico. Molto più interessante sembra il lavoro prospettico di Thaiss et al [51], in cui gli autori hanno confrontato i parametri quantitativi derivati dalle analisi ARFI e CEUS e i reperti istologici estrapolati da un campione eterogeneo di lesioni renali indeterminate diagnosticate all'esame TC (tra cui tumori a cellule renali cromofobi – chRCC, tumori papillari – pRCC e i tumori a cellule chiare – ccRCC). Lo scopo era quello di verificare se l'imaging elastosonografico fosse in grado di differenziare i tipi istologici (benigni o maligni). I risultati dimostrarono che la SWS media era significativamente maggiore nei ccRCC (3.4 m/s) rispetto al rene normale (2.0 m/s) e ai chRCC (1.9 m/s). Gli stessi autori hanno inoltre comparato i valori di *shear wave ratio* (SWR) delle ROI nei tessuti patologici e nel tessuto sano, dimostrando che essi erano significativamente superiori nelle lesioni tumorali sebbene fossero presenti differenze significative tra ccRCC, pRCC e oncocitoma.

Conclusioni

L'elastosonografia si propone come strumento diagnostico complementare alle metodiche ultrasonografiche convenzionali per la diagnosi e il follow-up dei pazienti con malattia renale cronica. Tra le diverse tecniche elastosonografiche disponibili in commercio, il brevetto noto come modulo ARFI ha trovato maggior impiego nel follow-up della patologia cronica renale sia negli studi pubblicati in letteratura che nella pratica clinica, in virtù di una migliore risoluzione spaziale e di una minore influenza derivante dagli artefatti da movimento e dalla relativa profondità dell'organo. Sebbene la correlazione tra parametri elastosonometrici e fibrosi renale *biopsy-proven* sia già stata dimostrata per il rene trapiantato, l'eccessiva variabilità nelle misurazioni inter- e intra-individuali

ad oggi scoraggia l'applicazione su larga scala della metodica per lo studio del rene nativo. In attesa di ulteriori dati, in questo scenario l'elastosonografia potrebbe quindi avere un ruolo nel follow-up di una fibrosi già nota piuttosto che nella prima diagnosi. Molto suggestiva è la possibilità di monitorare il decorso di una nefropatia secondaria a RVU e di discriminare tra lesioni renali indeterminate benigne e maligne, ma ulteriori studi sono necessari per validare questi possibili campi di utilizzo. In prospettiva, è auspicabile che la ricerca e l'innovazione tecnologica puntino ad implementare ulteriormente l'imaging elastosonografico, che al momento è l'unico strumento a proporsi come alternativa alla biopsia renale per la valutazione non invasiva del principale fattore di progressione della nefropatia cronica, ovvero la fibrosi.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Levin, P.E. Stevens, R.W. Bilous et al., Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
2. Wang Z, Yang H, Suo C, et al. Application of Ultrasound Elastography for Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplantation. *J Ultrasound Med.* 2017 Sep;36(9):1759-1769. <https://doi.org/10.1002/jum.14221>. Epub 2017 May 15. PMID: 28503746.
3. Granata A, Distefano G, Pesce F, et al. Performing an Ultrasound-Guided Percutaneous Needle Kidney Biopsy: An Up-To-Date Procedural Review. *Diagnostics (Basel).* 2021 Nov 24;11(12):2186. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122186>.
4. Drudi FM, Cantisani V, Granata A, Angelini F, Messineo D, De Felice C, Ettore E. Multiparametric ultrasound in the evaluation of kidney disease in elderly. *J Ultrasound.* 2020 Jun;23(2):115-126. <https://doi.org/10.1007/s40477-019-00390-5>. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31197634; PMCID: PMC7242544.
5. Di Nicolò P, Granata A. Renal Resistive Index: not only kidney. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Jun;21(3):359-366. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1323-3>. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27530995
6. Maccarrone R, Zanolì L, Pace L, et al. The new frontier in endovascular treatment of arteriovenous fistula stenosis: the role of ultrasound-guided percutaneous transluminal angioplasty. *G Ital Nefrol.* 2019 Apr;36(2):2019-vol2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30983175/>
7. Granata A, Maccarrone R, Di Lullo L, et al. Feasibility of routine ultrasound-guided percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of native arteriovenous fistula dysfunction. *J Vasc Access.* 2021 Sep;22(5):739-743. <https://doi.org/10.1177/1129729820943076>.
8. Derieppe M, Delmas Y, Gennisson JL, et al. Detection of intrarenal microstructural changes with supersonic shear wave elastography in rats. *Eur Radiol* 2012; 22: 243–250. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2229-9>.
9. Guglielmo FF, Venkatesh SK, Mitchell DG. Liver MR Elastography Technique and Image Interpretation: Pearls and Pitfalls. *Radiographics.* 2019 Nov-Dec;39(7):1983-2002. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190034>.
10. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, et al. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Apr;43(4):773-785. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1475-6>.
11. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2015; 41(5):1126–47. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009>.
12. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013 Apr;34(2):169-84. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335205>.
13. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, et al. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303-1329. Published 2017 Mar 7. <https://doi.org/10.7150/thno.18650>.
14. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, et al. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013 May;94(5):487-95. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.022>.
15. Urban MW, Alizad A, Aquino W, et al. A Review of Vibro-acoustography and its Applications in Medicine. *Curr Med Imaging Rev.* 2011 Nov 1;7(4):350-359. <https://doi.org/10.2174/157340511798038648>.
16. Melodelima D, Bamber JC, Duck FA et al. Transient elastography using impulsive ultrasound radiation force: a preliminary comparison with surface palpation elastography. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 959–969, <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.12.004>.
17. Palmeri ML, Dahl JJ, Frinkley KD, et al. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34:546–558, <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.10.009>.
18. Catheline S, Thomas JL, Wu F, et al. Diffraction field of a low frequency vibrator in soft tissues using transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 1999; (4):1013–9. <https://doi.org/10.1109/58.775668>.
19. Babu AS, Wells ML, Teytelboym OM, et al. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations and Future Directions. *Radiographics.* 2016; 36(7):1987–2006. <https://doi.org/10.1148/rg.2016160042>.
20. Sandrin L, Tanter M, Catheline S, et al. Shear modulus imaging with 2- D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2002 Apr;49(4):426-35. <https://doi.org/10.1109/58.996560>.
21. Cheng Y, Li R, Li S, et al. Shear wave elasticity imaging based on acoustic radiation force and

- optical detection. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Sep;38(9):1637-45.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.04.022>.
22. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004 Apr;51(4):396-409. <https://doi.org/10.1109/tuffc.2004.1295425>.
 23. Săftoiu A, Gilja OH, Sidhu PS, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall Med*. 2019 Aug;40(4):425-453. English. <https://doi.org/10.1055/a-0838-9937>. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31238377.
 24. Gennisson JL, Grenier N, Combe C et al. Supersonic shear wave elastography of in vivo pig kidney: influence of blood pressure, urinary pressure and tissue anisotropy. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38: 1559–1567, <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.04.013>.
 25. Correas JM, Anglicheau D, Joly D et al. Ultrasound-based imaging methods of the kidney-recent developments. *Kidney Int* 2016; 90: 1199–1210, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.042>.
 26. Asano K, Ogata A, Tanaka K, et al. Acoustic radiation force impulse elastography of the kidneys: is shear wave velocity affected by tissue fibrosis or renal blood flow? *J Ultrasound Med*. 2014 May;33(5):793-801. <https://doi.org/10.7863/ultra.33.5.793>.
 27. Bota S, Bob F, Sporea I et al. Factors that influence kidney shear wave speed assessed by acoustic radiation force impulse elastography in patients without kidney pathology. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 1–6, <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.07.023>.
 28. Singh H, Panta OB, Khanal U et al. Renal Cortical Elastography: Normal Values and Variations. *J Med Ultrasound* 2017; 25: 215–220, <https://doi.org/10.1016/j.jmu.2017.04.003>.
 29. Goertz RS, Amann K, Heide R, et al. An abdominal and thyroid status with acoustic radiation force impulse elastometry—a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse elastometry of human organs. *Eur J Radiol* 2011; 80:e226–e230, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.09.025>.
 30. Guo LH, Xu HX, Fu HJ et al. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings. *PLoS One* 2013; 8: e68925, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068925>.
 31. Lee A, Joo DJ, Han WK, et al. Renal tissue elasticity by acoustic radiation force impulse: A prospective study of healthy kidney donors. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 22;100(3):e23561. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023561>.
 32. Grenier N, Gennisson JL, Cornelis F et al. Renal ultrasound elastography. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94: 545–550, <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.02.003>.
 33. Bruno C, Caliarì G, Zaffanello M et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) in the evaluation of the renal parenchymal stiffness in paediatric patients with vesicoureteral reflux: preliminary results. *Eur Radiol* 2013; 23: 3477–3484, <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2959-y>.
 34. Sasaki Y, Hirooka Y, Kawashima H et al. Measurements of renal shear wave velocities in chronic kidney disease patients. *Acta Radiol* 2018, <https://doi.org/10.1177/0284185117734417>.
 35. Stock KF, Klein BS, Cong MT, et al. ARFI-based tissue elasticity quantification and kidney graft dysfunction: first clinical experiences. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49(1-4):527-35. <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1503>.
 36. Chen Z, Chen J, Chen H, Su Z. Evaluation of renal fibrosis in patients with chronic kidney disease by shear wave elastography: a comparative analysis with pathological findings. *Abdom Radiol (NY)*. 2022 Feb;47(2):738-745, <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03351-x>.
 37. Bob F, Bota S, Sporea I et al. Kidney shear wave speed values in subjects with and without renal pathology and inter-operator reproducibility of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI)—preliminary results. *PLoS One* 2014; 9: e113761, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113761>.
 38. Bob F, Grosu I, Sporea I et al. Is there a correlation between kidney shear wave velocity measured with VTQ and histological parameters in patients with chronic glomerulonephritis? A pilot study. *Med Ultrason* 2018; 1: 27–31, <https://doi.org/10.11152/mu-1117>.
 39. Distefano G., Zanolì L., Granata A., Virtual Touch Tissute Quantification nel rene nativo candidato a biopsia. Risultati preliminari – poster, XXVI Congresso Nazionale Società Italiana Ultrasonografia in Medicina e Biologia S.I.U.M.B., 16-19 novembre 2017, Roma https://www.siumb.it/files/programmaformativo2017/roma2017/PAGINE-SINGOLE-FINALE-AbstractBook_2017_DEF.pdf
 40. Yoğurtçuoğlu B, Damar Ç. Renal elastography measurements in children with acute glomerulonephritis. *Ultrasonography*. 2021 Oct;40(4):575-583. <https://doi.org/10.14366/usg.20173>.
 41. Xu B, Jiang G, Ye J, He J, Xie W. Research on pediatric glomerular disease and normal kidney with shear wave based elastography point quantification. *Jpn J Radiol* 2016;34:738–746. <https://doi.org/10.1007/s11604-016-0582-y>
 42. Gokalp C, Oytun MG, Gunay E, Tamsel S, Sen S, Sezer TO, Toz H. Acoustic Radiation Force

- Impulse Elastography May Predict Acute Rejection in Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2020 Dec;52(10):3097-3102, <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.174>.
43. Syversveen T, Midtvedt K, Berstad AE, et al. Tissue elasticity estimated by acoustic radiation force impulse quantification depends on the applied transducer force: an experimental study in kidney transplant patients. *Eur Radiol.* 2012 Oct;22(10):2130-7. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2476-4>.
 44. Ren XZ, Li CL, Xu H, et al. The primary application of acoustic radiation force impulse in transplanted kidneys. *Chin J Med Ultrasound (Electronic Ed)* 2013; 10:227–230. [https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Chin.+J.+Med.+Ultrasound+\(Electronic+Ed\)&title=The+primary+application+of+acoustic+radiation+force+impulse+in+transplanted+kidneys&author=X.Z.+Ren&author=C.L.+Li&author=H.+Xu&author=Y.+Zhang&author=H.+Niu&volume=10&publication_year=2013&pages=227-230](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Chin.+J.+Med.+Ultrasound+(Electronic+Ed)&title=The+primary+application+of+acoustic+radiation+force+impulse+in+transplanted+kidneys&author=X.Z.+Ren&author=C.L.+Li&author=H.+Xu&author=Y.+Zhang&author=H.+Niu&volume=10&publication_year=2013&pages=227-230)
 45. Liu Y, Liu C, Shi D, et al. Value of Virtual Touch tissue quantification in the diagnosis of chronic allograft nephropathy after renal transplantation. *J Shandong Univ (Health Sci)* 2013; 51:78–81. <http://yxbwk.njournal.sdu.edu.cn/EN/abstract/abstract2977.shtml>
 46. He WY, Jin YJ, Wang WP, et al. Tissue elasticity quantification by acoustic radiation force impulse for the assessment of renal allograft function. *Ultrasound Med Biol.* 2014 Feb;40(2):322-9. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.10.003>.
 47. Dai X, Liu M, Guo Y, et al. Noninvasive evaluation of renal allograft fibrosis by virtual touch tissues quantification [in Chinese]. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban* 2014; 39:173–177, <http://xbyxb.csu.edu.cn/thesisDetails#10.11817/j.issn.1672-7347.2014.02.011&lang=en>.
 48. Bolboacă SD, Elec FI, Elec AD, et al. Shear-Wave Elastography Variability Analysis and Relation with Kidney Allograft Dysfunction: A Single-Center Study. *Diagnostics (Basel).* 2020 Jan 13;10(1):41. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10010041>.
 49. Clevert DA, Stock K, Klein B, et al. Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging and contrast-enhanced ultrasound in renal tumors of unknown etiology in comparison to histological findings. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;43(1-2):95-107. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1224>.
 50. Fang JX, Chen XY, Yang QM, Xue MH. Factors Influencing Renal Parenchymal Stiffness in Patients with Diabetic Nephropathy. *Int J Gen Med.* 2021;14:1911-1917. Published 2021 May 18, <https://doi.org/10.2147/IJGM.S311420>.
 51. Thaiss WM, Bedke J, Kruck S, et al. Can contrast-enhanced ultrasound and acoustic radiation force impulse imaging characterize CT-indeterminate renal masses? A prospective evaluation with histological confirmation. *World J Urol.* 2019 Jul;37(7):1339-1346. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2520-3>.