

# LE COMPLICANZE PARENCHIMALI DEL RENE TRAPIANTATO: IL RUOLO DELL'ECO-COLOR-DOPPLER

**Antonio Granata<sup>1</sup>, Silvia Clementi<sup>2</sup>, Anna Clementi<sup>1</sup>, Fabio Di Pietro<sup>1</sup>, Viviana R. Scarfia<sup>1</sup>, Monica Insalaco<sup>1</sup>, Filippo Aucella<sup>3</sup>, Michele Prencipe<sup>3</sup>, Michele Figuera<sup>4</sup>, Fulvio Fiorini<sup>5</sup>, Elvia Sicurezza<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "San Giovanni di Dio", Agrigento

<sup>2</sup>U.O.C. Oncologia Medica - Humanitas - Centro Catanese di Oncologia, Catania

<sup>3</sup>U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

<sup>4</sup>U.O.C. Nefrologia-Dialisi e Radiologia, A.O.U. "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania

<sup>5</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Maria della Misericordia", Rovigo

## Parenchymal complications of the transplanted kidney: the role of color-Doppler imaging

*Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease, given the better quality of life of transplanted patients when compared to patients on maintenance dialysis. In spite of surgical improvements and new immunosuppressive regimens, part of the transplanted grafts still develop chronic dysfunction. Ultrasonography, both in B-mode and with Doppler ultrasound, is an important diagnostic tool in case of clinical conditions which might impair kidney function. Even though ultrasonography is considered fundamental in the diagnosis of vascular and surgical complications of the transplanted kidney, its role is not fully understood in case of parenchymal complications of the graft. The specificity of Doppler ultrasound is low both in case of acute complications such as acute tubular necrosis, drug toxicity and acute rejection, and in case of chronic conditions such as chronic allograft nephropathy. Single determinations of resistance indices present low diagnostic accuracy, which is higher in case of successive measurements performed during the follow-up of the graft. Modern techniques including tissue pulsatility index, maximal fractional area and contrast-enhanced ultrasound increase the diagnostic power of ultrasonography in case of parenchymal complications of the transplanted kidney.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

### KEY WORDS:

Ultrasonography,  
Renal transplant,  
Doppler,  
Parenchymal  
complications

### PAROLE CHIAVE:

Ecografia,  
Rene trapiantato,  
Doppler,  
Complicazioni  
parenchimali

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Antonio Granata  
Via F. Paradiso 78/a  
95024 Acireale (CT)  
e-mail: antonio.granata4@tin.it

## INTRODUZIONE

Tattamento di scelta dello stadio terminale della malattia renale cronica, il trapianto renale è la terapia che garantisce la più lunga sopravvivenza e la migliore qualità di vita, se paragonato alle ormai consolidate terapie dialitiche, quali l'emo-dialisi e la dialisi peritoneale. Malgrado l'utilizzo di farmaci immunosoppressori più efficaci e selettivi e di nuovi protocolli antirigetto e malgrado i miglioramenti acquisiti negli ultimi decenni nella tecnica chirurgica, una parte non indifferente dei trapianti renali va incontro a

disfunzione d'organo con conseguente espianto nel breve e/o nel lungo termine. Diverse sono le cause che possono determinare la disfunzione del *graft* tra cui cause infettive, immunologiche, ischemiche e così via. Il ruolo delle metodiche ultrasonografiche risulta fondamentale nella diagnosi precoce e, soprattutto, nella diagnosi differenziale di tali complicanze, poiché spesso coesistono e si presentano con sintomi aspecifici che rendono difficile la diagnosi persino per il clinico più esperto. È ormai codificato il ruolo degli ultrasuoni nella diagnosi delle complicanze vascolari, chirurgiche e urologiche del rene trapiantato,

mentre non ne è ancora ben compreso l'uso nelle patologie parenchimali del *graft*.

## TECNICA DI ESECUZIONE DELL'ESAME

L'esame ecografico del rene trapiantato risulta di semplice esecuzione grazie alla posizione superficiale dell'organo solitamente sottofasciale ed extraperitoneale. Lo studio viene eseguito con sonde *convex* a frequenza variabile 3.5-5.0 MHz mediante scansioni longitudinali, trasversali e oblique. Sebbene la tecnica d'esame sia ormai ampiamente codificata, seppur con le dovute variazioni legate alle esigenze del singolo esame, per minimizzare gli insuccessi tecnici è utile standardizzare la metodologia di lavoro. È, perciò, consigliabile iniziare l'esame in *B-mode* individuando la sede, la forma, il posizionamento (eventuale rotazione), la via escretrice e i vasi renali. L'esame in scala di grigi ha un ruolo fondamentale nell'evidenziare particolari variazioni morfologiche ed ecostrutturali del *graft* che, però, risultano evidenti solo nelle fasi tardive e in condizioni cliniche conclamate. Tra queste, quelle riscontrate dalla maggior parte degli Autori (1) sono l'incremento volumetrico rapido >20%, l'ipoecogenicità del parenchima, la comparsa di un alone ipoecogeno fra gli echi del seno renale e le pareti del bacinetto e la riduzione volume/assottigliamento del parenchima.

Successivamente si esegue lo studio anatomico della vascolarizzazione del rene trapiantato valutando dapprima l'anastomosi chirurgica tra arteria e vena renale e tra arteria e vena iliaca. A tal proposito è opportuno ricordare che la lunghezza dei vasi varia a seconda che il donatore sia vivente o cadavere: nel primo caso, infatti, la lunghezza sarà inferiore.

Al fine di eseguire un corretto studio della vascolarizzazione è fondamentale il posizionamento del *box-colore* la cui estensione deve essere limitata alla regione oggetto di studio al fine di migliorare l'analisi Doppler e il *frame rate* (FR). La tecnologia CD permette di valutare l'intera perfusione arteriosa e venosa. Successivamente si procede con la regolazione della *pulse repetition frequency* (PRF) su valori di circa 1.0-1.5 KHz, del filtro di parete (100 Hz) e del guadagno colore, così da ottimizzare l'immagine che dimostrerà essenzialmente una mappa colorimetrica di colore rosso o blu, uniforme e priva di *aliasing* e di diffusione del colore ai tessuti perivasali (*color bleed*). Infine, si procederà all'attivazione del modulo di analisi spettrale con posizionamento del "*volume campione*" nel lume dell'arteria interlobare e la registrazione delle curve velocità/tempo (V/t). L'Indice di Resistenza è usato come misuratore delle resistenze al flusso arterioso all'interno del letto vascolare renale. Un IR inferiore

a 0.70-0.80 viene considerato normale (2) mentre, se eccede il valore di 0.80, esprime una disfunzione del *graft* (3). Comunque, gli IR assumono una significativa valenza diagnostica quando valutati nel *follow-up* e non, tranne in casi particolari, nella singola determinazione.

## L'IMAGING ECO-COLOR-DOPPLER NELLE COMPLICAZIONI PARENCHIMALI DEL GRAFT

Il ruolo dell'ECD nella diagnosi differenziale delle complicanze vascolari, urologiche e chirurgiche che in prima istanza vanno necessariamente escluse è ormai consolidato. Lo stesso non si può dire per le complicanze parenchimali poiché, possedendo tutte le stesse caratteristiche istologiche come l'infiltrato cellulare responsabile dell'edema con conseguente aumento delle dimensioni del *graft* e compromissione microvascolare, l'ECD non fornisce informazioni specifiche per una corretta diagnosi (4). Alla base della disfunzione del *graft* possono esservi varie cause tra cui le più frequenti sono le infezioni, la tossicità da farmaci, il rigetto acuto e/o cronico e la NTA. La difficoltà dell'ECD nella diagnosi differenziale di disfunzione del *graft* è dovuta alla mancanza di specificità dei segni ecografici (p. es., l'aumento progressivo dell'IR  $\geq 0.90$  indica una severa disfunzione del *graft*, ma non è specifico e deve essere interpretato nel contesto del tempo di inizio della disfunzione (Tab. 1, dello stato clinico e degli esami di laboratorio). I valori di IR e IP riflettono le condizioni del microcircolo nell'area esplorata senza alcun riferimento alla funzione glomerulare e al tipo di patologia in atto. Fattori che possono influenzare tali indici flussimetrici sono l'ipertensione arteriosa, l'atero-

**TABELLA 1 - RENE TRAPIANTATO: ELENCO PRINCIPALI COMPLICAZIONI PARENCHIMALI**

### Complicazioni immediate

- ✓ Necrosi tubulare acuta
- ✓ Rigetto iperacuto e rigetto accelerato
- ✓ Tossicità CyA/Tacrolimus
- ✓ Complicanze Infettive

### Complicazioni precoci

- ✓ Rigetto acuto
- ✓ Complicanze infettive
- ✓ Tossicità CyA/Tacrolimus

### Complicazioni tardive

- ✓ Chronic Allograft Nephropathy
- ✓ Tossicità CyA/Tacrolimus
- ✓ Complicanze Infettive, ricorrenza nefropatia di base

sclerosi sistemica, la tachicardia, la disidratazione, i farmaci e lo *shock*. Per tale motivo, al fine di ottenere una corretta e affidabile interpretazione di tali parametri, è fondamentale escludere le suddette condizioni emodinamiche (4). Pertanto, l'integrità del *graft* non può essere predetta dai valori di IR e/o IP. Nella pratica clinica, tali parametri dovrebbero essere valutati in ciascun paziente con delle misurazioni seriate nel tempo, partendo dal *graft* in condizioni di stabilità e proseguendo con il *follow-up* a lungo termine, così da cogliere immediatamente gli eventuali cambiamenti e da avere, pertanto, valenza diagnostica (5). Conoscendo il tempo di inizio delle complicazioni e le manifestazioni cliniche sarà più agevole giungere a una corretta diagnosi (6). A seconda del tempo di insorgenza le complicazioni vengono distinte in: immediate (se si verificano entro la prima settimana), precoci (tra la prima e la dodicesima settimana) o tardive (dopo la dodicesima settimana) (4, 5).

### L'ECO-COLOR-DOPPLER NELLE COMPLICANZE PARENCHIMALI IMMEDIATE (ENTRO LA PRIMA SETTIMANA)

L'immediata ripresa funzionale del *graft* dopo il trapianto è molto importante poiché tale periodo correla con il periodo di ospedalizzazione e con la sopravvivenza del *graft* nel breve e nel lungo periodo (5). In questo periodo le complicazioni parenchimali sono essenzialmente rappresentate dalla NTA, dal rigetto iperacuto e accelerato, dalla tossicità da inibitori delle calcineurine e dalle infezioni. L'ecografia urgente è riservata ai pazienti con precoce disfunzione del *graft* a basso rischio di NTA e in coloro che presentavano significativi sanguinamenti intraoperatori. È importante differenziare tra NTA e trombosi vascolare poiché, in quest'ultimo caso, è richiesto l'intervento chirurgico d'urgenza.

### NECROSI TUBULARE ACUTA (NTA)

Considerata la principale causa di ritardata funzione del *graft*, la NTA si riscontra nel 20-60% dei trapianti renali da cadavere (7, 8) e fa seguito all'insulto ischemico sulle cellule tubulari renali nel periodo pre-trapianto. Si osserva di solito nelle prime 48 h post-trapianto e va incontro a risoluzione spontanea dopo le prime due settimane, a seconda della gravità del danno ischemico. È una complicanza molto rara nei trapianti renali da donatore vivente (9). Dal 10% al 30% dei pazienti che sviluppano NTA necessita di dialisi, con il conseguente prolungamento della degenza fino anche a 3 mesi, nei casi di maggiore gravità (9). I principali fattori di rischio per NTA includono



Fig. 1 - Necrosi tubulare acuta: all'ecografia b-mode si osserva aumento delle dimensioni del rene, aumento dello spessore parenchimale con compressione del seno pelvico ed assente differenziazione cortico-midollare; per gentile cortesia dott. C. Carollo ARNAS "Civico" Palermo.

il trapianto da cadavere, l'ipotensione del donatore, l'entità del periodo di ischemia calda (specialmente se >30') e fredda (se >24 h), l'età avanzata del donatore e del ricevente e il sovrappeso (10). In B-mode il *pattern* US della NTA è estremamente variabile. Nella maggior parte dei casi il rene si presenta di dimensioni normali e, in altri, appare di dimensioni aumentate a causa dell'edema e ipoecogeno con perdita della differenziazione cortico-midollare (Fig. 1). Alcuni Autori (11) hanno segnalato un aumento dello spessore della corticale, che appare maggiormente iperecogena, e una prominente delle piramidi, analogamente a quanto riscontrato nei reni nativi (12). Questo *pattern* ecografico non è specifico della NTA, essendo presente anche nel rigetto acuto. Sebbene misurazioni seriate non abbiano dimostrato aumenti della lunghezza, dell'area trasversa o del volume rispetto a quanto osservato nel *graft* normofunzionante, studi eseguiti a 24 h dall'intervento hanno dimostrato una correlazione positiva tra aumento dei parametri sopra riportati e NTA (12, 13). Il seno renale può essere compresso o obliterato dall'edema, mentre gli IR intraparenchimali possono essere aumentati (>0.80) in corso di severa NTA (11) o normali (<0.70) come si osserva nelle fasi iniziali (entro 24 h) della NTA (14).

In alcuni pazienti con NTA di grado severo lo spettro Doppler è caratterizzato dall'assenza di flusso durante tutte le fasi della diastole (11, 12). Kolonko et al. hanno dimostrato che la presenza di un *pattern* discontinuo allo spettro Doppler misurato a livello delle arterie segmentali nei primi giorni dopo il trapianto è associata a un rischio 6 volte maggiore di sviluppare NTA ed è strettamente correlata con la sua durata, risultando 2

volte maggiore in questo gruppo di pazienti (14). Un ulteriore parametro valutato nello studio di Kolonko et al. è il *Flow Time Index* (FTI), dato dal rapporto tra tempo in cui è presente il flusso sanguigno/intera durata del ciclo cardiaco espressa in %. Tale parametro ha mostrato maggiore sensibilità degli IR nella diagnosi di NTA, evidenziando un maggiore rischio di tale complicanza nei pazienti con FTI <65% (14).

### **Rigetto iperacuto e rigetto accelerato**

Le cause principali della disfunzione precoce del *graft* sono il rigetto iperacuto e quello accelerato. Grazie alla migliore immunosoppressione, al miglior "*tissue typing*" e al miglior "*cross matching*", queste complicazioni sono ormai rare. Il rigetto iperacuto si osserva di solito in un periodo di tempo che va da pochi minuti ad alcune ore dal trapianto. Responsabili di tale complicanza sono gli anticorpi anti-HLA del ricevente diretti contro le cellule dell'endotelio vascolare del *graft*, con conseguenti attivazione della cascata del complemento e danno endoteliale. La diagnosi è semplice, poiché il rene, appena trapiantato e ormai perfuso, diviene improvvisamente cianotico e flaccido e si sviluppa oligoanuria. A eccezione dell'assenza di flusso ematico, l'ECD non rileva modifiche sostanziali. Ciò è dovuto al fatto che, nella maggior parte dei casi, il rene va incontro a fenomeni necrotici in pochi minuti. La prognosi è scarsa con un tasso di perdita del *graft* ed espianto dell'organo superiore al 60%. Le caratteristiche ecografiche sono sovrapponibili a quanto osservato in corso di rigetto acuto e nella NTA e, pertanto, aspecifiche.

### **Nefrotossicità da inibitori delle calcineurine**

Un'altra causa di ridotta funzionalità renale nel post-trapianto è la nefrotossicità da farmaci immunosoppressori. I farmaci maggiormente implicati sono gli inibitori delle calcineurine, tacrolimus (Tac) e ciclosporina (CyA). La loro tossicità renale è imputata alla loro capacità di indurre un'intensa e generalizzata vasocostrizione delle arteriole afferenti con conseguente drastica riduzione della frazione di filtrazione. Solitamente, essendo tale nefropatia acuta dose-dipendente, risponde alla sospensione o alla riduzione del dosaggio del farmaco. Tuttavia, nella pratica clinica non è facile distinguere una nefropatia acuta da inibitori delle calcineurine da un rigetto acuto. In questi casi, per eseguire una corretta diagnosi differenziale, diviene fondamentale l'esecuzione di una biopsia renale che, in caso di rigetto, mostra alterazioni sia vascolari sia della componente cellulare, mentre, in presenza di nefropatia tossica da CyA, evidenzia solo fenomeni di ischemia glomerulare. Alcuni studi (15) eseguiti mediante ecografia con mezzo di contrasto

(CEUS) hanno dimostrato un netto miglioramento della microperfusion renale dopo *switch* da CyA a Everolimus. Nella valutazione della nefropatia da farmaci immunosoppressori il ruolo dell'*imaging* ecografico è molto marginale poiché, in corso di nefrotossicità da inibitori delle calcineurine, non si hanno modificazioni significative e patognomoniche del *pattern* ECD, a eccezione di occasionali e aspecifiche riduzioni del flusso diastolico. Tali farmaci, agendo sul tono vascolare, possono avere un impatto sugli indici Doppler intrarenali. Alcuni Autori (13) hanno riportato un aumento dell'IR e dell'IP dopo somministrazione di CyA, ma questi risultati non sono stati riportati in altri studi (7). Krumme et al. (16) riportavano che il *trough level* della CyA determinato nel giorno della determinazione degli indici Doppler correlava con essi e che le determinazioni Doppler interlobari dovrebbero essere eseguiti lontano dalla somministrazione della CyA. Kihm et al. hanno confrontato l'esame *color-Doppler* e la CEUS nello studio della microcircolazione nel rene trapiantato prima della somministrazione di inibitori delle calcineurine e dopo. L'esame Doppler non ha evidenziato differenze significative nel flusso sanguigno mentre una netta riduzione della microperfusion 2 ore dopo la somministrazione della CyA, ma non del Tac, è stata evidenziata mediante CEUS (15).

### **COMPLICANZE INFETTIVE**

I pazienti sottoposti a trapianto renale sono a rischio costante di sviluppare complicanze infettive a causa della continua immunosoppressione indotta dai farmaci. Tali complicanze sono le principali responsabili dell'aumento dell'ospedalizzazione nei primi 24 mesi dopo il trapianto. Le infezioni del tratto urinario e le infezioni polmonari sono quelle che si riscontrano più frequentemente in questi pazienti, con maggiore incidenza nei primi 6 mesi a causa dei maggiori dosaggi di farmaci immunosoppressori somministrati nelle fasi iniziali post-trapianto. Nonostante i significativi avanzamenti fatti negli ultimi anni nella tecnica chirurgica e nella terapia immunosoppressiva per il rene trapiantato, l'infezione delle vie urinarie rimane un grave problema clinico e la pielonefrite acuta (PNA) rappresenta una delle più rilevanti complicanze infettive. Malgrado l'elevata incidenza è noto che una diagnosi precoce e un intervento medico tempestivo possono evitare la perdita della funzione del *graft*. Recentemente, una straordinaria incidenza cumulativa di PNA del 19-23% è stata riportata in letteratura (4-6). La PNA, facilitata dall'immunosoppressione e dalle procedure urologiche (cateterismo vescicale, reflusso vescico-ureterale, *stenting* vescico-ureterale (Fig. 2), calcoli, vescica neurogena), specialmente nei pazienti dia-

betici, è un fattore di rischio indipendente per il deterioramento della funzione del *graft*. La comparsa improvvisa di febbre associata ad alterazioni degli indici di laboratorio quali leucocitosi, leucocituria e alti livelli di proteina C reattiva in un paziente con trapianto renale dovrebbe far sospettare una PNA. Fondamentale diviene la diagnosi differenziale tra la cisto-pielite e la pielonefrite acuta, in quanto solo la pielonefrite acuta determina un danno del parenchima renale, aumentando il rischio di *scar* renali, di rigetto acuto e di peggioramento della funzione renale (7), mentre la cisto-pielite non ha alcuna conseguenza sulla funzione del *graft*. L'ecografia B-mode svolge un ruolo marginale in questo scenario clinico a causa della bassa sensibilità (11-40%) e della bassa specificità (50%) nel rilevare le lesioni parenchimali renali in corso di PNA (17). Tale accuratezza diagnostica aumenta nel caso in cui siano presenti un ascesso renale o una pielonefrosi con ectasia della via escretrice (17). L'ascesso perirenale non è una complicanza frequente e si osserva solitamente nelle prime settimane dopo il trapianto per sovrainfezione batterica di un linfocele, un ematoma o un urinoma (9). Nella PNA non complicata, l'aspetto ultrasonografico è piuttosto variabile e poco specifico. Il *graft* può apparire aumentato di volume per flogosi acuta, con aree focali di maggiore o minore ecogenicità al suo interno, mentre il seno renale appare ridotto di volume. Nella maggior parte dei casi, il parenchima appare ipoecogeno con un incremento dello spessore parenchimale e una scarsa differenziazione cortico-midollare. Talvolta, in corso di PNA, si nota la presenza di un focolaio flogistico che interessa uno o più lobi che appaiono come aree mal definite a margini sfumati, ipo- o anecogene (Fig. 3), talora con rinforzo parietale posteriore, espressione di un focolaio flogistico parcellare non suppurativo del parenchima renale, causate dall'edema interstiziale e/o dall'emorragia. Evidenze mostrano una maggiore sensibilità del *power-Doppler* (PD), a seguito della maggiore capacità di rilevare flussi lenti quali quelli delle arterie arciformi e dei relativi rami distali, rispetto all'ecografia B-mode nella diagnosi di PNA (63% vs 38%) (7). Studi hanno evidenziato un ulteriore aumento della sensibilità e della specificità con l'utilizzo del PD nella diagnosi della PNA del trapiantato e alcuni dati iniziali (17) suggerirebbero un ruolo determinante dell'ecocontrastografia.

### L'ECO-COLOR-DOPPLER NELLE COMPLICANZE PARENCHIMALI PRECOCI (TRA LA PRIMA E LA DODICESIMA SETTIMANA)

Le cause di disfunzione del *graft* in questo periodo includono il rigetto acuto, le fistole urinarie e le ostru-

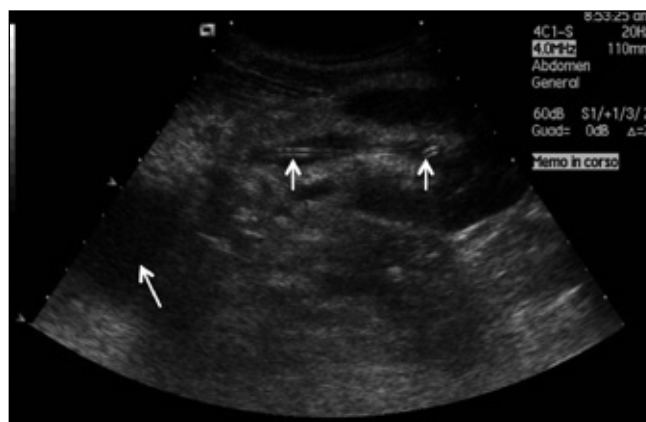


Fig. 2 - Ecografia b-mode in soggetto trapiantato di rene con stent vescico-ureterale.

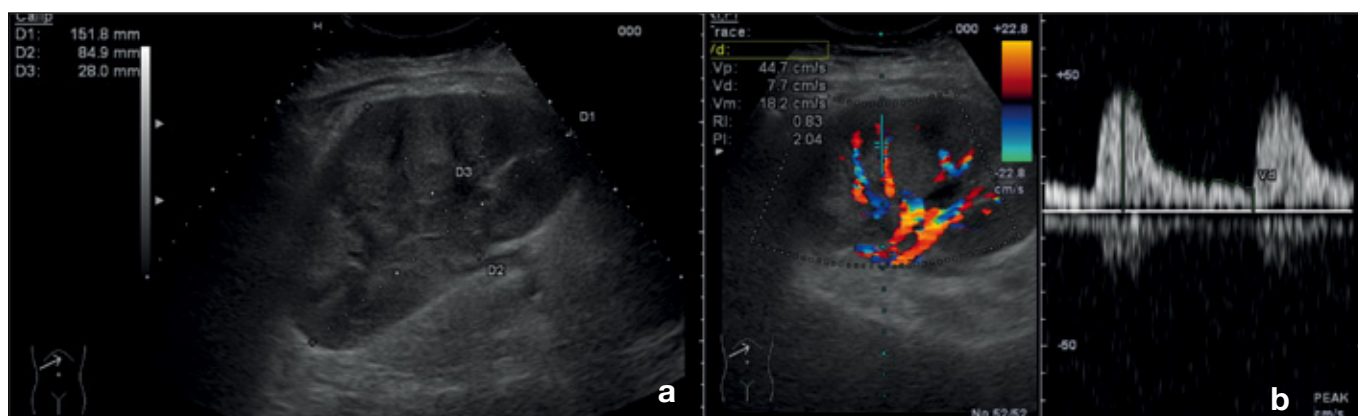


Fig. 3 - Ecografia b-mode in soggetto trapiantato di rene con pielonefrite acuta focale.

zioni ureterali. Pertanto, diventa di particolare importanza capire se la causa di disfunzione del *graft* è secondaria a patologie parenchimali o a complicazioni urologiche. In questa fase, nel caso di disfunzione parenchimale, sarà la biopsia del *graft* a distinguere tra il rigetto acuto, la NTA e la tossicità da inibitori delle calcineurine.

### RIGETTO ACUTO

Il rigetto acuto (RA) si riscontra nel 20-30% dei trapianti da cadavere con un picco tra la 1<sup>a</sup> e la 3<sup>a</sup> settimana post-trapianto. Il RA è considerato un fattore prognostico sfavorevole della sopravvivenza a lungo termine e del mantenimento della funzionalità del *graft*, in quanto precede, nella maggior parte dei casi, la *chronic allograft nephropathy* (CAN), responsabile a sua volta della maggior parte delle cause di



**Fig. 4** - Soggetto trapiantato di rene con peggioramento acuto della funzione renale. a) all'eco B-mode marcato aumento volumetrico, compressione del seno pelivico e scarsa differenziazione cortico midollare; b) al color-Doppler scarsa vascolarizzazione corticale ed aumento aspecifico degli IR. Alla biopsia rigetto acuto; per gentile cortesia dott. C. Carollo ARNAS "Civico" Palermo.

disfunzione renale dopo il primo anno (18). Il RA è normalmente asintomatico ma, in alcuni casi, può essere accompagnato da sintomi simil-influenzali quali febbre e *graft tenderness* (10). La diagnosi differenziale viene posta essenzialmente nei confronti della NTA, della tossicità da ciclosporina, dell'ostruzione ureterale atipica e di infezioni e raramente nei confronti della trombosi vascolare. La diagnosi differenziale risulta agevole nei confronti dell'ostruzione ureterale atipica e della trombosi vascolare, mentre lo stesso non si può dire per la nefrotossicità da ciclosporina e per la NTA, a causa della mancanza di segni ecografici patognomonici. Nel RA l'aspetto ecografico è simile a quello che si osserva nelle malattie acute del rene nativo. Il *pattern* ecografico del rigetto acuto riflette la patologia sottostante e include (Fig. 4):

- aumento di volume e aspetto globoso del *graft* dovuto a edema; tale segno è molto frequente ma poco specifico;
- piramidi che appaiono ingrandite, globose e ipoecogene a causa dell'edema della midollare; questo è un segno precoce di RA ma non è specifico, in quanto è possibile osservarlo anche nei reni normali. Nei casi di ischemia, la corticale appare iperecogena e di spessore aumentato;
- perdita della differenziazione cortico-midollare per ipoecogenicità corticale e aumento dello spessore della midollare;
- aumentato spessore del sistema collettore e dello spessore parenchimale con conseguente obliterazione dell'iperecogenicità del seno pelivico.

Nonostante sia opinione diffusa che l'associazione di questi segni US sia sufficiente per porre diagnosi di RA, a oggi la sensibilità dell'ecografia B-mode nella diagnosi di tale complicanza varia dal 17% al 50%. Il RA può mostrare edema delle pareti del sistema collettore e focale, ipoecogenicità del parenchima renale

espressione di infarto e raccolta anecogena *perigraft* dovuta a necrosi e/o a emorragia. Una tecnica non invasiva al fine di diagnosticare il RA nei portatori di trapianto renale è stata cercata a lungo. L'avvento dell'ECD ha permesso di migliorare l'approccio alla diagnosi del RA. Le misurazioni ripetute nel tempo degli IR sono state proposte come metodica diagnostica ma in letteratura numerosi studi hanno riportato dati contrastanti (19). Il calcolo di alcuni parametri quali l'accelerazione, la velocità massima di picco sistolico e la velocità minima diastolica non ha dato i risultati attesi. Nel rene trapiantato normale il segnale Doppler mostra un *pattern* di bassa impedenza vascolare. Numerosi studi hanno dimostrato che durante gli episodi di RA, il flusso arterioso diastolico si riduce in tutti i rami della vascolarizzazione arteriosa, riflettendo l'aumento dell'impedenza vascolare (16, 19). Segni aspecifici di RA all'ECD sono la riduzione o la totale assenza del flusso diastolico e la comparsa di flusso *reverse* con incremento degli IR. A tal proposito è opportuno specificare che tali modifiche si manifestano solo nelle fasi conclamate del RA, limitando l'utilità clinica di tale esame e rendendo necessaria l'esecuzione della biopsia (20). Talvolta, nei casi di RA di lieve entità ma clinicamente significativo, il *pattern* ECD può presentarsi normale (19). Alcuni Autori (20) hanno mostrato che gli IR mancano di sufficiente sensibilità e specificità nei pazienti con diagnosi di rigetto *biopsy-proven* poiché più del 50% dei *graft* aveva normali IR inferiori a 0.70. Altri Autori (21) hanno riscontrato una sensibilità e una specificità rispettivamente del 43% e del 67% degli IR nella diagnosi di RA, suggerendone la scarsa utilità come marcatori specifici di disfunzione del *graft*, utilità che aumenta significativamente quando vengono eseguite misurazioni seriate di IP e IR, associate alla valutazione dei parametri di laboratorio (creatininemia, azotemia). Una nuova metodica

ancora non utilizzata routinariamente nella pratica clinica per la diagnosi di RA e l'ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*), recente tecnica ecografica che permette di misurare l'elasticità dei tessuti esplorati. Uno studio pilota (22) ha valutato le modifiche dell'elasticità parenchimale del *graft* in condizioni di stabilità e in presenza di RA, NTA e nefrotossicità da CyA. Lo studio ha evidenziato un aumento del valore medio della consistenza parenchimale del 15% (riduzione dell'elasticità) nei casi di RA *biopsy-proven*, non riscontrato nei casi di NTA e nefrotossicità da immunosoppressori. L'ARFI può essere quindi utilizzato come parametro per la diagnosi precoce di RA (22). Nella diagnosi del RA alcuni dati iniziali (23) suggerirebbero un ruolo determinante dell'ecocontrastografia.

### L'ECO-COLOR-DOPPLER NELLE COMPLICANZE PARENCHIMALI TARDIVE (DOPO LA DODICESIMA SETTIMANA)

I primi 6 mesi dopo il trapianto renale sono fondamentali per l'*outcome* del *graft*, poiché entro tale periodo si sviluppa il maggior numero di complicanze che sono alla base del lento declino della funzione renale. Le cause di questa disfunzione possono essere molteplici, ma quelle che si osservano con maggiore frequenza sono il rigetto cronico, la nefrotossicità da ciclosporina, la nefroangiosclerosi con ipertensione arteriosa, l'ostruzione della via escretrice e/o la ricorrenza della nefropatia di base. L'ipertensione arteriosa è di frequente riscontro nei mesi successivi al trapianto e può essere dovuta alla tossicità da ciclosporina, alla stenosi dell'arteria renale o alla ricorrenza della patologia renale di base. Di seguito, parleremo del ruolo dell'ECD nella diagnosi di CAN.

### CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY (CAN)

La CAN è una delle principali cause di insufficienza renale terminale e di disfunzione del *graft* nel 1° anno dopo il trapianto. A seguito della paucisintomaticità con la quale si manifesta e dell'esiguità dei segni laboratoristici, la diagnosi di CAN risulta per il clinico abbastanza complessa. Infatti il graduale aumento della creatinemia si può riscontrare in molte altre affezioni croniche, come la ricorrenza della malattia di base, la stenosi dell'arteria renale trapiantata e la nefrotossicità da inibitori delle calcineurine. La biopsia renale è spesso richiesta per escludere sovrapposizioni o cause potenzialmente trattabili di rigetto cronico. Dal punto di vista anatomo-patologico i dati distintivi sono la glomerulosclerosi, l'atrofia tubulare, la fibrosi interstiziale e la vasculopatia grave. Considerata la causa più comune di disfunzione del *graft* nel lungo

termine, a tutt'oggi la CAN è responsabile della perdita del rene trapiantato in circa il 40% dei casi. L'aspetto ecografico è simile a quello che si osserva nelle malattie croniche del rene nativo. Il rene si presenta tipicamente di dimensioni ridotte, la corticale iperecogena e assottigliata con scarsa differenziazione delle piramidi e l'IR può essere normale o più frequentemente aumentato. Talvolta, a causa di fenomeni fibrotici e della conseguente occlusione dei linfatici collettori, la linfa, non potendo essere drenata attraverso l'ilo renale, si accumula alla periferia, sotto la superficie della capsula, evidenziandosi all'ecografia come una linea subcapsulare di edema visibile come una sottile banda ipoecogena che, nei casi più gravi, può dare luogo alla formazione di un linfocele sottocapsulare. Malgrado l'IR sia stato proposto quale parametro principale per porre diagnosi di CAN, molti studi hanno dimostrato la sua scarsa accuratezza, se confrontato con i dati clinici e laboratoristici (24), e questo perché l'IR può essere influenzato da numerosi altri fattori (p. es., infezioni, idronefrosi, compressioni di masse o raccolte fluide adiacenti, NTA), che ne diminuiscono la specificità e quindi l'utilità clinica. Inoltre, è fondamentale sapere che, nelle fasi iniziali della CAN, gli IR possono non subire variazioni significative grazie a vari meccanismi intrarenali di regolazione del flusso. È opinione diffusa che il riscontro di un  $IR \geq 0.80$  valutato tre o quattro mesi dopo il trapianto è fortemente predittivo di insufficienza del *graft* nel lungo termine. Per distinguere i pazienti a maggior rischio di disfunzione del *graft* da quelli a minor rischio, sono stati proposti vari fattori tra cui l'età avanzata del donatore o del ricevente, la scarsa funzione renale a un anno, la presenza di proteinuria e/o di ipertensione arteriosa e la ritardata ripresa funzionale del rene trapiantato (5). Tuttavia, nessuno dei fattori di rischio sopra riportati da solo o in combinazione era capace di predire significativamente la disfunzione del *graft* tanto quanto gli IR (15, 16). Poiché gli IR sono significativamente correlati con molti fattori di rischio CV stabiliti come l'età, la malattia coronarica, l'incremento della frequenza cardiaca e della PA sistolica e la riduzione della funzione renale, non sorprende che l'aumento delle resistenze vascolari predica non solo la disfunzione del *graft* ma anche la morte dovuta a malattia cardiovascolare (7, 21, 25). Il limitato ruolo dell'IR nella diagnostica delle patologie parenchimali del *graft* deriva dal fatto che l'IR è influenzato da molti fattori e alcuni di essi non sono espressione di malattia come, per esempio, il sito in cui l'IR viene determinato, l'incremento della pressione intra-addominale durante l'inspirazione forzata (la manovra di Valsalva) e la frequenza cardiaca inferiore a 50 battiti/min che può aumentare l'IR, mentre una frequenza cardiaca maggiore a 70 battiti/min può ridurlo (7, 26).



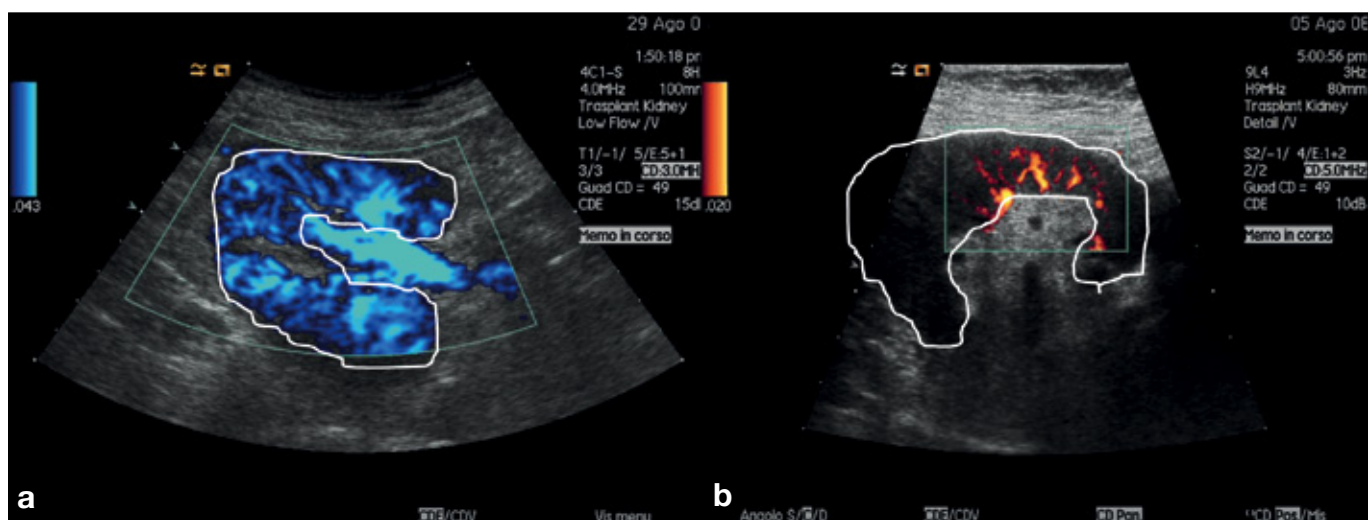


Fig. 5 - a) rene normale; b) CAN biosy-proven. Da notare la scarsa vascolarizzazione malgrado la bassa PRF colore (spiegazione vedi testo).

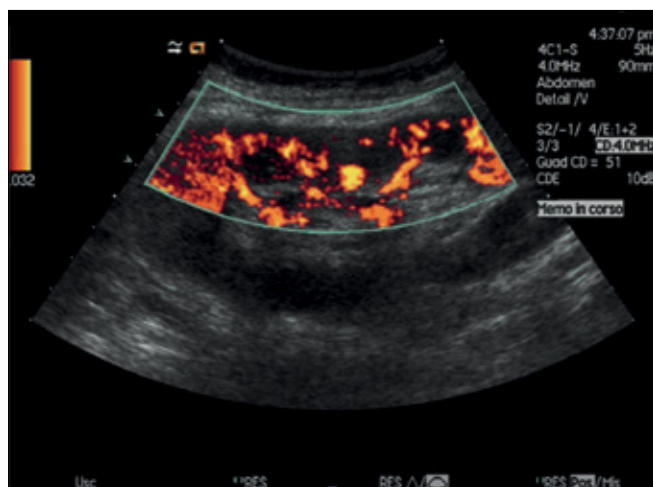


Fig. 6 - Determinazione del tissue pulsatility index [TPI= (Vsys - Vdia) / Vmedia] in soggetto con CAN. TPI=1,87.

Comunque, l'IR correlava ampiamente con le caratteristiche dei riceventi come l'età, lo status vascolare e la pressione arteriosa, suggerendo che fattori extra-renali hanno un maggiore effetto sugli IR del graft (26). In considerazione della scarsa capacità dell'IR e dell'IP nella diagnosi di CAN, alcuni Autori (27) hanno puntato l'attenzione sulla quantizzazione del colore e del power tramite i pixel colore presenti in region of interest (ROI). Gli Autori (27) quantificavano la vascolarizzazione parenchimale del graft alla luce della maximal fractional area (MFA; %) (intesa come differenza tra l'area parenchimale e i pixel colore dell'area oggetto di studio) e della distanza tra i pixel colore più periferici e la capsula renale (Fig. 5). I risultati sono stati molto promettenti, ottenendo un'e-

levata accuratezza diagnostica a fronte di un'eccellente riproducibilità dei dati. Secondo gli Autori (27), la distanza tra pixel colore più periferici e la capsula renale era un utile marker per la stima di CAN (valore cut-off >5 mm). Nonostante la ridotta sensibilità nel valutare il grado di CAN (60% per CAN severa), l'MFA presentava comunque un'eccellente sensibilità (91%) diagnostica. Il valore predittivo positivo per la diagnosi di CAN raggiungeva il 94% quando erano presenti entrambi i parametri in combinazione, l'aumento della distanza dalla capsula e la MFA. Altri Autori (28) hanno proposto per la diagnosi di CAN il tissue pulsatility index (TPI), calcolato come il rapporto delle differenze della velocità media sistolica e diastolica in una ROI e la velocità media (Fig. 6), per la quantificazione della perfusione del graft, e hanno riportato delle significative differenze tra la perfusione corticale distale e prossimale e tra graft ben funzionante e non ( $\leq 1.34$  vs  $\geq 1.70$ ). Il software necessario per il calcolo del TPI può essere scaricato gratuitamente previa registrazione all'indirizzo <http://www.chameleon-software.de>. Alcuni studi hanno dimostrato una maggiore sensibilità e specificità dell'ecocontrastografia nella diagnosi di CAN rispetto alla semplice valutazione degli IR (23), soprattutto nelle fasi precoci della nefropatia prima dell'aumento dei valori di creatinemia. Concludendo, la determinazione degli IR da sola non permette di porre correttamente diagnosi di CAN, ma tecniche moderne, come il calcolo della MFA e del TPI e l'introduzione dell'ecocontrastografia con la relativa analisi parametrica, sembrano essere molto promettenti nella diagnosi di CAN.



## RIASSUNTO

Il trapianto renale rappresenta attualmente il trattamento di scelta della malattia renale cronica in fase terminale, garantendo una migliore qualità di vita rispetto alle tecniche dialitiche. Nonostante i continui progressi nella tecnica chirurgica e l'introduzione di terapie immunosoppressive sempre più efficaci, parte dei reni trapiantati va incontro a una disfunzione d'organo con conseguente espianto. L'esame ultrasonografico, sia in B-mode che con l'ausilio del color-Doppler, è fondamentale nella diagnosi differenziale delle cause che possono innescare un malfunzionamento del graft. Sebbene sia ormai indiscussa la sua utilità nella diagnosi di complicanze vascolari, chirurgiche e urologiche, non è ancora consolidato il suo ruolo in caso di complicanze a carico del parenchima renale. L'eco-color-Doppler, in particolare, non possiede una specificità tale da poter essere considerato uno strumento diagnostico nella maggior parte delle complicanze parenchimali del rene trapiantato, sia acute (necrosi tubulare acuta, tossicità da calcineurine, rigetto

iperacuto e rigetto accelerato) che croniche (chronic allograft nephropathy). Gli indici di resistenza possiedono, infatti, una scarsa accuratezza diagnostica nella loro singola determinazione, risultando più utili nel follow-up del graft. L'utilizzo di tecniche più moderne, come tissue pulsatility index e maximal fractional area, oltre al mezzo di contrasto ecografico, consente indubbiamente di aumentare l'accuratezza diagnostica dell'esame ultrasonografico in caso di complicanze parenchimali del rene trapiantato.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

- O'Neill WC, Baumgarten DA. Ultrasonography in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 39: 663-78.
- Chaeles V, Zwirewich MD. Renal transplant imaging and intervention: practical aspects. *Vancouver Hospital & Health Sciences Center* 2007; 1-27.
- Drudi FM, Cascone F, Pretagostini R, et al. Ruolo dell'eco-color-Doppler nella diagnostica del rene trapiantato. [Role of color Doppler US in the evaluation of renal transplant]. *Radiol Med* 2001; 101: 243-50.
- Irshad A, Ackerman S, Sosnouski D, et al. A review of sonographic evaluation of renal transplant complications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2008; 37: 67-79.
- Vella J, Koch MJ, Brennan DC. Acute renal allograft rejection. *Diagnosis UpToDate* 1/7/2006.
- Akbar SA, Jafri SH, Amendola MA, et al. Complications of renal transplantation. *Radiographics* 2005; 25: 1335-56.
- Granata A, Fiorini F, Lentini O, et al. L'ecocolorDoppler nella patologia parenchimale del rene trapiantato. Cap. 16, pp. 197-213. In: *L'ecocolorDoppler nella pratica clinica nefrologica*. Ed. Accademia Nazionale di Medicina Granata A, Fiorini F, D'Amelio A, Logias F, Andrulli S, vol. 2, 2009.
- Lechevallier E, Dussol B, Luccioni A, et al. Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 984-99.
- Brown ED, Chen MY, Wolfman NT, Ott DJ, Watson NE Jr. Complication of renal transplantation: evaluation with US and radionuclide imaging. *Radiographics* 2000; 20: 607-22.
- Baxter GM. Ultrasound of renal transplantation. *Clin Radiol* 2001; 56: 802-18.
- Park BS, Kim JK, Cho KS. Complication of renal transplantation: Ultrasonographic evaluation. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 615-33.
- Pellé G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007; 7 (4): 899-907.
- Wang HK, Chiou SY, Lai YC, et al. Early postoperative spectral Doppler parameters of renal transplants: the effect of donor and recipient factors. *Transplant Proc*. 2012 Jan;44(1):226-9.
- Kolonko A, Chudek J, Wicek A. Prediction of the severity and outcome of acute tubular necrosis based on continuity of Doppler spectrum in the early period after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1631-5.
- Kihm LP, Hinkel UP, Michael K, et al. Contrast enhanced sonography shows superior microvascular renal allograft perfusion in patients switched from cyclosporine A to everolimus. *Transplantation* 2009; 88 (2): 261-5.
- Krumme B. Renal Doppler sonography – Update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract* 2006; 103: c24-8.
- Granata A, Andrulli S, Fiorini F, et al. Diagnosis of acute pyelonephritis by contrast-enhanced ultrasonography in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (2): 715-20.
- Pirsch JD, Ploeg RJ, Gange S, et al. Determinants of graft survival after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1581-5.
- Lockhart ME, Robbin ML. Renal vascular imaging. *Ultrasound and other modalities*. *Ultrasound Q* 2007; 23: 279-92.
- Trillaud H, Merville P, Tran Le Linh P, et al. Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power Doppler sonography. *AJR Am J Reontgenol* 1998; 171: 1611-5.
- Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Reontgenol* 2003; 180: 885-92.
- 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.
- Fischer T, Filimonow S, Dieckhöfer J, et al. Improved diagnosis of early kidney allograft dysfunction by ultrasound with echo enhancer- a new method for the diagnosis of renal perfusion. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2921-9.
- Łebkowska U, Janica J, Łebkowski W, et al. Renal parenchyma perfusion spectrum and resistive index (RI) in ultrasound examinations with contrast medium in the early period after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 3024-7.
- Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C, et al. Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 68: 878-85.
- Gerhart MK, Seiler S, Grün OS, et al. Indices of systemic atherosclerosis are superior to ultrasound resistance indices for prediction of allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (4): 1294-300.
- Nankivell BJ, Chapman JR, Gruenewald SM. Detection of chronic allograft nephropathy by quantitative Doppler imaging. *Transplantation* 2002; 74: 90-6.
- Scholbach T, Girelli E, Scholbach J. Tissue pulsatility index: a new parameter to evaluate renal transplant perfusion. *Transplantation* 2006; 81: 751-5.