

Linee Guida per la Nefropatia Ischemica Arteriosclerotica

R.Boero, E. Degli Esposti, G.Galli, A.Losito, E.Mambelli, I.Stella

Coordinatori: *C.Campieri, A.Zuccalà*

Revisori: *A.Albertazzi, A.Antonelli, G.Bazzato, S.Bianchi, R.Bigazzi, M.Buemi, G.Cannella, G.Cinotti, D.Cirillo, D.M.Cusi, E.Degli Esposti, G.Del Rosso, G.Maschio, M.Parravano, R.Pontremoli, F.Quarello, A.Ramello, D.Russo, F.Scanferla, A.Sturani, E.Valvo*

Consulenti: *L.Bassein, B.Corradi, F.Marchetta, D.A.Procaccini, F.Quarello, C.Rabbia, D.Russo, S.Stefoni, M.Timio, E.Valvo*

Sezioni

1. Identificazione
2. Iter diagnostico
3. Sorveglianza
4. Trattamento

Appendici

1. Eco-duplex e color doppler
2. Scintigrafia renale sequenziale con test provocativo al Capoten
3. Angiorisonanza magnetica (MRA)
4. Angio-TC spirale
5. Arteriografia renale

Legenda

Gli standard e le raccomandazioni:

A indicano una solida evidenza scientifica (un trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)

B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati

C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche

Sezione 1. Identificazione

1.1 Definizione

Con il termine di Malattia Renovascolare si indicano i processi morbosi e le alterazioni anatomiche che, riducendo il lume delle arterie renali, determinano l'ischemia renale.

La malattia renovascolare può esprimersi con due differenti quadri clinici:

- l'ipertensione renovascolare, caratterizzata da ipertensione sistemica, può essere secondaria a lesioni aterosclerotiche o displasia delle arterie renali;
- la nefropatia ischemica, caratterizzata prevalentemente da alterazioni della funzione renale, è secondaria, nella quasi totalità dei casi, a lesioni aterosclerotiche. Definiamo Nefropatia Ischemica l'insieme delle alterazioni funzionali, ormonali ed anatomiche secondarie all'ipoperfusione renale da stenosi di una o di entrambe le arterie renali.

1.2 Eziologia e prevalenza

La nefropatia ischemica è la conseguenza di lesioni arteriosclerotiche che riducono il calibro dei vasi renali ed è, pertanto, una causa potenziale di insufficienza renale cronica (1) reversibile od anche evitabile, purché accuratamente e tempestivamente individuata (2-5). In molti pazienti che iniziano il trattamento dialitico è stata documentata la presenza di patologia renovascolare con prevalenza dall'11-17% (6-9). In uno studio angiografico su pazienti anziani con insufficienza renale di media entità tale prevalenza ha raggiunto il 50% (10).

1.3 L'insufficienza renale

La progressione del danno renale, e quindi l'insufficienza renale, avviene generalmente in maniera asintomatica (11). Se un solo rene è ischemico ed il rene controlaterale è perfettamente funzionante si può verificare la perdita completa della funzione del rene ischemico senza alcun apprezzabile sintomo.

La presenza di ipertensione non è una costante del quadro clinico della nefropatia ischemica (12, 13). L'ipertensione renovascolare, conseguenza anch'essa della malattia renovascolare, va tenuta distinta dalla Nefropatia Ischemica. Infatti l'Ipertensione Renovascolare può essere presente in assenza di alterazioni funzionali renali e la Nefropatia Ischemica può essere in atto in assenza di Ipertensione Sistemica.

1.4 Comorbidità e sopravvivenza

La patologia renovascolare costituisce un importante fattore di comorbidità per i pazienti uremici. La sopravvivenza media dei pazienti renovascolari in trattamento dialitico è risultata dimezzata rispetto al gruppo di controllo in uno studio longitudinale di 20 anni (6).

1.5 I sintomi di sospetto

Non esiste un solo segno o sintomo patognomonico per la presenza di patologia renovascolare. L'uso di esami strumentali nella popolazione generale degli ipertesi ha sempre scarso valore predittivo data la bassa prevalenza della patologia renovascolare. È quindi opportuno e fortemente consigliato far precedere a qualsiasi esame, anche non invasivo, la ricerca dei suddetti sintomi e/o segni clinici. I segni ed i sintomi associati alla patologia renovascolare e quindi utili per formulare un fondato sospetto diagnostico possono essere divisi in maggiori (indicanti danno renale od ipertensivo-vascolare evidente) e minori (indicanti fattori di rischio e danni vascolari extrarenali).

Segni e sintomi maggiori:

- asimmetrica riduzione delle dimensioni renali (14)
- comparsa improvvisa di uno stato ipertensivo in un'età > 50-55 anni (15, 16)
- retinopatia di grado 3° o 4° all'esame del fundus dell'occhio (17)
- soffio addominale sisto-diastolico (15, 18)
- aumento della creatinina dopo test di stimolazione con ACE-Inibitori o sotto trattamento anti-ipertensivo con ACE-inibitori (19, 20)

Segni e sintomi minori:

- età superiore ai 60 anni (21)
- anamnesi positiva per forte consumo di sigarette (21)
- episodi di edema polmonare ricorrente senza evidenti anomalie o disfunzioni cardiache (22, 23)
- ipertensione refrattaria alla terapia medica (15, 16)
- presenza di lesioni vascolari aterosclerotiche distrettuali (24)
- assenza di proteinuria o proteinuria di lieve entità (< 0.5 g/die) nei pazienti diabetici con insufficienza renale (25).

Non sono disponibili dati di sicura predittività per i singoli sintomi e quindi la scelta dell'itinerario diagnostico-strumentale dipende da un'adeguata integrazione interpretativa della costellazione dei sintomi rilevati.

1.6 I sintomi di patologie vascolari frequentemente associate

La presenza di alterazioni da vasculopatia periferica a carico degli arti inferiori si associa a stenosi dell'arteria renale in una percentuale di casi che varia dal 14.1% (26) al 43.8% (27). D'altra parte la presenza di coronaropatie si associa a presenza di stenosi dell'arteria renale in una percentuale di casi che va dal 13% (28) al 28% (29). La presenza di questi elementi dovrebbe quindi stimolare la ricerca e l'integrazione dei segni sospetti per patologia renovascolare.

Raccomandazioni (B,C)

La Nefropatia Ischemica è da ricercare in tutti i pazienti la cui Insufficienza Renale sia insorta ad un'età > 55-60 anni, per la quale siano state escluse altre eziologie (glomerulonefriti, pielonefriti, patologie a genesi immunologica, tubulo-interstiziali e/o ostruttive ed eredo-familiari displastiche) ed in cui sia presente almeno uno dei sintomi elencati al punto 1-5 (B).

Si raccomanda di ricercare accuratamente la Nefropatia Ischemica anche nei pazienti con patologia renale nota ma nei quali siano presenti almeno 2 dei sintomi maggiori o 4 dei sintomi minori elencati in 1.5 (C).

Sezione 2.L'iter diagnostico

2.1 Gli esami strumentali di 1° e 2° livello

Raccomandazioni (B,C)

Come accertamento di 1° livello si raccomanda l'esecuzione di Eco-Color Doppler (B) che è un esame di provata affidabilità se si escludono i pazienti con obesità marcata o meteorismo e le situazioni nelle quali l'esperienza dell'operatore è scarsa. Altri esami di 1° livello di provata validità sono la scintigrafia renale sensibilizzata con ACE-Inibitori, l'angio-RNM, e l'angio-TC delle arterie renali (vedi appendici 1-4) (B).

Esami di 2° livello sono l'arteriografia intrarteriosa standard o l'arteriografia computerizzata con sottrazione di immagine e l'arteriografia selettiva delle arterie renali. Quando il quadro clinico è particolarmente suggestivo per la presenza di nefropatia ischemica (presenza di oltre la metà dei sintomi riportati in 1.5) e si è in presenza di un esame di 1° livello negativo si raccomanda di effettuare almeno un'angio-TC o un'angio-RMN o direttamente l'arteriografia (C).

Se l'accertamento di 1° livello risulta positivo, per raggiungere la certezza diagnostica è necessario effettuare l'arteriografia renale intrarteriosa con tecnica di sottrazione digitale (appendice 5).

Nei pazienti con creatininemia di 2-2.5 mg/dl è preferibile effettuare l'angio-RMN per evitare i potenziali rischi da contrasto (30, 31).

2.2 Definizione dell'entità della stenosi

Raccomandazioni (B,C)

Se l'arteriografia dimostra una stenosi dell'arteria renale e/o dei suoi rami si raccomanda di precisarne l'entità in quanto è documentata l'evoluitività della lesione verso l'occlusione completa del vaso quando la stenosi è superiore al 85-90% (32). In questi casi l'intervento di rivascolarizzazione deve essere preso in considerazione e valutato attentamente nel contesto clinico complessivo (B). Se la stenosi è tra il 60 ed il 90% sia la scelta conservativa con frequenti controlli che quella interventistica possono ritenersi corrette (C).

Criteri che fanno prevedere un recupero della funzionalità renale sono:

- le dimensioni del rene (diametro longitudinale > 9 cm in stratigrafia o > 8 cm in ecografia);
- la capacità di estrarre e concentrare il mezzo di contrasto all'urografia o il radioisotopo alla scintigrafia;
- il riempimento dell'albero arterioso a valle della stenosi all'arteriografia;
- la condizione di rene unico funzionale.

Sezione 3. La sorveglianza clinica

3.1 Follow-up

Raccomandazioni (C)

I pazienti per cui è stata scelta la strategia conservativa vanno seguiti in ambito specialistico nefrologico effettuando controlli trimestrali della creatininemia, annuali dell'ECO-Doppler (o di un altro esame di I livello) (C). Si raccomanda inoltre di evitare l'uso (specie se contemporaneo) di ACE-Inibitori ed antinfiammatori non steroidei (FANS) e di porre estrema attenzione alla posologia dei diuretici ed al precoce riconoscimento di stati di disidratazione. L'uso dei farmaci antiipertensivi, in particolare l'uso degli ACE-inibitori, può portare ad atrofia del parenchima renale situato a valle della stenosi. Questo tuttavia non costituisce una controindicazione formale all'uso degli ACE inibitori.

Sezione 4. Le opzioni per il trattamento

4.1 Indicazioni al tipo di trattamento

Nei pazienti trattati con PTA o con PTAS il controllo pressorio è superiore ma solo di poco a quello dei pazienti in trattamento farmacologico (33). D'altra parte i trials EMMA e DRASTIC hanno mostrato che la possibilità di ridurre il numero di farmaci anti-ipertensivi o di sospenderli è limitata a un piccolo gruppo di pazienti trattati con PTA rispetto ai

pazienti trattati solo con la terapia anti-ipertensiva. Non c'è nessuna evidenza che la funzione renale sia meglio preservata nei pazienti sottoposti a procedure di angioplastica rispetto a quelli trattati con la sola terapia farmacologica.

Raccomandazioni (C)

Nei pazienti in cui è indicata la rivascolarizzazione è raccomandabile l'angioplastica (PTA) se la stenosi non è ostiale e/o il rischio operatorio è molto elevato (34-36).

L'angioplastica + stent (PTAS) o la rivascolarizzazione chirurgica in caso di ristrenosi e/o lesione ostiale. La rivascolarizzazione chirurgica va considerata in caso di fallimento dell'angioplastica e quando coesistano altre necessità chirurgiche (es. aneurisma aortico e/o dell'arteria renale). Prima dell'intervento chirurgico di rivascolarizzazione è importante valutare accuratamente i rischi tromboembolici cardiaci e cerebrali.

Appendice

Eco-duplex e color doppler

Il miglioramento tecnologico delle apparecchiature ecografiche ha permesso lo studio del flusso sanguigno anche a livello dei vasi addominali ed in particolare delle arterie renali. Gli apparecchi eco duplex consentono di posizionare il volume campione a livello dell'arteria renale, identificata in precedenza con B-mode e quindi di ottenere indici velocimetrici dai quali si possono trarre le valutazioni diagnostiche. Il Color doppler costituisce un ulteriore miglioramento tecnologico poiché attraverso l'elaborazione delle variazioni di frequenza prodotte dal movimento delle emazie consente di rilevare l'orientamento e la distribuzione spaziale del flusso.

Pur essendo le tecniche che sfruttano gli ultrasuoni, le più promettenti nel campo della diagnostica delle malattie renovascolari, esse sono tuttora gravate da problemi non risolti.

Tali problemi sono riconducibili a:

1. caratteristiche dei pazienti: nei pazienti obesi e/o meteorici lo studio di alcuni indici, quali per esempio la velocità di picco sistolico (VPS) o gli indici da esso derivati, è di difficile realizzazione;
2. caratteristiche della tecnica: la tecnica non è in grado di studiare le arterie renali accessorie che non vengono identificate nel 75-100% dei casi (37);
 - la tecnica è operatore-dipendente e richiede operatori esperti e dedicati;
 - spesso è time-consuming
3. mancato accordo sugli indici diagnostici da usare con impossibilità di confrontare adeguatamente le varie casistiche.

Gli indici diagnostici sono raggruppabili in due categorie :

- a) gli indici ottenibili direttamente dall'arteria renale principale;
- b) gli indici ottenibili dalle arterie parenchimali renali (interlobari, arciformi).

a) Indici ottenibili dall'arteria renale principale

- 1) Velocità di Picco Sistolico (VPS); si misura in cm/sec (o m/sec) ed andrebbe misurata a livello della stenosi. Nelle arterie renali normali la VPS è inferiore ai 100 cm/sec. La maggioranza degli autori adotta come criterio diagnostico un indice superiore a 180 cm/sec (37). Indici derivati dalla VPS sono:
- 2) il rapporto VPS renale/VPS aortico. Come criterio diagnostico si considera un rapporto superiore a 3.5 (38)
- 3) il rapporto tra la VPS a livello della stenosi e la VPS minima distale alla stenosi (VPS ratio) (37).

La VPS è un indice direttamente collegato alla presenza della stenosi ed è quello maggiormente significativo.

Tale indice e quelli da esso derivabili sono stati rilevati in una percentuale di pazienti variabile dal 10 al 42% (39).

b) Parametri derivati dallo studio delle arterie renali intraparenchimali

Derivano dallo studio del flusso a livello delle arterie renali interlobari ed arciformi e quindi non è indispensabile identificare l'arteria renale principale per misurarli. Essi sono:

- 1) Tempo di accelerazione. È il tempo che intercorre tra l'inizio dell'onda sistolica ed il picco sistolico. Si misura in sec.
- 2) L'accelerazione del flusso sistolico misurata in cm/sec^2 .
- 3) L'indice di resistenza che è dato dal rapporto massima VPS - massima velocità diastolica/massima VPS per 100.
- 4) L'indice di pulsilità che è dato dal rapporto massima VPS - velocità diastolica/velocità media per 100.

Il vantaggio degli indici parenchimali è quello di essere valutabili anche in condizioni tecniche difficili (obesità, meteorismo). Il loro punto debole è il mancato consensus intorno alla loro affidabilità quali indicatori indiretti di stenosi. Se alcuni autori (38) hanno riportato una accuratezza diagnostica accettabile per tale indici, altri (37, 40, 41) non hanno confermato gli stessi dati.

In particolare Kliever e Van der Hulst (37, 40) non hanno trovato una differenza statisticamente significativa di tali indici tra arterie normali e stenotiche e Bude (41) ha dimostrato che gli indici parenchimali sono maggiormente influenzati dallo stato di elasticità dei vasi intrarenali piuttosto che dall'effetto emodinamico della stenosi.

Un ulteriore progresso nella identificazione delle arterie renali è fornito dall'impiego delle emulsioni di galattosio (o saccarosio) che liberando microbolle sono in grado di amplificare l'ampiezza del segnale Doppler permettendo così l'identificazione del segnale anche in condizioni non ottimali (meteorismo intestinale) (42). Dati i costi ancora elevati di tali emulsioni il loro uso andrebbe limitato ai casi difficili e non esteso agli esami di routine. Un altro potenziale vantaggio dell'uso delle emulsioni è la possibilità di identificare i vasi accessori, che per il loro piccolo diametro, possono sfuggire all'indagine di routine.

Lo studio con tecniche ultrasonografiche presenta i vantaggi della economicità, della non necessità di usare mezzo di contrasto e della non invasività. Viene quindi raccomandata come tecnica di primo livello per lo studio dei pazienti con sospetta nefropatia ischemica specialmente se è presente insufficienza renale.

Raccomandiamo accuratezza e dedizione operativa:

- per poter superare i problemi legati alla esplorazione delle arterie renali principali in tutto il loro decorso e, ancor più, delle arterie renali accessorie.
- per minimizzare i falsi negativi operatore-dipendenti che potrebbero far concludere precocemente ed inappropriatamente l'itinerario diagnostico-strumentale.

L'introduzione del color doppler e delle emulsioni liberanti bolle sembra migliorare le possibilità di seguire il decorso dei vasi (42).

Appendice 2

Scintigrafia renale sequenziale con test provocativo al Capoten

La scintigrafia renale sequenziale con test provocativo al Capoten è una delle metodiche di "imaging" attualmente utilizzate nella diagnostica strumentale della stenosi dell'arteria renale. I suoi vantaggi sono la scarsa invasività, la facilità di esecuzione e la sostanziale assenza di complicanze per il paziente.

I traccianti radioattivi più utilizzati sono il ⁹⁹Tc-DTPA, il ⁹⁹Tc-MAG3 ed il ¹³¹I-Hippuran. Ciascuno dei traccianti presenta caratteristiche cinetiche proprie. Il DTPA ha una clearance che avviene per filtrazione glomerulare e, quindi, è funzione del VFG; il MAG3 ha una clearance che avviene per secrezione tubulare e, quindi, è funzione del flusso renale ematico; l'Hippuran subisce una filtrazione glomerulare, una captazione da parte delle cellule del tubulo prossimale attraverso i capillari peritubulari ed una successiva secrezione a livello del tubulo prossimale. La cinetica del MAG3 e dell'Hippuran rendono, almeno in via teorica, questi traccianti indicati per l'esecuzione della scintigrafia renale anche in pazienti con riduzione della funzionalità renale.

La curva di uno scintigramma normale elaborata per mezzo del computer è caratterizzata da una fase iniziale rapida di captazione (funzione del flusso ematico) che continua a crescere fino a quando (picco) la escrezione del tracciante inizia ad essere superiore alla captazione. Dopo il picco si assiste ad un decremento graduale della curva che rappresenta la fase di escrezione (43).

I parametri di maggiore interesse nella diagnostica della stenosi dell'arteria renale sono:

- il contributo percentuale di ciascun rene
- l'area sotto la curva di ciascun rene fra 1 minuto e mezzo e 2 minuti e mezzo (uptake)
- il tempo di picco (time to peak)
- percentuale del picco di uptake dopo 15 minuti (percent of peak retained)

Merita di essere ricordato il fatto che il contributo di un rene inizia ad essere considerato patologico se è inferiore al 40% e che il time to peak normale può oscillare fra i 3 ed i 6 minuti.

Il rene portatore di una stenosi dell'arteria renale abitualmente presenta una comparsa del picco ritardata, una entità del picco minore ed una persistenza del tracciante più prolungata rispetto al rene sano.

L'American Society of Hypertension working Group (44) ha stabilito che i criteri per considerare positivo il test provocativo al Capoten sono i seguenti:

1. Time to peak > 6 minuti e, comunque, ritardato di almeno 120 secondi rispetto al basale;
2. Riduzione dell'uptake > del 10% rispetto al basale dal lato affetto;
3. Asimmetria della ritenzione dopo 15 minuti di almeno il 15 % maggiore rispetto al basale.

Taylor e Nally (44, 45) hanno recentemente eseguito un'analisi della letteratura sull'argomento ed hanno elaborato una tabella (Tab.I) che è interessante esaminare poichè documenta percentuali di sensibilità e specificità estremamente variabili a seconda delle casistiche.

In presenza di insufficienza renale le percentuali di sensibilità e specificità sono destinate a peggiorare. Recenti contributi (46, 47) documentano un drammatico calo delle percentuali in pazienti con creatinina rispettivamente superiore a 1.5 ed 1.8 mg/dl.

TABELLA I - SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DELLA SRS-C

Autore	N.pazienti	Tracciante	Sensibilità	Specificità
Erbslöh-Möller	50	Hippuran	96	95
Geyskes, deBruyn	94	Hippuran	91	62
Sfakianakis et al	36	Hippuran	100	100
		DTPA	100	73
Svetkey et al	140	DTPA	74	44
		Hippuran	71	41
Setaro et al	94	DTPA	91	94
Mann et al	55	DTPA	94	95
		Hippuran	83	85
Fommei et al	454	DTPA	83	91
		MAG3	83	100
Dondi et al	102	MAG3	90	92
Dondi et al	51	DTPA	87	93

Sensibilità e specificità sono espresse in %

Appendice 3

L'Angiorisonanza magnetica (MRA)

Principi fisici

La Risonanza Magnetica si basa sul principio in base al quale i protoni presenti nel corpo umano tendono ad allinearsi nella stessa direzione quando venga applicato un campo magnetico statico. L'aggiunta di una radiofrequenza magnetica fa ruotare i protoni che acquistano energia: quando la radiofrequenza viene sospesa i protoni si "rilassano" (relaxation phenomenon) e ritornano all'originale allineamento. I segnali emessi dai protoni durante il rilasciamento possono essere registrati da bobine distribuite lungo il corpo del paziente. L'intensità e la distribuzione dei segnali sono poi convertiti in una "scala di grigi" per ottenere l'immagine.

La MRA può essere effettuata con due tecniche differenti: quella del "tempo di volo" (time of flight = TOF) e quella del "contrasto di fase" (phase-contrast = PC). Un notevole miglioramento è stato apportato alla metodica con l'uso di una sorta di mezzo di contrasto (il gadolinio) che consente di abbreviare il tempo di rilasciamento dei protoni con conseguente più rapida acquisizione dell'immagine.

La MRA differisce dall'arteriografia convenzionale in quanto la prima fornisce un'immagine del flusso all'interno del vaso, mentre la seconda offre un'immagine del lume vasale.

Risultati

I primi studi effettuati con la MRA utilizzando la tecnica TOF apparvero promettenti con sensibilità oscillante fra il 77 ed il 100% (48, 49); si trattava peraltro di studi talora aneddotici che, in aggiunta, consentivano una valutazione efficace solamente dei primi 3-3.5 cm dell'arteria renale.

Gli studi basati sulla PC MRA hanno dimostrato un'accuratezza diagnostica maggiore. La sensibilità per stenosi maggiori dell'80% è compresa fra l'80 ed il 100% e la specificità fra il 93 ed il 99% (50, 51).

Un'indagine che ha paragonato una combinazione delle due tecniche di MRA all'arteriografia intrarteriosa a sottrazione d'immagine, ha messo in evidenza una sensibilità del 100% ed una specificità del 90% limitatamente peraltro al tratto prossimale dell'arteria (52).

Gli studi condotti con l'impiego del "mezzo di contrasto" hanno dimostrato indici di sensibilità e di specificità costantemente superiori al 90% con falsa negatività, anche per stenosi di rami accessori, sempre inferiore al 10% (53). In particolare è stato dimostrato come la MRA con "mezzo di contrasto" e l'arteriografia a sottrazione di immagine abbiano la stessa accuratezza nel diagnosticare l'anomalia emodinamica dovuta ad una stenosi dell'arteria renale quando il gradiente pressorio attraverso di essa è maggiore di 15 mm Hg (54).

Vantaggi della metodica

La MRA può venire ripetuta, anche a breve distanza di tempo, nello stesso paziente e può essere effettuata senza rischi di nefrotossicità nel paziente con insufficienza renale.

Nei soggetti con malattia aterosclerotica responsabili di stenosi dell'arteria renale, questa è generalmente confinata, ai primi 2 cm dell'arteria, vale a dire nell'area più adeguatamente visualizzata dalla MRA. Tale indagine pertanto può essere considerata come la prima procedura non invasiva negli anziani ipertesi presentanti un aggravamento della insufficienza renale.

Svantaggi della metodica

L'affidabilità della metodica è limitata al tratto prossimale dell'arteria.

La MRA è eseguibile soltanto in un numero limitato di Centri nei quali spesso sono disponibili macchine che consentono di effettuare solamente la TOF-MRA che è meno accurata della PC-MRA.

Il costo della procedura e del mezzo di contrasto sembrano comunque valerne l'effettuazione per i pazienti con insufficienza renale evolutiva, confrontando il costo prospettico dello screening con MRA con il possibile costo del trattamento dialitico.

Prospettive della metodica

Al momento la MRA non può essere considerata un metodo di screening generale in pazienti ipertesi con scarsa probabilità di stenosi dell'arteria renale soprattutto per l'alto costo del mezzo di contrasto. Viceversa in pazienti con VFG ridotto e forte sospetto clinico di nefropatia ischemica essa trova un ruolo preciso, fermo restando che l'arteriografia convenzionale resta il test definitivo per la diagnosi di occlusione dell'arteria renale.

Appendice 4

Angio-TC spirale

La TC spirale delle arterie renali (o angio-TC) è una nuova tecnica che utilizza un tubo rotante ed un anello di sensori che permettono al computer di costruire esatte immagini tridimensionali dell'organo da studiare.

Richiede l'uso di mezzo di contrasto che viene iniettato endovena in quantità pari a 100-150 ml con una velocità di 3-4 ml/sec (55).

La tecnica ha una sensibilità che varia dal 92 al 98% (55, 56) ed una specificità che varia dall'83 al 94%.

L'attribuzione all'angio-TC di sovrastimare il grado di stenosi potrebbe essere rivista alla luce di uno studio completato da esecuzione di Doppler endovascolare che dimostra una maggiore precisione dell'Angio-TC rispetto all'arteriografia nel documentare la reale anatomia vascolare (57).

Tra i vantaggi della tecnica vi è la possibilità di identificare sia le arterie accessorie, che le calcificazioni vascolari di parete (58) con conseguente vantaggio in caso di intervento chirurgico.

Controindicazioni e svantaggi

Lo svantaggio maggiore della tecnica è la necessità di utilizzare una quantità relativamente alta di mezzo di contrasto, il che ne limita l'uso nell'insufficienza renale. Va anche tenuto presente che nell'insufficienza renale la tecnica è leggermente meno sensibile e specifica (55).

Tuttavia quando l'insufficienza renale non è severa (creatininemia inferiore a 2.5 mg/dl) la tecnica sembra essere relativamente sicura.

Per le possibili complicazioni della nefropatia da mezzo di contrasto vedi allegato 5 su "Complicazioni dell'arteriografia renale, prevenzione e trattamento".

Appendice 5

Arteriografia renale

Indicazioni allo studio della vascolarizzazione renale nella nefropatia ischemica

L'arteriografia è considerata la metodica di riferimento per la diagnosi della patologia steno-ostruttiva dell'arteria renale, con la quale deve essere confrontata l'accuratezza delle altre modalità di diagnostica per immagini dell'arteria renale. Essa consente l'identificazione di una stenosi o di un'ostruzione dell'arteria renale o di uno dei suoi rami principali e la valutazione della vascolarizzazione intraparenchimale. L'angiografia è indispensabile quando è in programma un intervento di rivascularizzazione renale, sia chirurgico sia mediante angioplastica con eventuale posizionamento di una protesi endovascolare (stenting).

Standard raccomandato

Alcuni autori considerano ancora l'arteriografia convenzionale il metodo più accurato e definitivo per diagnosticare la stenosi dell'arteria renale. Tuttavia, oggi, lo standard è rappresentato dalla tecnica digitale intra-arteriosa che consente l'utilizzo di cateteri di minore diametro, meno traumatici, e di una quantità inferiore di mezzo di contrasto. L'arteriografia intra-arteriosa con sottrazione digitale non richiede analgesia e può essere eseguita ambulatorialmente.

Aspetti tecnici

Attualmente sono impiegati cateteri 4 o 5 French con iniezione di 20 ml di mezzo di contrasto alla velocità di 10 ml/sec. È anche possibile, per studi limitati all'origine delle arterie renali, utilizzare cateteri più piccoli (3 French) iniettando 12 ml di m.d.c.

Lo studio angiografico deve essere eseguito in più proiezioni (generalmente antero-posteriore e oblique), al fine di ottenere informazioni sulla sede e sulla morfologia della lesione e sui rapporti tra aorta e ostio renale.

Procedure pre-arteriografia (59)

- Raccolta di dati anamnestici, in particolare sui farmaci assunti, allergia a farmaci o a mezzi di contrasto, fattori di rischio vascolare, pregressi episodi di embolismo colessterinico.
- Esami di laboratorio (comprendenti emocromocitometrico, creatinina, sodio, potassio, PT, PTT). Informazione del paziente su indicazioni, rischi, alternative, modalità di esecuzione e raccolta del consenso.
- Idratazione del paziente.

Procedure post-arteriografia (59)

- Riposo a letto per alcune ore (da 1 a 24 ore in base all'andamento clinico).
- Controllo del sito di puntura e della vascolarizzazione distale.
- Monitoraggio di diuresi, dolore, sintomi cardio-circolatori.
- Proseguire l'idratazione del paziente con infusione endovenosa di fluidi.
- Se il decorso è regolare il paziente può deambulare dopo 6-8 ore ed essere dimesso.
- In base ai valori basali di creatinina programmazione dei successivi controlli.
- Complicazioni dell'arteriografia renale, prevenzione e trattamento.

L'arteriografia renale è una procedura invasiva, con un rischio basso ma definito di complicazioni. Le più importanti, oltre alle reazioni allergiche comuni alle altre procedure che richiedono l'iniezione di mezzo di contrasto iodato, sono: l'ateroembolismo colessterinico, la dissecazione intimale, la nefrotossicità da mezzo di contrasto, l'ematoma e lo pseudoaneurisma in sede di puntura dell'arteria femorale, la trombosi arteriosa.

La frequenza dell'ateroembolismo colessterinico in seguito ad arteriografia renale non è nota; non vi sono misure profilattiche di provata efficacia in grado di ridurne o prevenirne la comparsa.

Le definizioni di nefrotossicità da mezzo di contrasto (NMC) impiegate in letteratura sono diverse, comprendendo sia un aumento percentuale della creatinina del 25% o del 50%, sia un aumento assoluto di 0.5 mg/dl o 1 mg/dl entro 48 o 72 ore dall'infusione del mezzo di contrasto.

In pazienti con insufficienza renale (creatinina > 2 mg/dl) l'incidenza di NMC raggiunge il 20% (60).

In presenza di insufficienza renale l'impiego di mezzi di contrasto a bassa osmolarità riduce significativamente, mediamente del 50%, l'incidenza di NMC. Gli altri fattori di rischio per la comparsa di NMC sono il diabete mellito, l'insufficienza cardiaca, la disidratazione e la dose di mezzo di contrasto.

Nella pratica clinica l'idratazione con somministrazione endovenosa di liquidi è la procedura più utilizzata per prevenire la NMC; studi retrospettivi e non controllati hanno suffragato l'efficacia di questa tecnica; uno studio prospettico ha confrontato l'efficacia dell'infusione di soluzione di NaCl 0.45% (1 ml/kg/h per 12 ore prima e 12 ore dopo l'iniezione del mezzo di contrasto) da sola o associata sia a infusione di mannitolo (50 g prima dell'iniezione del mezzo di contrasto) o di furosemide (80 mg 30 minuti prima dell'iniezione del mezzo di contrasto). Il gruppo trattato con la sola infusione di soluzione salina ebbe la minore incidenza di NMC (61). Un altro studio randomizzato prospettico ha evidenziato che la somministrazione di liquidi prima dell'iniezione del mezzo di contrasto (soluzione elettrolitica di Hartman 6 ml/kg/h per 1 ora, seguita da glucosio al 5% in salina 0.18% 6 ml/kg/h per 3 ore) preveniva la NMC in pazienti con insufficienza renale, mentre il gruppo trattato anche con furosemide (1.5 mg/kg e.v. 30 min prima dell'iniezione del mezzo di contrasto) la creatinina aumentava significativamente 24 ore dopo (62). L'impiego di furosemide può quindi aumentare il rischio di NMC.

L'impiego di farmaci come la dopamina e la teofillina per via endovenosa o i calcio-antagonisti per via orale prima della somministrazione del mezzo di contrasto non ha ancora ricevuto un adeguato supporto di evidenza, per cui non ne può ancora essere raccomandato l'impiego sistematico nella prevenzione della NMC. In pazienti con creatinina elevata il trattamento dialitico, effettuato da 1 a 3 ore dopo l'infusione del mezzo di contrasto ha prevenuto l'insorgenza di NMC (63).

Standard raccomandato

I pazienti candidati all'arteriografia renale per sospetto di nefropatia ischemica devono sospendere, se possibile, l'assunzione di diuretici 24 ore prima dell'esame e devono essere sottoposti a idratazione mediante somministrazione endovenosa di fluidi (soluzione salina 0.45% oppure soluzione salina 0.9%+ soluzione glucosata 5% oppure soluzione elettrolitica), indicativamente 1000 ml nelle 6-12 ore precedenti l'infusione del mezzo di contrasto, da ripetersi nelle 6-12 ore successive. È raccomandato l'impiego di mezzo di contrasto non ionico a bassa osmolarità.

Appendice 5

Arteriografia renale

Indicazioni allo studio della vascolarizzazione renale nella nefropatia ischemica

L'arteriografia è considerata la metodica di riferimento per la diagnosi della patologia steno-ostruttiva dell'arteria renale, con la quale deve essere confrontata l'accuratezza delle altre modalità di diagnostica per immagini dell'arteria renale. Essa consente l'identificazione di una stenosi o di un'ostruzione dell'arteria renale o di uno dei suoi rami principali e la valutazione della vascolarizzazione intraparenchimale. L'angiografia è indispensabile quando è in programma un intervento di rivascularizzazione renale, sia chirurgico sia mediante angioplastica con eventuale posizionamento di una protesi endovascolare (stenting).

Standard raccomandato

Alcuni autori considerano ancora l'arteriografia convenzionale il metodo più accurato e definitivo per diagnosticare la stenosi dell'arteria renale. Tuttavia, oggi, lo standard è rappresentato dalla tecnica digitale intra-arteriosa che consente l'utilizzo di cateteri di minore diametro, meno traumatici, e di una quantità inferiore di mezzo di contrasto. L'arteriografia intra-arteriosa con sottrazione digitale non richiede analgesia e può essere eseguita ambulatorialmente.

Aspetti tecnici

Attualmente sono impiegati cateteri 4 o 5 French con iniezione di 20 ml di mezzo di contrasto alla velocità di 10 ml/sec. È anche possibile, per studi limitati all'origine delle arterie renali, utilizzare cateteri più piccoli (3 French) iniettando 12 ml di m.d.c.

Lo studio angiografico deve essere eseguito in più proiezioni (generalmente antero-posteriore e oblique), al fine di ottenere informazioni sulla sede e sulla morfologia della lesione e sui rapporti tra aorta e ostio renale.

Procedure pre-arteriografia (59)

- Raccolta di dati anamnestici, in particolare sui farmaci assunti, allergia a farmaci o a mezzi di contrasto, fattori di rischio vascolare, pregressi episodi di embolismo colessterinico.
- Esami di laboratorio (comprendenti emocromocitometrico, creatinina, sodio, potassio, PT, PTT). Informazione del paziente su indicazioni, rischi, alternative, modalità di esecuzione e raccolta del consenso.
- Idratazione del paziente.

Procedure post-arteriografia (59)

- Riposo a letto per alcune ore (da 1 a 24 ore in base all'andamento clinico).
- Controllo del sito di puntura e della vascolarizzazione distale.
- Monitoraggio di diuresi, dolore, sintomi cardio-circolatori.
- Proseguire l'idratazione del paziente con infusione endovenosa di fluidi.
- Se il decorso è regolare il paziente può deambulare dopo 6-8 ore ed essere dimesso.
- In base ai valori basali di creatinina programmazione dei successivi controlli.
- Complicazioni dell'arteriografia renale, prevenzione e trattamento.

L'arteriografia renale è una procedura invasiva, con un rischio basso ma definito di complicazioni. Le più importanti, oltre alle reazioni allergiche comuni alle altre procedure che richiedono l'iniezione di mezzo di contrasto iodato, sono: l'ateroembolismo colesterinico, la dissecazione intimale, la nefrotossicità da mezzo di contrasto, l'ematoma e lo pseudoaneurisma in sede di puntura dell'arteria femorale, la trombosi arteriosa.

La frequenza dell'ateroembolismo colesterinico in seguito ad arteriografia renale non è nota; non vi sono misure profilattiche di provata efficacia in grado di ridurne o prevenirne la comparsa.

Le definizioni di nefrotossicità da mezzo di contrasto (NMC) impiegate in letteratura sono diverse, comprendendo sia un aumento percentuale della creatinina del 25% o del 50%, sia un aumento assoluto di 0.5 mg/dl o 1 mg/dl entro 48 o 72 ore dall'infusione del mezzo di contrasto.

In pazienti con insufficienza renale (creatinina > 2 mg/dl) l'incidenza di NMC raggiunge il 20% (60).

In presenza di insufficienza renale l'impiego di mezzi di contrasto a bassa osmolarità riduce significativamente, mediamente del 50%, l'incidenza di NMC. Gli altri fattori di rischio per la comparsa di NMC sono il diabete mellito, l'insufficienza cardiaca, la disidratazione e la dose di mezzo di contrasto.

Nella pratica clinica l'idratazione con somministrazione endovenosa di liquidi è la procedura più utilizzata per prevenire la NMC; studi retrospettivi e non controllati hanno suffragato l'efficacia di questa tecnica; uno studio prospettico ha confrontato l'efficacia dell'infusione di soluzione di NaCl 0.45% (1 ml/kg/h per 12 ore prima e 12 ore dopo l'iniezione del mezzo di contrasto) da sola o associata sia a infusione di mannitolo (50 g prima dell'iniezione del mezzo di contrasto) o di furosemide (80 mg 30 minuti prima dell'iniezione del mezzo di contrasto). Il gruppo trattato con la sola infusione di soluzione salina ebbe la minore incidenza di NMC (61). Un altro studio randomizzato prospettico ha evidenziato che la somministrazione di liquidi prima dell'iniezione del mezzo di contrasto (soluzione elettrolitica di Hartman 6 ml/kg/h per 1 ora, seguita da glucosio al 5% in salina 0.18% 6 ml/kg/h per 3 ore) preveniva la NMC in pazienti con insufficienza renale, mentre il gruppo trattato anche con furosemide (1.5 mg/kg e.v. 30 min prima dell'iniezione del mezzo di contrasto) la creatinina aumentava significativamente 24 ore dopo (62). L'impiego di furosemide può quindi aumentare il rischio di NMC.

L'impiego di farmaci come la dopamina e la teofillina per via endovenosa o i calcio-antagonisti per via orale prima della somministrazione del mezzo di contrasto non ha ancora ricevuto un adeguato supporto di evidenza, per cui non ne può ancora essere raccomandato l'impiego sistematico nella prevenzione della NMC. In pazienti con creatinina elevata il trattamento dialitico, effettuato da 1 a 3 ore dopo l'infusione del mezzo di contrasto ha prevenuto l'insorgenza di NMC (63).

Standard raccomandato

I pazienti candidati all'arteriografia renale per sospetto di nefropatia ischemica devono sospendere, se possibile, l'assunzione di diuretici 24 ore prima dell'esame e devono essere sottoposti a idratazione mediante somministrazione endovenosa di fluidi (soluzione salina 0.45% oppure soluzione salina 0.9%+ soluzione glucosata 5% oppure soluzione elettrolitica), indicativamente 1000 ml nelle 6-12 ore precedenti l'infusione del mezzo di contrasto, da ripetersi nelle 6-12 ore successive. È raccomandato l'impiego di mezzo di contrasto non ionico a bassa osmolarità.

Bibliografia

1. Preston R, Epstein H. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end stage renal disease. *J Hypertens* 1997; 12: 1365-77.
2. Jacobson HR. Ischemic renal disease: an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 1988; 34: 729-43.
3. Morris GC, De Bakey NE, Cooley DA. Surgical treatment of renal failure of renovascular origin. *JAMA* 1962; 182: 113-6.
4. Libertino JA, Bosco PJ, Ying CY, et al. Renal revascularization to preserve and restore renal function. *J Urol* 1992; 147: 1485-7.
5. Novick AC, Textor SC, Bodie B, Khauli RB. Revascularization to preserve renal function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 477-90.
6. Mailloux LU, Bellucci AG, Mossey RT, et al. Predictors of survival in patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1988; 84: 855-62.
7. Scoble JE, Maher ER, Hamilton G, Dick R, Sweny P, Moorhead JF. Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment - a case for treatment. *Clin Nephrol* 1989; 31: 119-22.
8. Kahn IH, Catto GRD, Edward N. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 1993; 341: 415-8.
9. Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int* 1995; 48: 171-6.
10. Corradi B, Malberti F, Farina M, et al. Chronic renal failure due to atheromatous renovascular disease in the elderly. *Contrib Nephrol* 1993; 105: 167-71.
11. Weibull H, Bergqvist D, Andersson I, Choi DL, Jonsson K, Bergentz SE. Symptoms and signs of thrombotic occlusion of atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 161-5.
12. Dustan HP, Humphries, AW, de Wolfe VG, Page IH. Normal arterial pressure in patients with renal arterial stenosis. *JAMA* 1964; 187: 1028-9.
13. Holley KE, Hunt JK, Brown AL Jr, Kincaid OW, Sheps SG. Renal artery stenosis: a clinical pathologic study in normotensive and hypertensive patients. *Am J Med* 1964; 37: 14-22.
14. Strandness DE. Natural history of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 630-5.
15. Albers FJ. Clinical characteristic of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 636-41.
16. King BF jr. Diagnostic imaging evaluation of renovascular hypertension. *Abdominal Imaging* 1995; 20: 395-405.
17. Davis BA, Crook JE, Vestral RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979; 91: 617-22.

18. Moser RJ, Caldwell jr. Abdominal murmurs: an aid in the diagnosis of renal artery disease in hypertension. *Ann Intern Med* 1962; 56: 471-83.
19. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorno WE, Madias NE, Dzau VJ. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenoses or renal artery stenoses in a solitary kidney. *N Engl J Med* 1983; 308: 373-6.
20. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993; 118: 712-9.
21. Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease in-depth review. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 167-87.
22. Messina LM, Zelenock GB, Yao KA, Stanley JC. Renal revascularization for recurrent pulmonary edema in patients with poorly controlled hypertension and renal insufficiency: a distinct subgroup of patients with arteriosclerotic renal artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1992; 15: 73-82.
23. Pickering TG, Herman L, Devereux RB, et al. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularization. *Lancet* 1988; 2: 551-2.
24. Choudhry AH, Cleland JGF, Rowlands PC, Tran TL, McCarty M, Al-Kutoubi MAO. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *Br Med J* 1990; 301: 1197-8.
25. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, et al. Presentation, clinical correlates and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *Quart J Med* 1994; 87: 413-21.
26. Priollet P, Lazareth I, Maniere-Constantin D, Aime F. Renal artery stenosis and peripheral vascular disease. *Lancet* 1990; 336: 879.
27. Eyer WR, Clark MD, German JE, Rian RL, Meininger DE. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension. *Radiology* 1962; 78: 879-92.
28. Kohli RS, Vetrovec GW. Clinical predictors of renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. In: Timio M, Wizeman W eds. *Cardioneurology*. Milano: Wichtig Editore 1991; 443-5.
29. Valentine RJ, Clagett GP, Miller GL, Martin JD, Chervu A. The coronary risk of unsuspected renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 1993; 18: 433-40.
30. Debatin J, Spritzer CE, Grist TM, et al. Imaging of the renal arteries: value of MR angiography. *AJR* 1991; 174: 727-31.
31. Schoenberg SO, Knopp MV, Bock M, Prince MR, Allenberg JR. Renal artery stenosis. Grading of haemodynamic changes with cine phase-contrast MR blood flow measurements. *Radiology* 1997; 203: 45-53.
32. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 383-92.
33. Plouin PF, La Batide Alanore A. Management of the patient with atherosclerotic renal artery stenosis. New information from randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1623-6.
34. Textor SC. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 1998; 53: 799-811.
35. Middleton JP. Ischemic disease of the kidney: how and why to consider revascularization. *J Nephrol* 1998; 11: 123-36.
36. Novick AC. Options for therapy of ischemic nephropathy: role of angioplasty and surgery. *Sem Nephrol* 1996; 16: 53-60.
37. Van der Hulst VP, van Baalen J, Schultze Kool LS, et al. Renal artery stenosis: endovascular flow wire study for validation of doppler US. *Radiology* 1996; 200: 165-8.
38. Taylor DC, Kettler MD, Moneta GL, et al. Duplex ultrasound scanning in the diagnosis of renal artery stenosis: a prospective evaluation. *J Vasc Surg* 1988; 7: 363-9.
39. Strotzer M, Fellner CM, Geissler A, et al. Non-invasive assessment of renal artery stenosis A comparison of MR angiography, color Doppler sonography, and intraarterial angiography. *Acta-Radiol* 1995; 36 (3): 243-7.
40. Kliewer MA, Tupler H, Hertzberg BS, et al. Doppler evaluation of renal artery stenosis: interobserver agreement in the interpretation of waveform morphology. *AJR* 1994; 162: 1371-6.
41. Bude RO, Rubin JM, Platt JF, Fechner KP, Adler RS. Pulsus tardus: its cause and potential limitations in detection of arterial stenosis. *Radiology* 1994; 190: 779-84.
42. Missouri CG, Allen CM, Balen FG, Buckenham T, Lees WR, MacGregor GA. Non-invasive screening for renal artery stenosis with ultrasound contrast enhancement. *J Hypertens* 1996; 14: 519-24.
43. Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, et al. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations. *Am J Med* 1991; 90: 30-40.
44. Nally JV, Chen C, Fine E, et al. Diagnostic criteria of renovascular hypertension with captopril renography. *Am J Hypertens* 1991; 4: S749-52.
45. Taylor A, Nally JV. Clinical applications of renal scintigraphy. *AJR* 1995; 164: 31-41.
46. Setaro JF, Saddler MC, Chen CC, et al. Simplified captopril renography in diagnosis and treatment of renal artery stenosis. *Hypertension* 1991; 18: 289-98.
47. Erbsolh-Moller B, Dumas A, Roth D, Sfakianakis GN, Bourgoignie JJ. Furosemide 131I-Hippuran renography after angiotensin converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension. *Am J Med* 1991; 90: 23-9.
48. Kim D, Edelman R, Kent K, Porter DH, Skillman JJ. Abdominal aorta and renal artery stenosis: evaluation with MR angiography. *Radiology* 1990; 174: 727-31.
49. Loubeyre P, Revel D, Garcia P, Delignette A, et al. Screening patients for renal artery stenosis: value of three-dimensional time-of-flight MR angiography. *AJR* 1994; 162: 847-52.
50. Debatin JF, Spritzer CE, Grist TM, et al. Imaging of the arterial arteries: value of MR angiography. *AJR* 1991; 157: 981-90.
51. Schoenberg SO, Knopp MV, Bock M, Prince MR, Allenberg JR. Renal artery stenosis. Grading of haemodynamic changes with cine phase-contrast MR blood flow measurements. *Radiology* 1997; 203: 45-53.
52. Loubeyre P, Trolliet P, Cahen R, Grozel F, Labeeuw M, Minh VA. MR angiography of renal artery stenosis: value of the combination of three-dimensional time-of-flight and three-dimensional phase-contrast MR angiography sequences. *AJR* 1996; 167: 484-94.
53. Holland GA, Dougherty L, Carpenter JP, et al. Breath-hold ultrafast three-dimensional gadolinium enhanced MR angiography of the aorta and the renal and other visceral abdominal arteries. *AJR* 1996; 166: 971-81.
54. Wasser MN, Westenberg J, Hulst VP, et al. Haemodynamic significance of renal artery stenosis: digital subtraction angiography versus systolically gated three-dimensional phase-contrast MR angiography. *Radiology* 1997; 202: 333-8.
55. Olbricht CJ, Paul K, Prokop M, et al. Minimally invasive diagnosis of renal artery stenosis by spiral computed tomography angiography. *Kidney Int* 1995; 48: 1332-7.
56. Rubin GD, Dake MD, Napel S, et al. Spiral CT of renal artery stenosis: comparison of three-dimensional rendering techniques. *Radiology* 1994; 190: 181-9.
57. Olbricht CJ, Galanski M, Chavan A, Prokop M. Spiral CT angiography-can we forget about arteriography to diagnose renal artery stenosis? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1227-31.
58. Platts AD. CT angiography and spiral angiography. In: Novick AC, Scoble J, Hamilton G eds. *Renal Vascular Disease*. London: WB Saunders 1996; 143-9.
59. ACR Standards. Diagnostic arteriography. *Circulation* 1994; 89: 1481-93.
60. Davidson CJ, Hlaty M, Morris KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119-24.
61. Solomon RC, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
62. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effects of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62: 413-5.

63. Moon SS, Back S, Kurkus J, Nilsson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium ioexol after angiography with impaired renal function. *Nephron* 1995; 70: 430-7.