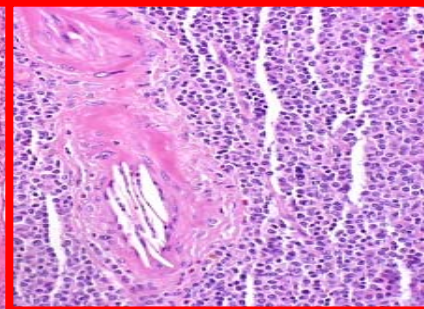
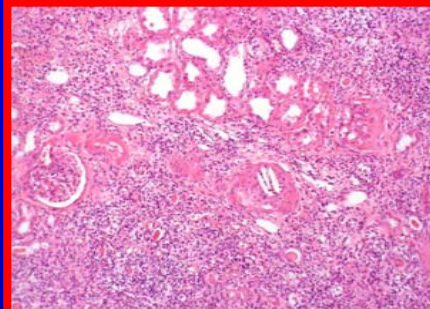


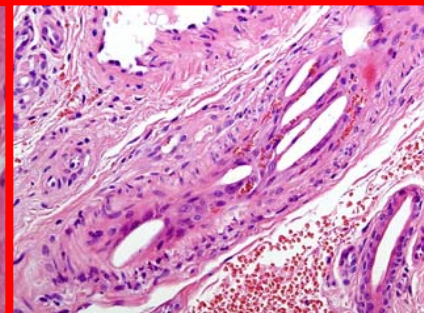
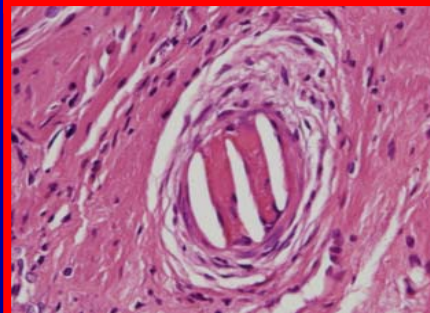
EMBOLIZZAZIONE DA CRISTALLI DI COLESTEROLO

RENE



MILZA

STOMACO



CUTE

FRANCESCO SCOLARI
CATTEDRA DI NEFROLOGIA, BRESCIA

Brescia, 29 febbraio 2008

EMBOLIZZAZIONE DA CRISTALLI DI COLESTEROLO

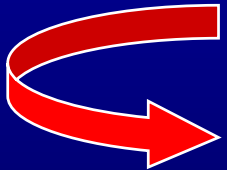
CASO CLINICO

- DONNA, 78 AA, RICOVERO PER ANGINA

-CREATININEMIA 1.2 mg/dl; ESAME URINE NEGATIVO

0/9/2001: CORONAROGRAFIA

STENOSI CRITICA A. DISCENDENTE ANTERIORE



ANGIOPLASTICA E STENTING

EMBOLIZZAZIONE DA CRISTALLI DI COLESTEROLO

CASO CLINICO

- 15 GG DOPO LA DIMISSIONE RICOVERO PER CRISI IPERTENSIVA
- INSUFFICIENZA RENALE (CREAT. PL. 7 MG/DL)
- LESIONI ISCHEMICHE ARTI INFERIORI (**DITA BLU**): BIOPSIA CUTANEA

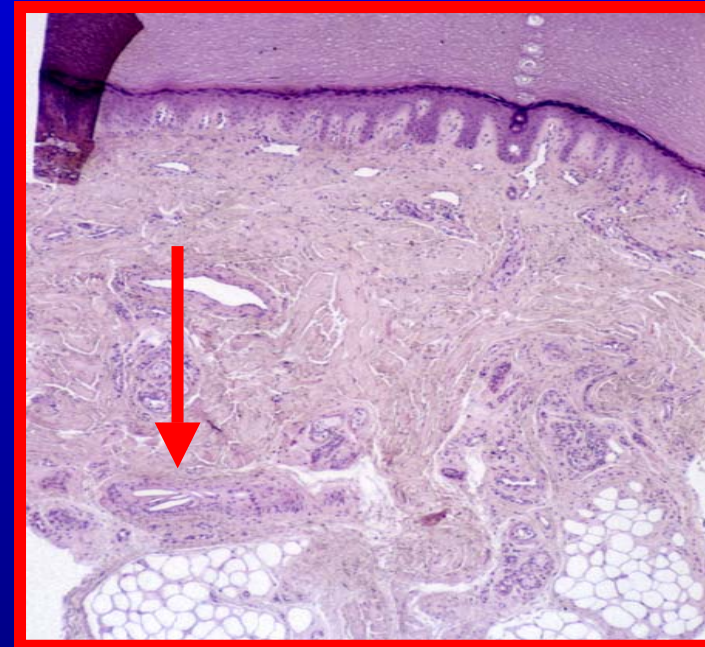


EMBOLIZZAZIONE DA CRISTALLI DI COLESTEROLO

CASO CLINICO

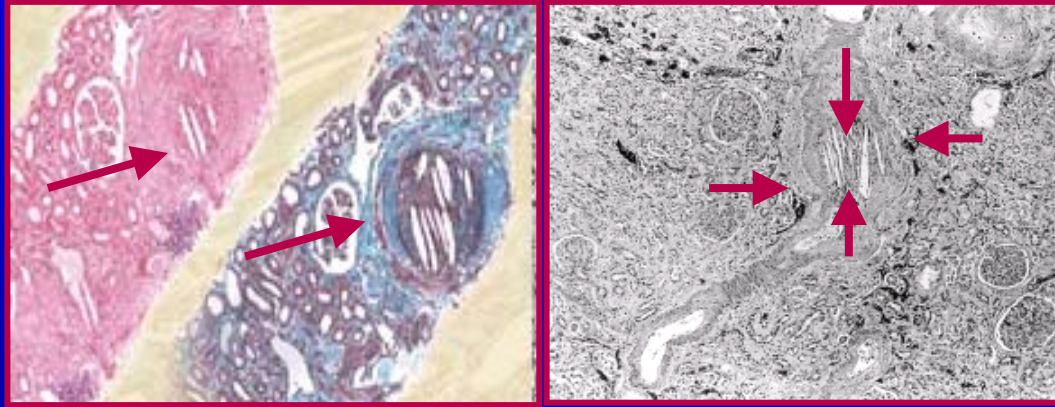
DIAGNOSI FINALE

INSUFFICIENZA RENALE SUBACUTA
SECONDARIA A EMBOLIZZAZIONE
DA CRISTALLI DI COLESTEROLO



EMBOLI DI COLESTEROLO
NELLA CUTE

EMBOLIZZAZIONE DA CRISTALLI DI COLESTEROLO



MALATTIA MULTISISTEMICA

OCCLUSIONE DI PICCOLE ARTERIE (150-200 μ M) DA PARTE DI EMBOLI DI COLESTEROLO

ORIGINE EMBOLI : PLACCHE ATEROSCLEROTICHE ULCERATE DELL'AORTA

RENE IL PIU' FREQUENTE ORGANO BERSAGLIO

- PROSSIMITA' RENI ALL'AORTA ADDOMINALE**
- ELEVATO FLUSSO EMATICO RENALE**

EMBOLIZZAZIONE DA CRISTALLI DI COLESTEROLO

CENNI STORICI

Panum PL, 1862

Experimentelle Beitrage zue Lehre von der Embolie

Benson RL, 1926

Present status of coronary arterial disease

Flory CM, 1945

Arterial occlusion produced by emboli from eroded aortic plaques

1945-1990

Slow evolution from a pathological curiosity to a clinical entity

PATOGENESI

PLACCA INSTABILE SOTTILE FIBROUS CAP- AMPIO CORE LIPIDICO

STRESS EMODINAMICO E MECCANICO

ROTTURA FIBROUS CAP



RELEASE MATRICE RICCA DI COLESTEROLO



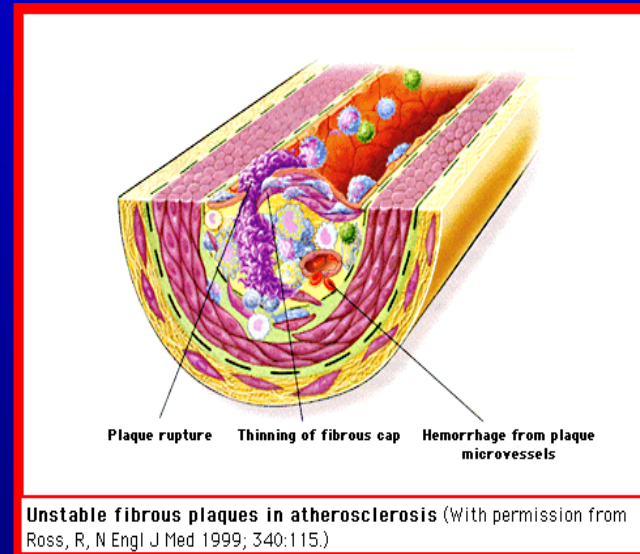
REAZIONE INFIAMMATORIA



PROLIFERAZIONE INTIMALE E FIBROSI

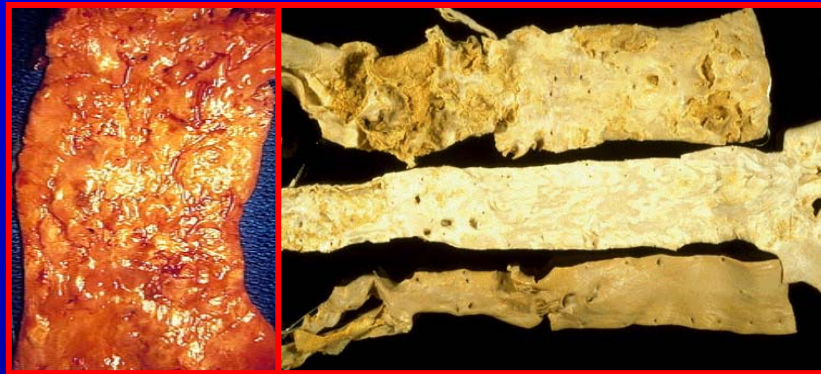


RESTRINGIMENTO-OBLITERAZIONE LUME



PATOGENESI: FORMA SPONTANEA STRESS EMODINAMICO

**FORMA SPONTANEA: UNA COMPLICANZA DIRETTA DELLA
ATEROSCLEROSI ULCERATA**



“THE AORTA IN ATHEROEMBOLIC DISEASE” (Flory, 1945)



267 AUTOPSIE SERIATE : 9 CASI DI EMBOLI

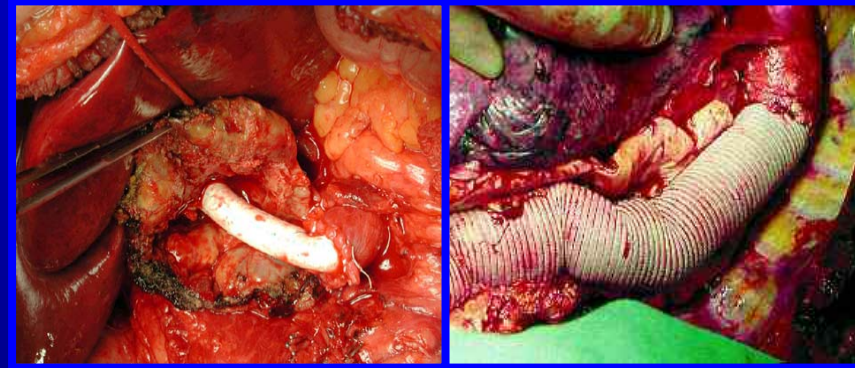
	INCIDENZA
NO EROSIONI AORTICHE	0% (0/63)
EROSIONI AORTICHE MODERATE	1.3% (2/147)
EROSIONI AORTICHE SEVERE	12.3% (7/57)

PATOGENESI: FORME IATROGENICHE STRESS MECCANICO

1. CHIRURGIA VASCOLARE

**ROTTURA DI PLACCHE DURANTE INCISIONE, CLAMPING, E
MANIPOLAZIONE DEI VASI**

**RESEZIONE ANEURISMA AO E GRAFT
BYPASS AO-ILIACO E AO-FEMORALE
ENDARTERECTOMIA CAROTIDEA
CHIRURGIA CARDIACA
GRAFT ARTERIA RENALE**



INCIDENZA DI EMBOLI RENALI : STUDIO AUTOPTICO (Thurlbeck, 1977)

77% CHIRURGIA AORTICA

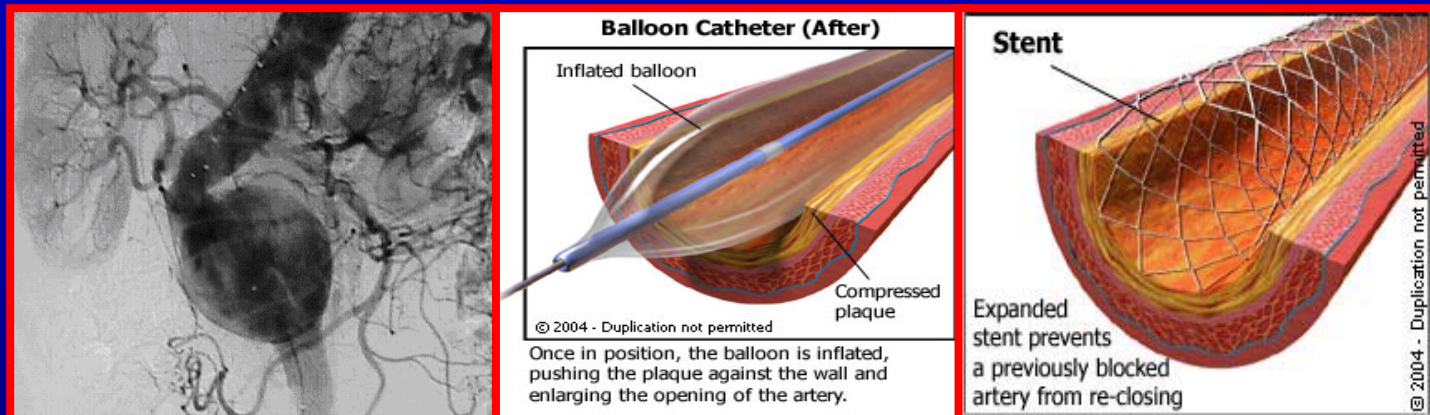
31% ANEURISMA NON-OPERATO

PATOGENESI: FORME IATROGENICHE

STRESS MECCANICO

2. STRUMENTAZIONE RX AORTICA

IL CATETERE FRUGA LA PARETE AORTICA ROMPENDO LE PLACCHE ATEROSCLEROTICHE



-AORTOGRAFIA, CORONAROGRAFIA , CATETERIZZAZIONE CARDIACA
- ANGIOPLASTICA E STENTING (CORONARIE, RENALI)

PATOGENESI: FORME IATROGENICHE

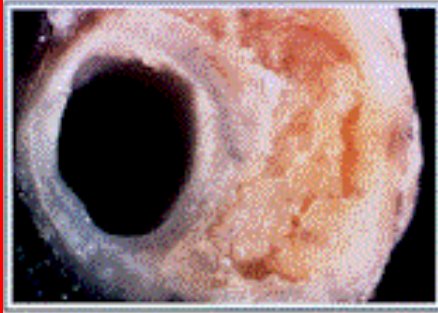
ANTICOAGULAZIONE

. EPARINA, WARFARIN, COUMADIN (FIBRILLAZIONE ATRIALE)

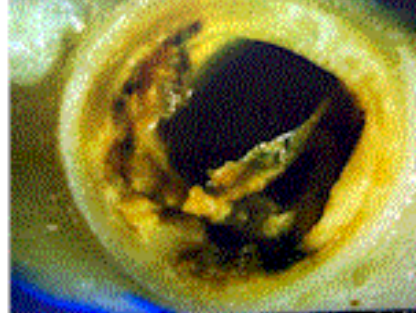
PREVIENE FORMAZIONE TROMBO PROTETTIVO SOVRASTANTE PLACCA ATEROSCL.
INIZIA LA ROTTURA DELLA PLACCA MEDIANTE EMORRAGIA

. TERAPIA TROMBOLITICA (IMA)

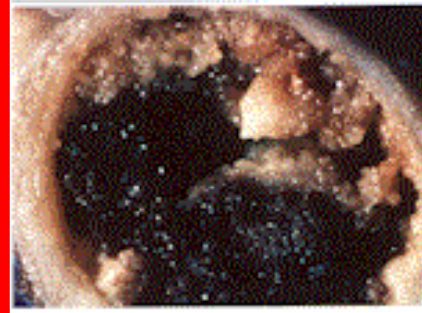
LISI ATTIVA DEI TROMBI RICOPRENTI LA PLACCA



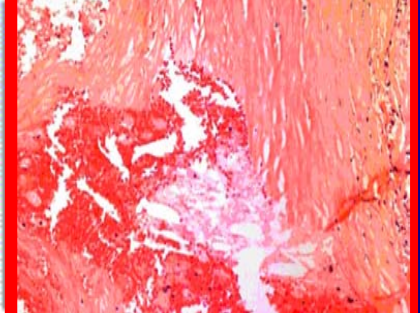
PLACCA STABILE



PLACCA INSTABILE



TROMBO



EMORRAGIA NELLA
PLACCA

EMBOLI DI COLESTEROLO: EVOLUZIONE

UNA LESIONE VASCOLARE A RAPIDA EVOLUZIONE

1. LOCALIZZAZIONE VASALE DEGLI EMBOLI DI COLESTEROLO

- PICCOLE ARTERIE: 150- 200 μM

2. REAZIONE INFIAMMATORIA

- INFILTRAZIONE MACROFAGI E CELLULE GIGANTI

3. REAZIONE ENDOTELIALE:

- PROLIFERAZIONE INTIMALE, FIBROSI INTRAVASCOLARE

4. RESTRINGIMENTO/OBLITERAZIONE DEL LUME

- ISCHEMIA DISTALE; RARAMENTE INFARTO

**MATERIALE ATEROSCLEROTICO ALTAMENTE TROMBOGENICO
RAPIDITA' DEL PROCESSO FIBROTICO (8-30 GG)**

EMBOLI DI COLESTEROLO: INCIDENZA

1. STUDI AUTOPTICI (1-27%)

AUTORE	%	POPOLAZIONE STUDIATA
Kealy	1	CASISTICA NON SELEZIONATA (2126)
Cross	2.4	CASISTICA NON SELEZIONATA (372)
Moolenar	0.31	CASISTICA NON SELEZIONATA (89075)
Gore	17.6	SOGGETTI > 60 ys. (n. 34)
Ramirez	27	CATETERISMO CARDIACO(n. 71)

EMBOLI DI COLESTEROLO: INCIDENZA

BIOPSIE RENALI (1-5.5%)

Autore	%	Popolazione studiata
Jones	1	biopsie consecutive n. 755
Lie	1	biopsie consecutive n. 4580
Preston	3.4	soggetti > 65 aa. n. 334
Fogo	0.8	biopsie consecutive n. 1219
	5.5	soggetti anziani n. 91

EMBOLI DI COLESTEROLO: INCIDENZA

STUDI ANGIOGRAFICI (0.06-0.18)

Autore	%	Popolazione studiata
Drost	0.15	cateterismo cardiaco (n. 4578)
Colt	0.18	cateterismo cardiaco (n. 3733)
Johnson	0.06	coronarografia (n. 1579)
Frock	0.1%	angiografia (n. 14998)

EMBOLIZZAZIONE DI COLESTEROLO

FATTORI DI RISCHIO

- SESSO M
- ETA' >60
- RAZZA BIANCA
- IPERTENSIONE
- FUMO
- DIABETE

PATOLOGIE PREGRESSE

- CORONAROPATIA
- CEREBROVASCULOPATIA
- ANEURISMA AORTICO
- NEFROPATIA ISCHEMICA
- ARTERIOPATIA PERIFERICA

***GLI STESSI FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI
DELL'ATEROSCLEROSI***

EMBOLIZZAZIONE DA CRISTALLI DI COLESTEROLO

UNA MALATTIA MULTISISTEMICA

FREQUENZA DI ATEROEMBOLI IN VARIE SEDI:

SEDI	%	SEDI	%
RENE	73	FEGATO	8
MILZA	42	OSSO	5
INTESTINO	28	PROSTATA	5
PANCREAS	20	TESTICOLO	4
CUTE-MUSCOLO	1	VESCICA	4
SURRENE	12	TIROIDE	3
CUORE	12	MID. SPINALE	3
CERVELLO	12	PENE	1

EMBOLIZZAZIONE DA CRISTALLI DI COLESTEROLO

MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA

THE CINDERELLA OF NEPHROLOGY?

(Scoble, 1996)

CINDERELLA

(THE PATIENT AND THE CLINICAL FINDINGS)

AND HER SHOES

(THE FINAL DIAGNOSIS OF ATHEROEMBOLIC DISEASE)

ARE NOT MATCHED IN LIFE

EMBOLI DI COLESTEROLO COME CAUSA DI INSUFFICIENZA RENALE

Autore, anno	Incidenza	%
Fine, 87	75/221	34
Dahlberg, 89	14/22	64
Thadani, 95	52/114	46
Blankenship, 96	19/27	70

IL PIU' FREQUENTE ORGANO BERSAGLIO: IL RENE

QUADRO CLINICO RENALE

1. INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

- POCHI GG (7) DOPO EVENTO PRECIPITANTE; MASSIVA EMBOLIZZAZIONE?

2. INSUFFICIENZA RENALE SUBACUTA

- SETTIMANE DOPO EVENTO PRECIPITANTE
- PEGGIORAMENTO A SCALINI DELLA CREATININEMIA
- REAZIONE INFIAMMATORIA? EMBOLIZZAZIONE CICLICA?

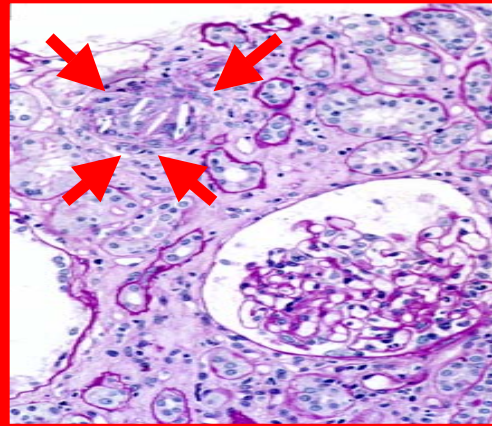
3. INSUFFICIENZA RENALE CRONICA STABILE

- EMBOLI: CO-CLUSTER CON NEFRANGIOSCLEROSI

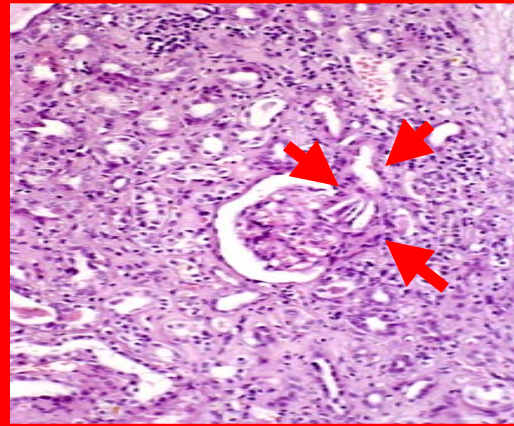
QUADRO ISTOLOGICO RENALE

CRISTALLI AGHIFORMI BICONVESSI

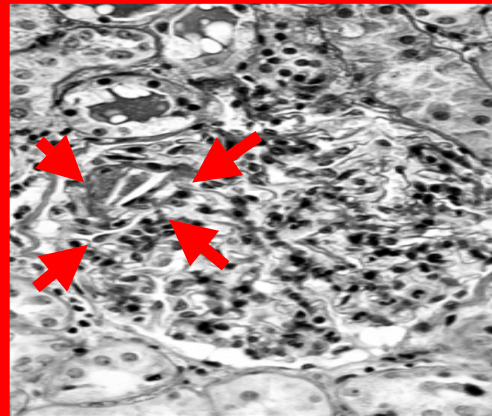
**ARTERIA
ARCUATA
(L.M.)**



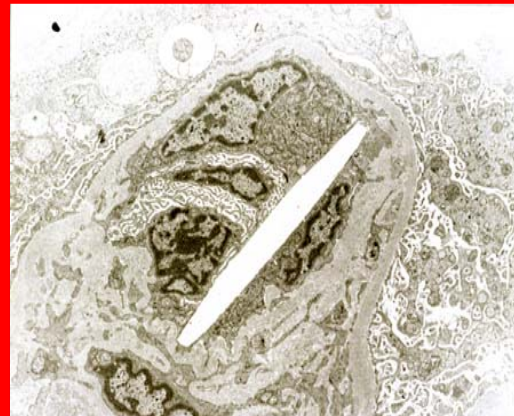
**ARTERIOLO
AFFERENTE
(L.M.)**



**INTRA-
GLOMERULARE
(L.M.)**

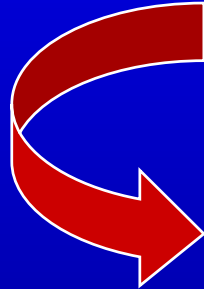


**INTRA-
GLOMERULAR
(E.M.)**



L'OUTCOME RENALE E' VARIABILE

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA E SUBACUTA RICHIEDENTE DIALISI



28% (Fine, 87)

61% (Belenfant, 99)

33% (Scolari, 07)

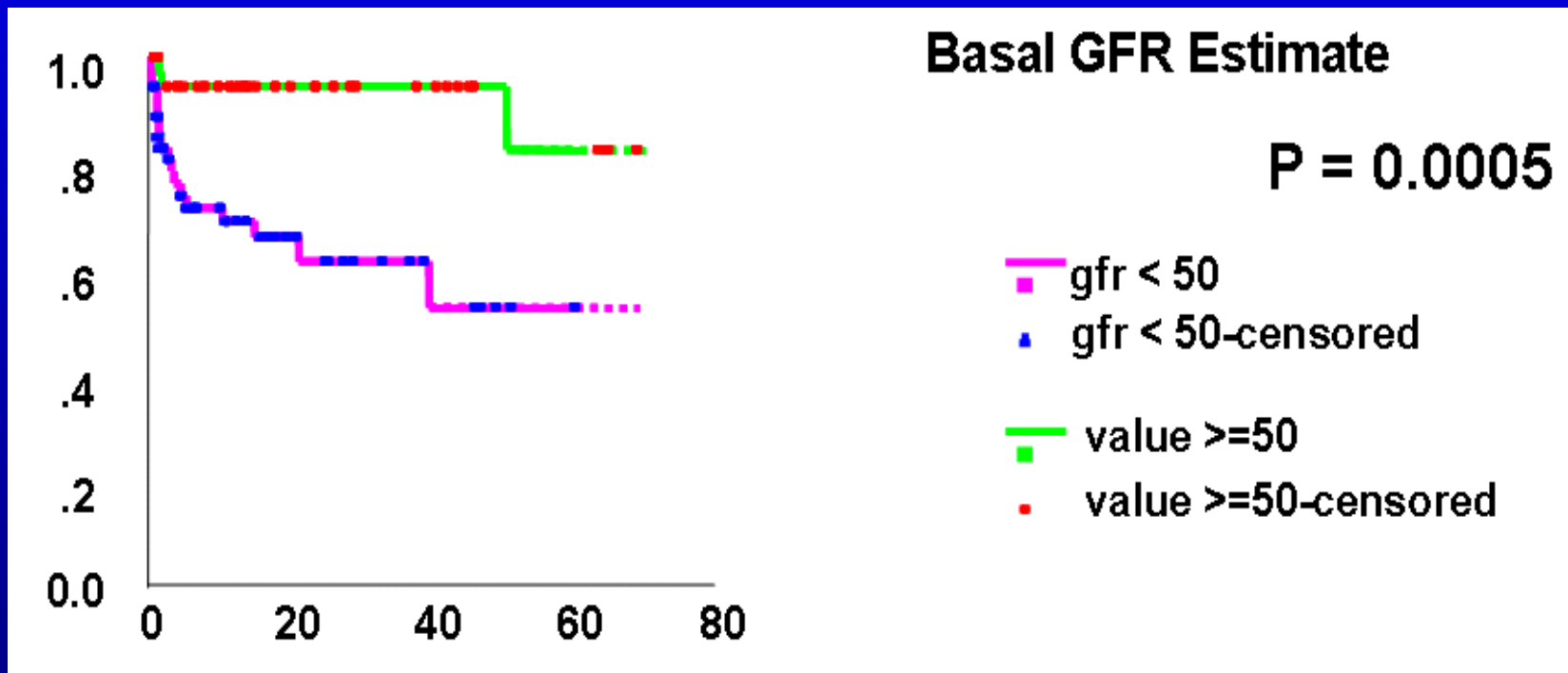
**1/3 PAZIENTI PARZIALE RECUPERO GFR
STOP DIALISI**

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA E SUBACUTA NON RICHIEDENTE DIALISI

- MIGLIORAMENTO GFR
- RISOLUZIONE FLOGOSI E N.T.A.
- NON RECUPERO COMPLETO

NECESSITA' DI DIALISI: RUOLO DEL DANNO RENALE PRE-ESISTENTE (NEFROPATIA ISCHEMICA)

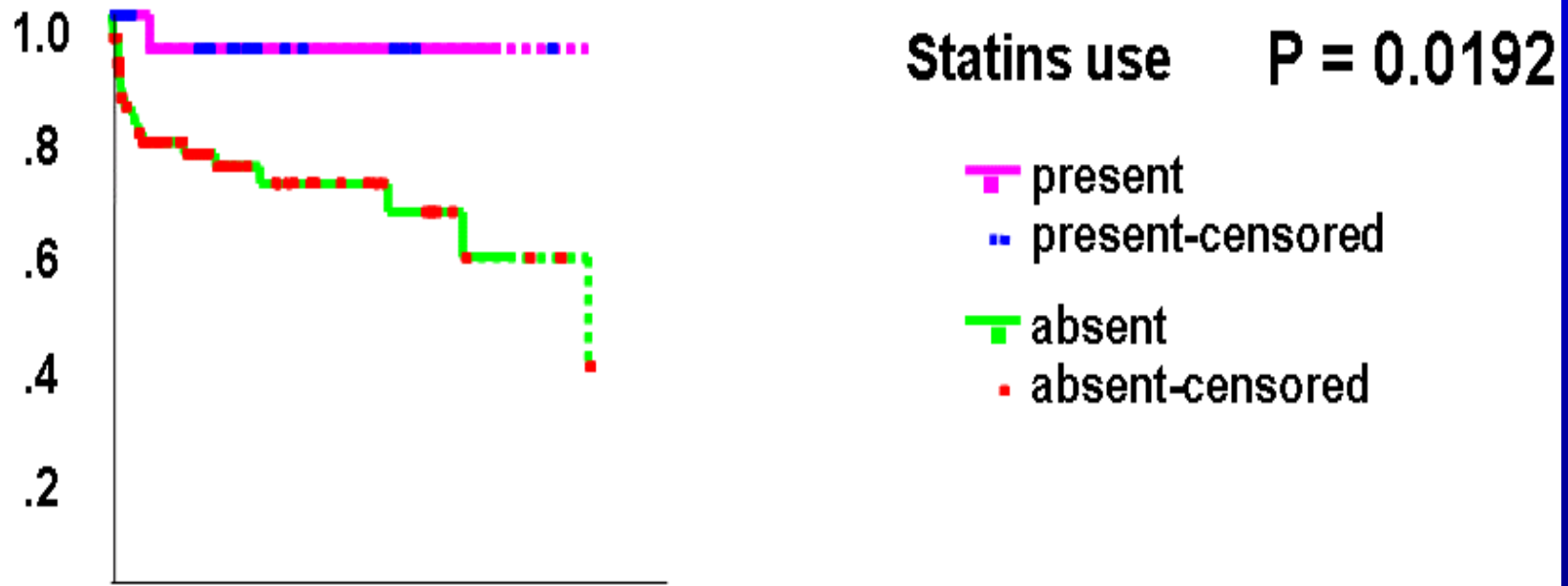
CUMULATIVE SURVIVAL



RENAL SURVIVAL AFTER EVENT (MONTHS)

NECESSITA' DI DIALISI: RUOLO PROTETTIVO DELLE STATINE

CUMULATIVE SURVIVAL



RENAL SURVIVAL AFTER EVENT (MTS)

QUADRO CLINICO

MANIFESTAZIONI CUTANEE

PIU' FREQUENTE MANIFESTAZIONE EXTRARENALE

- 35% (Falanga, 1987); 90% (Belenfant, 1999); 85% (Scolari, 2003)

**1. LIVEDO RETICULARIS
(38%)**



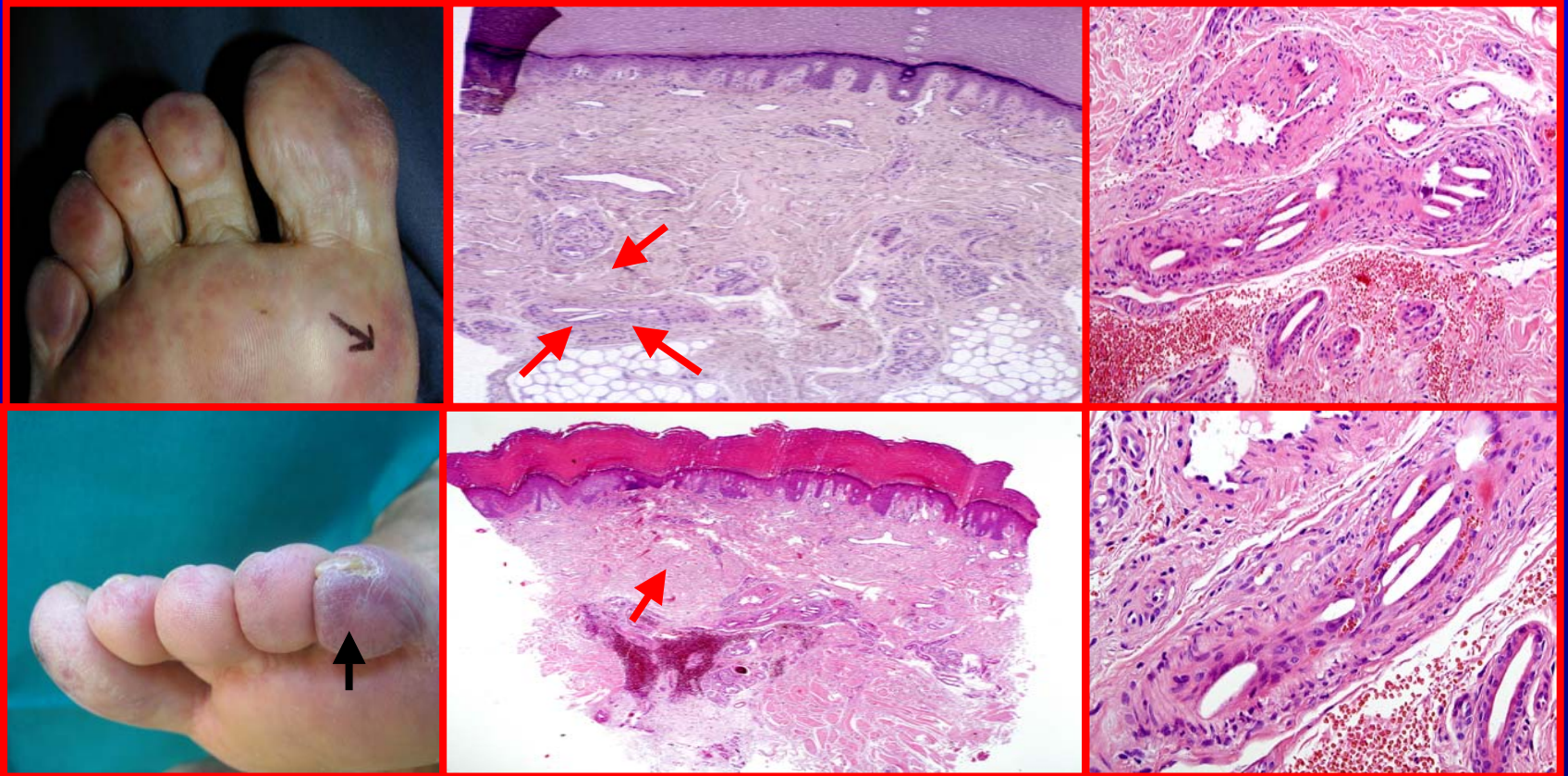
**2. SINDROME DITA BLU
(75-90%)**



SINDROME DELLE DITA BLU: BIOPSIA CUTANEA

BIOPSIA CUTANEA:

UN UTILE NON-INVASIVO METODO DI CONFERMA DIAGNOSTICA



BIOPSIA CUTANEA : CRISTALLI NELLE ARTERIOLE DERMA

QUADRO CLINICO : COINVOLGIMENTO GASTROINTESTINALE

**IMPORTANTE SPESSO MISCONOSCIUTA CAUSA DI MANIFESTAZIONI
ADDOMINALI**

18- 48%

CATTIVA PROGNOSI

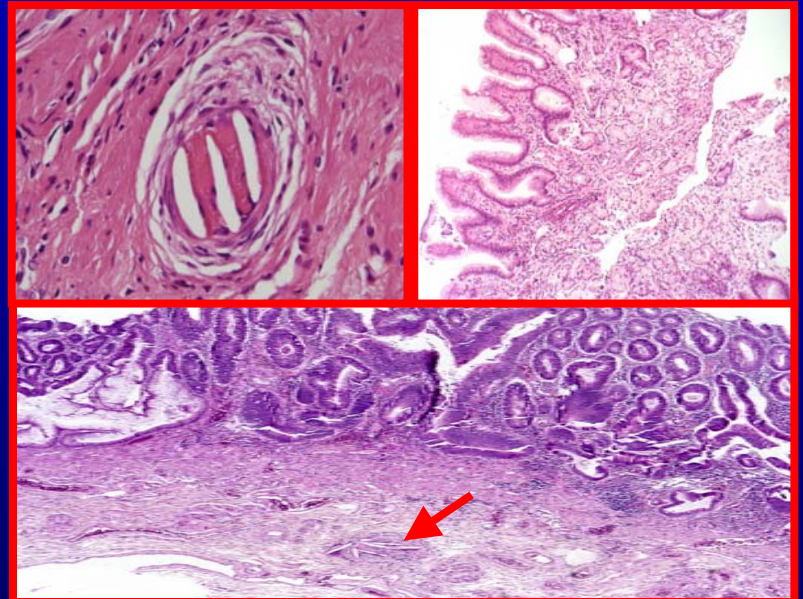
EMORRAGIA, DOLORE ADDOMINALE

ISCHEMIA INTESTINALE-INFARTO

ENDOSCOPIA!

BIOPSIA GASTRICA

POLIPO DEL COLON



MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

- INCIDENZA: 4-23%

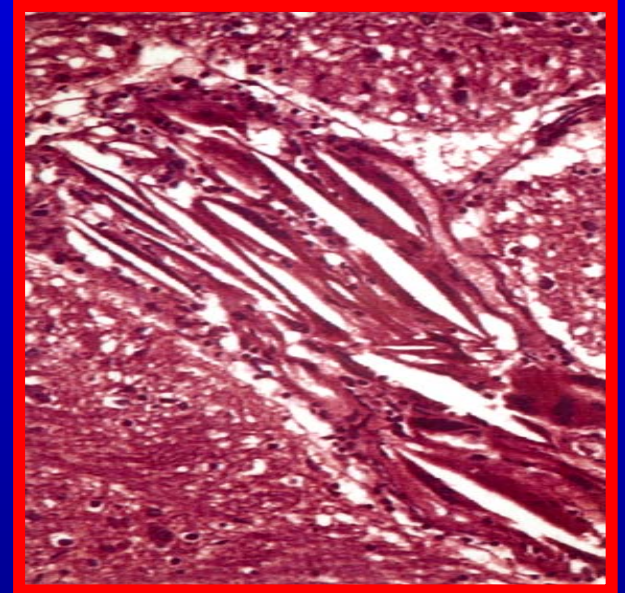
SINTOMI

- TIA

- INFARTO CEREBRALE

- AMAUROSIS FUGAX

- STATO CONFUSIONALE



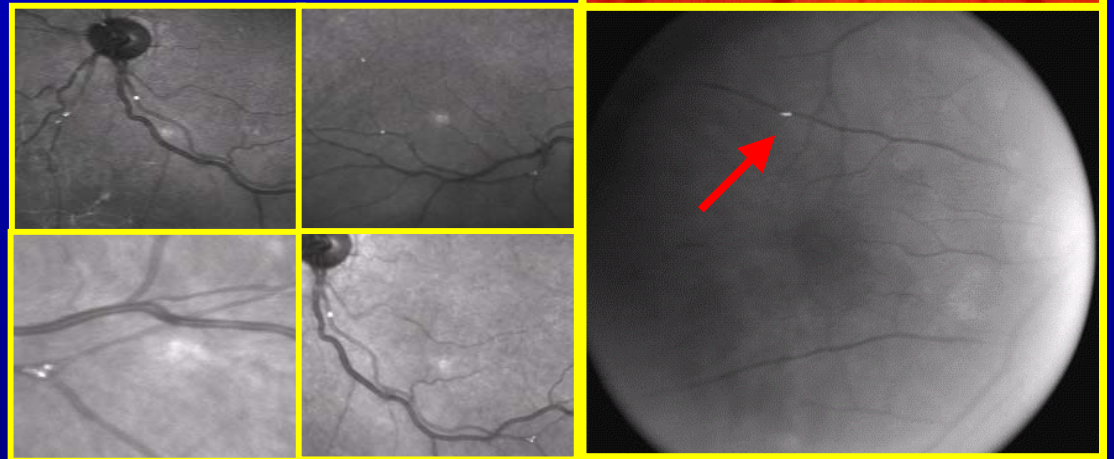
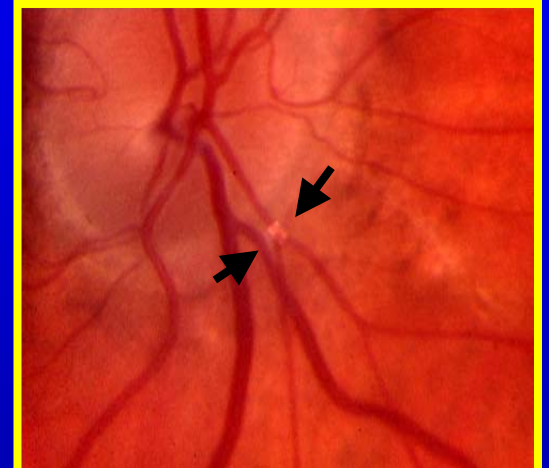
DEPOSITI CEREBRALI DI
CRISTALLI

EMBOLI RETINICI

6-25%

EVENTI ISCHEMICI RETINICI

ORIGINE: PARTE PROSSIMALE AORTA



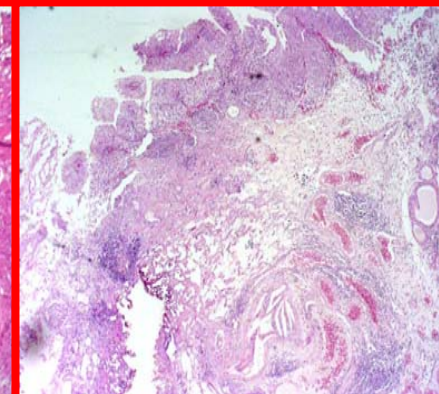
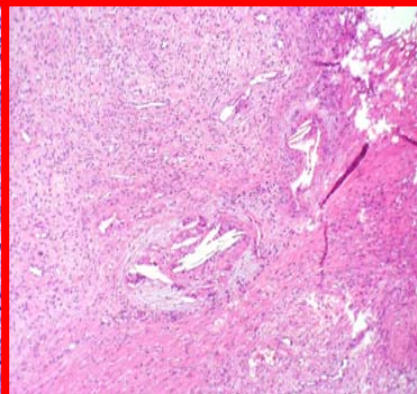
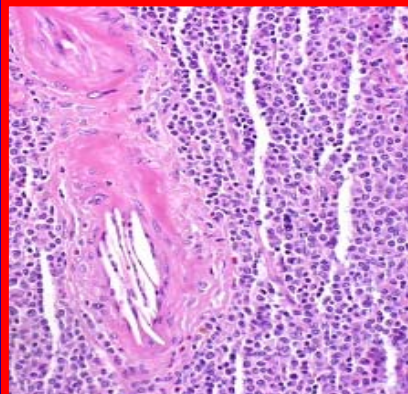
QUADRO CLINICO:

ALTRE MANIFESTAZIONI EXTRARENALI

EMBOLI POSSONO ESSERE PRESENTI IN TUTTI GLI ORGANI

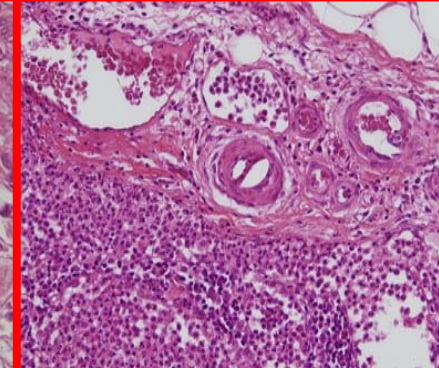
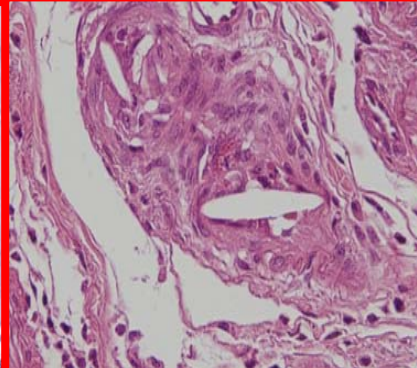
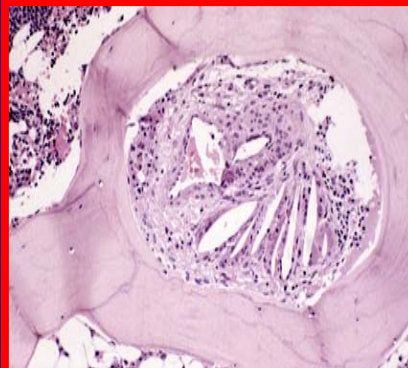
PROSTATA

MILZA



VESCICA

**MIDOLLO
OSSEO**



**LINFO
NODO**

ILEO

EMBOLIZZAZIONE DA CRISTALLI DI COLESTEROLO (ATEROEMBOLISMO)



LABORATORIO

- INCREMENTO CR E UREA
- ***EOSINOFILIA***
- TROMBOCITOPENIA
- IPOCOMPLEMENTEMIA
- ***ANCA NEGATIVITA'***
- AUMENTO INDICI DI FLOGOSI ACUTA
- IPERAMILASEMIA
- AUMENTO CPK, SGPT, SGOT, LDH
(infarto renale)
- IPERCOLESTEROLEMIA

- ***ESAME URINE NON-DIAGNOSTICO***

MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA: OUTCOME DEL PAZIENTE

TRADIZIONALMENTE: PROGnosi INFAUSTA

MORTALITA' A 1 ANNO:

- 81% (FINE, 1987)
- 64% (LYE, 1992)
- 87% (THADHANI, 1995)

TERAPIA SUPPORTIVA AGGRESSIVA

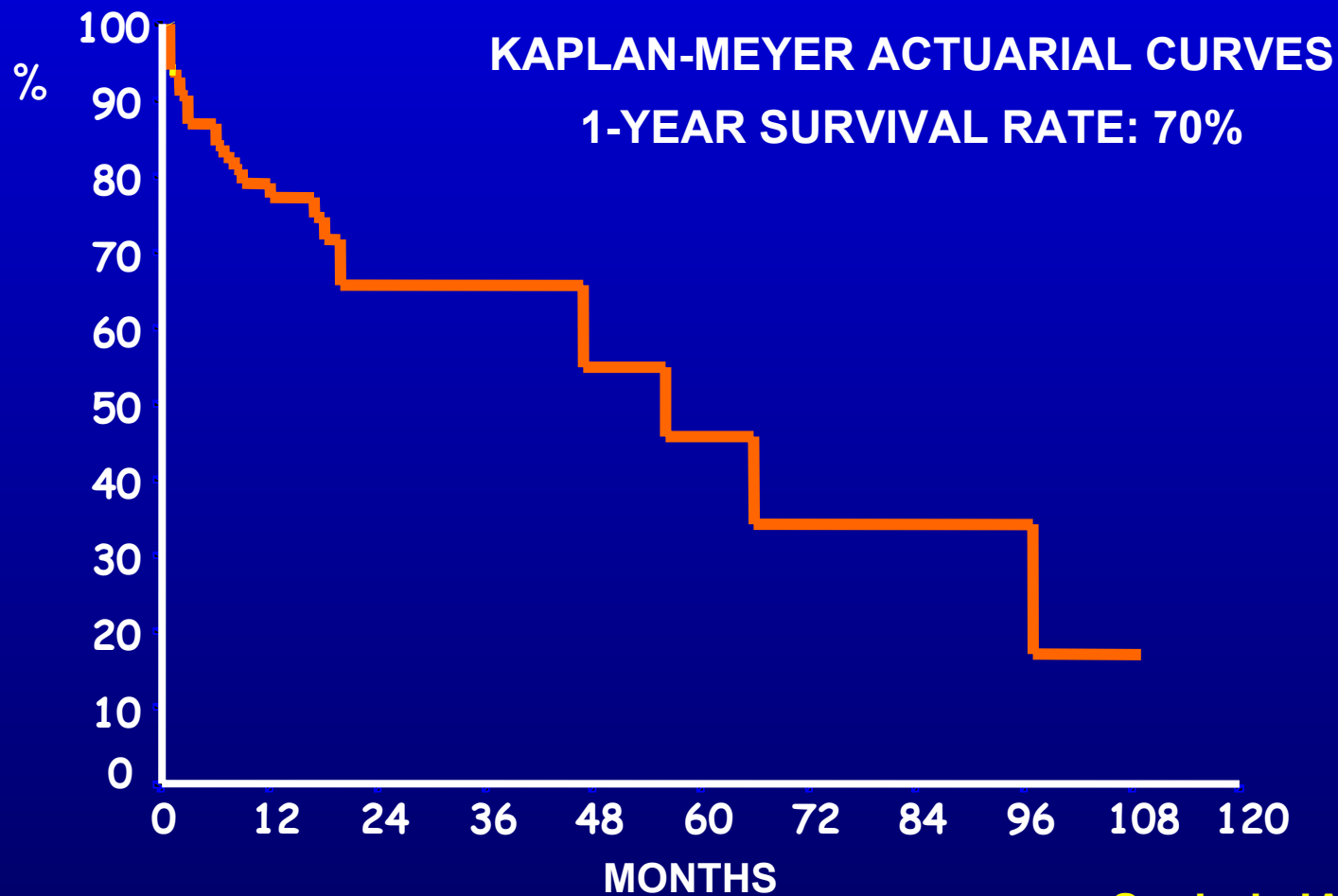
1. STOP ANTICOAGULAZIONE E PROCEDURE AORTICHE
2. TRATTAMENTO IPERTENSIONE E SCOMPENSO CARDIACO
3. ADEGUATO APPORTO NUTRIZIONALE
4. DIALISI

SOPRAVVIVENZA A 1 ANNO

- 79 % (BELENFANT, 1999)

MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA: OUTCOME DEL PAZIENTE

CRUDE PATIENT SURVIVAL



MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA

DIAGNOSI ANTEMORTEM

PAZIENTE TIPICO

M, 60 aa, storia di ipertensione, fumo e vasculopatia

TRIADE SUGGESTIVA PER LA DIAGNOSI

- EVENTO PRECIPITANTE
- INSUFFICIENZA RENALE ACUTA O SUBACUTA
- EMBOLIZZAZIONE PERIFERICA

LABORATORIO

- EOSINOFILIA, VES, PCR

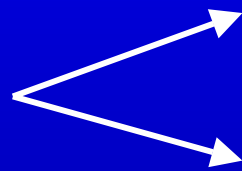
CONFERMA ISTOLOGICA

- BIOPSIA ORGANO BERSAGLIO: RENE, CUTE, MUSCOLO, G-I

MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA

TERAPIA

OBIETTIVI



1. Arrestare ischemia tissutale

2. Prevenire nuove pousees

=> => => **NESSUNA TERAPIA EFFICACE DISPONIBILE**

STEROIDE ?

STATINE ?

TRATTAMENTO MEDICO SINTOMATICO

Terapia di supporto, inclusa la dialisi (sia PD che HD)

TERAPIA CHIRURGICA

1. Elevata mortalità

2. Sorgente embolica: frequentemente non certa

3. Clamping aortico: elevato rischio di ricorrenza

MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA

TERAPIA

1. CESSAZIONE IMMEDIATA TERAPIA ANTICOAGULANTE
2. RINVIARE PROCEDURE INVASIVE RADIOLOGICHE
3. POSPORRE INTERVENTI CHIRURGICI SU AORTA, IN ASSENZA DI CONDIZIONI DI EMERGENZA

PREVENZIONE

=> RESTRINGERE INDICAZIONI AD INDAGINI RX INVASIVE

ANGIO-TAC

ANGIO-RMN

ECOCOLOR-DOPPLER

MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

DATI DEMOGRAFICI

- 354 PAZIENTI CON DIAGNOSI DI MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA
- ETÀ: 71.1±7.8 ANNI
- 295 M (83.3%)
- 10 CENTRI DI NEFROLOGIA DEL NORD ITALIA
- FOLLOW-UP: 61.5 MESI

Scolari et al., Circulation, 2007

MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA

STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

IPERTENSIONE	293	83%
IPERCOLESTEROLEMIA	123	34%
FUMO	246	69.5%
ARTERIOPATIA PERIFERICA	205	58%
MALATTIA CEREBRO-VASCOLARE	120	34%
CORONAROPATIA	218	61%
INS. RENALE CRONICA	292	82%
SCOMPENSO CARDIACO	105	29.6%
IMPIEGO DI STATINE	104	29%
DIABETE	64	18%
STENOSI ARTERIA RENALE	59/175	34%

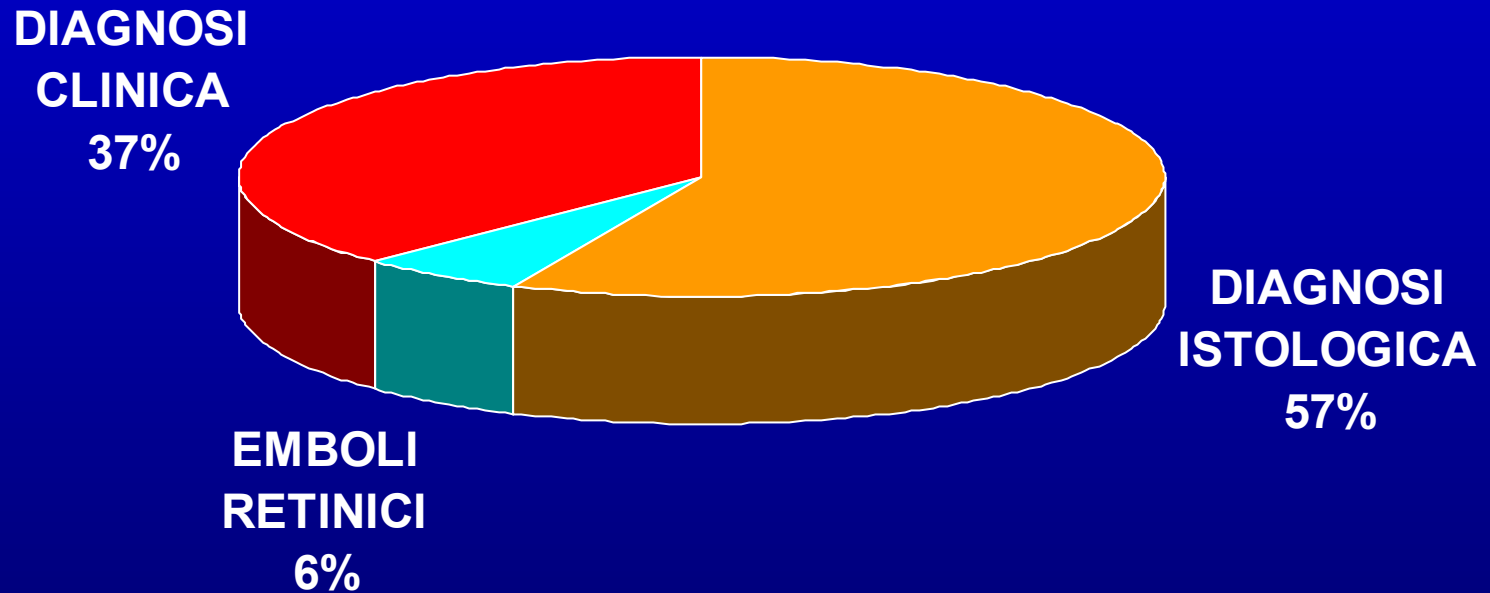
MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

**LA MAGGIORANZA DEI PAZIENTI HA UNA
FORMA IATROGENA DI MALATTIA**



MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

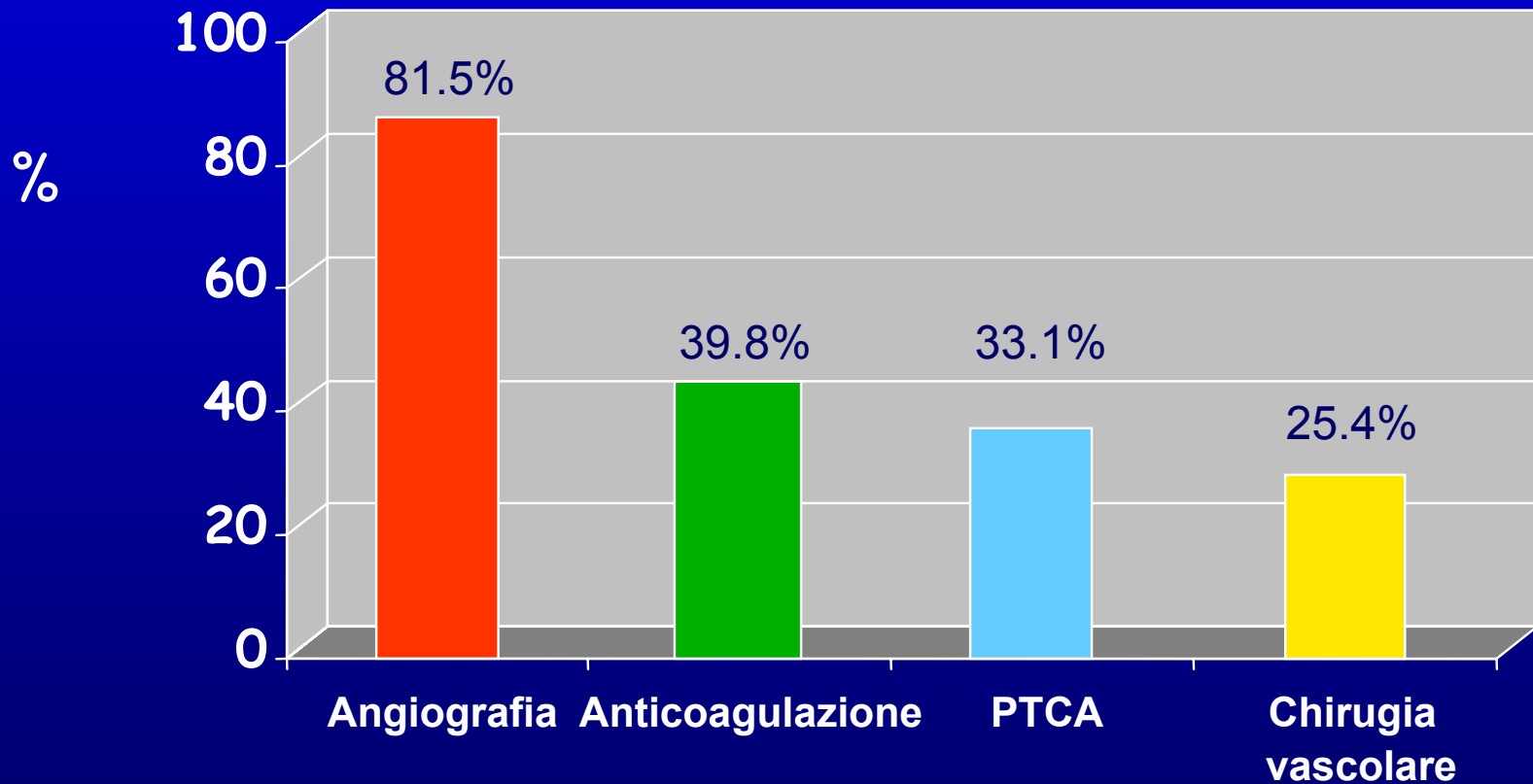
DIAGNOSI



MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA

STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

EVENTI PRECIPITANTI

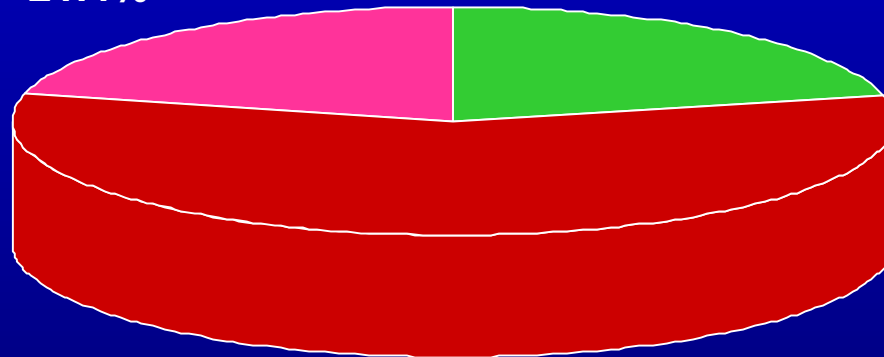


MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

PRESENTAZIONE RENALE

**INSUFFICIENZA RENALE
CRONICA**
21.4%

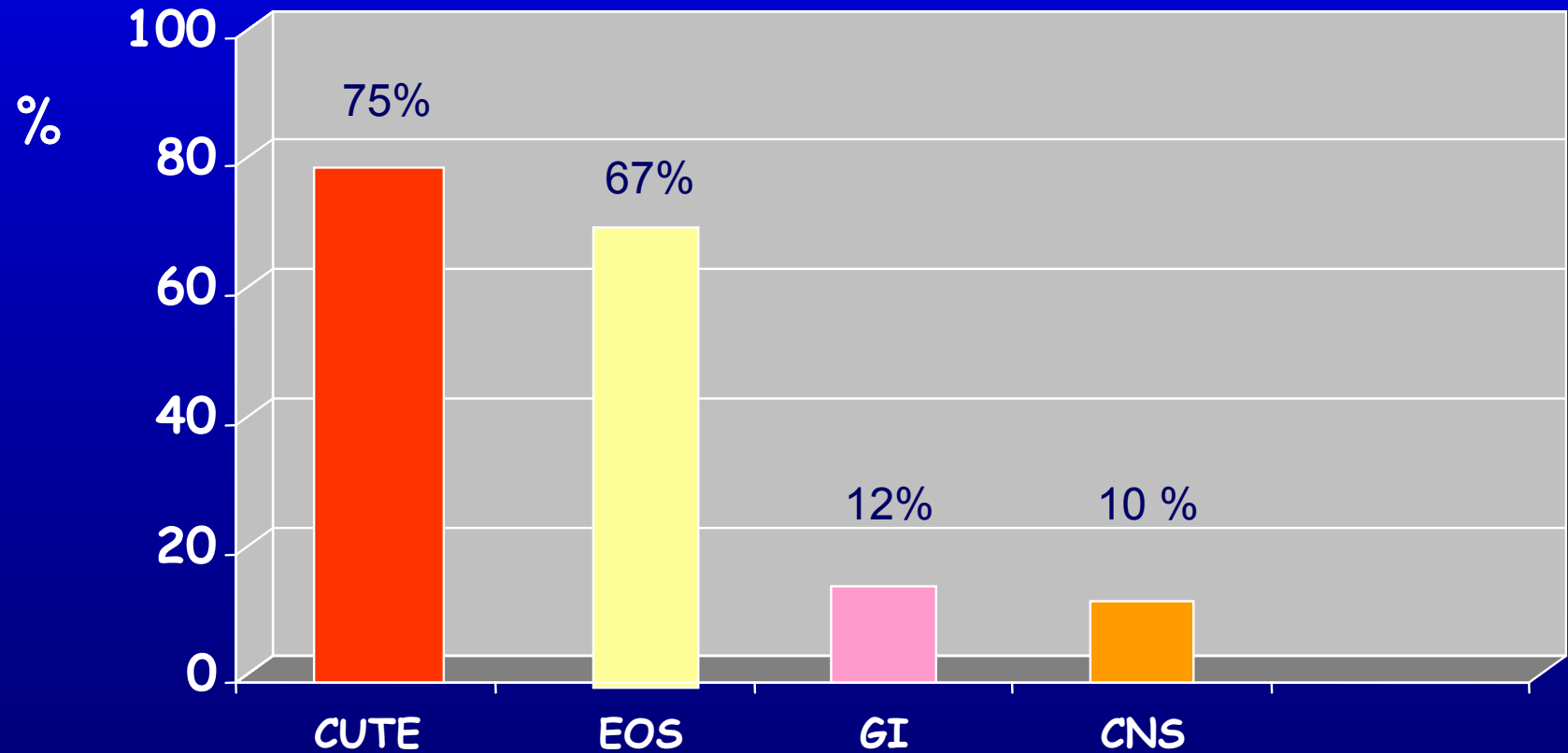
**INSUFFICIENZA RENALE
ACUTA**
21.4%



**INSUFFICIENZA RENALE
SUBACUTA**
57.3%

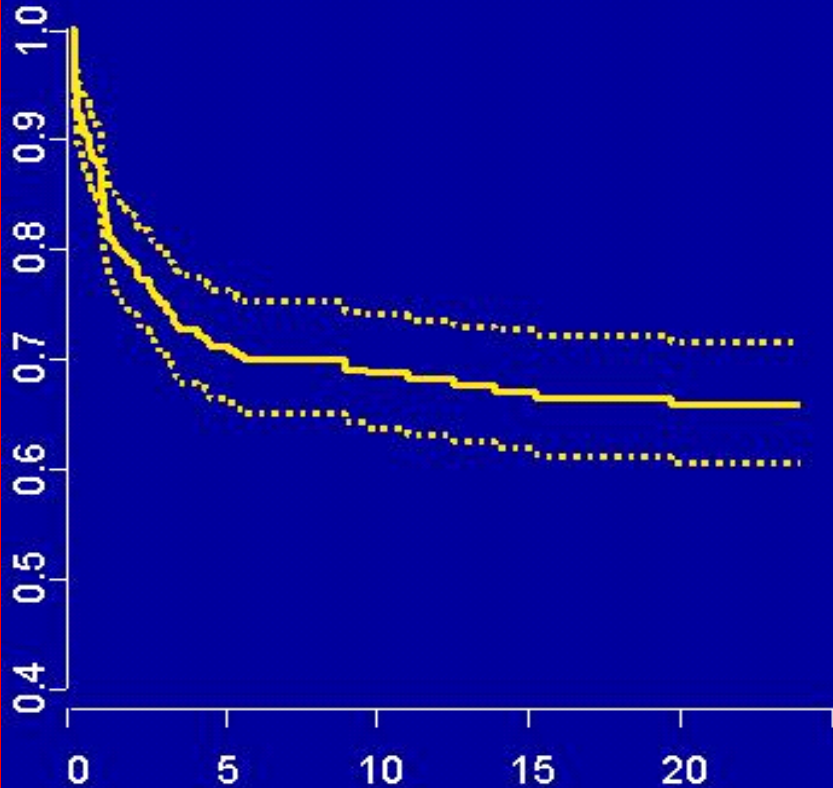
MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

MANIFESTAZIONI EXTRARENALI



MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

Renal survival probability



FINE FOLLOW-UP

**30% pazienti in dialisi
cronica**

IRA

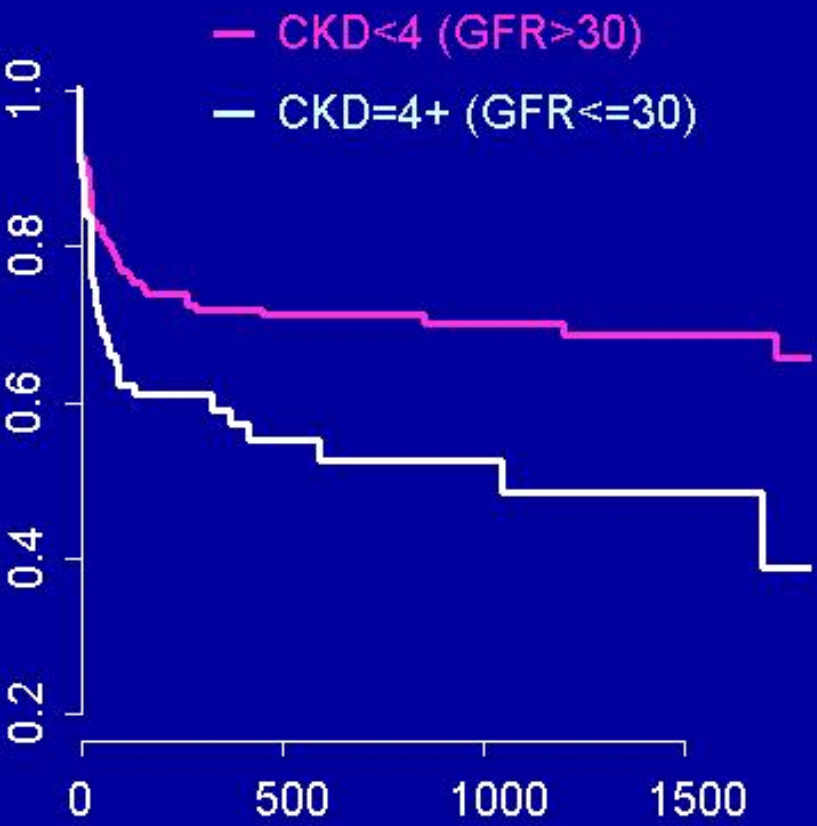
RICHIEDENTE DIALISI

116/354 PAZIENTI

(33%)

MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

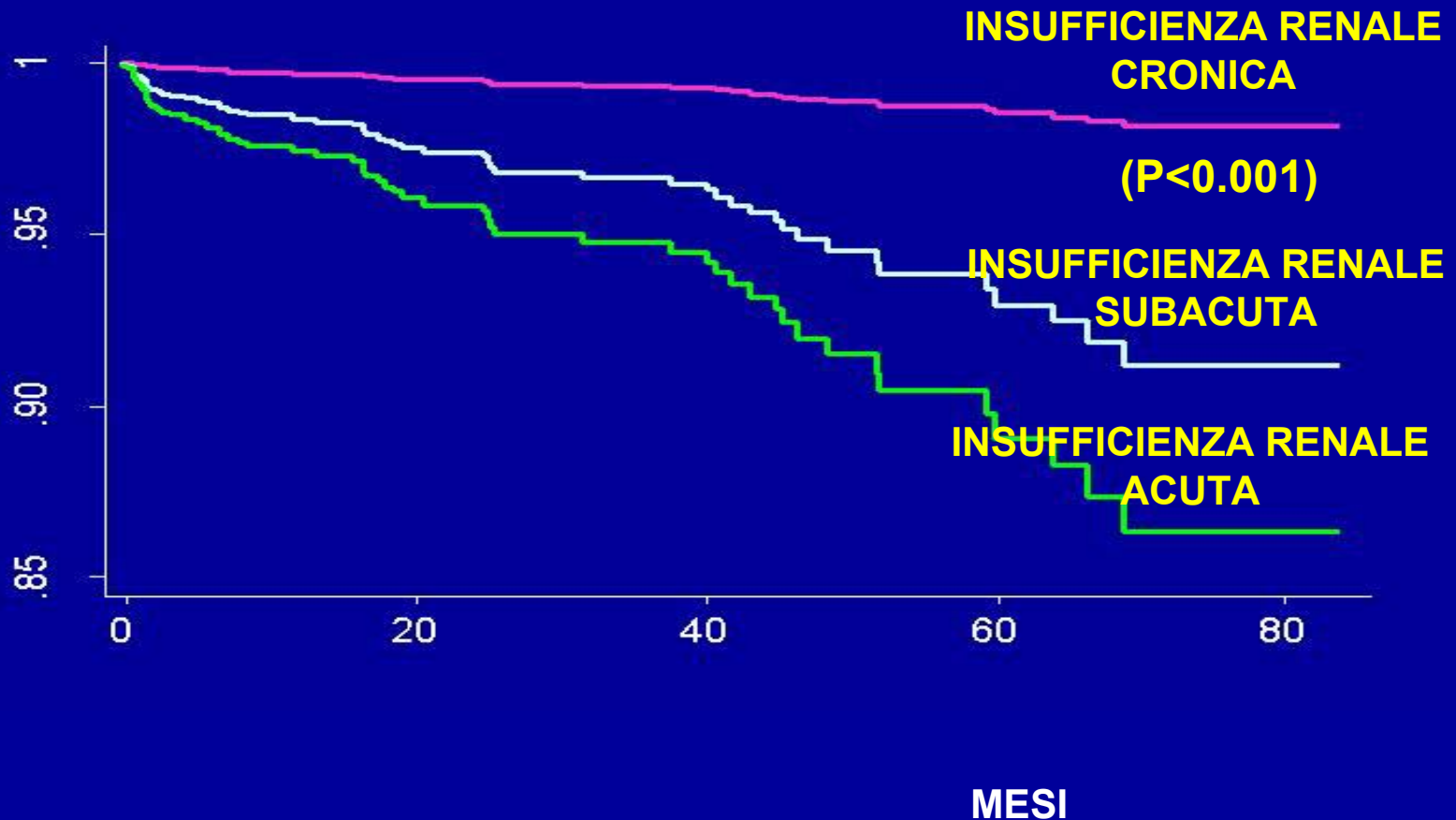
Renal survival probability



**RENAL SURVIVAL
RIDOTTA
DA GFR BASALE < 30
(P<0.001)**

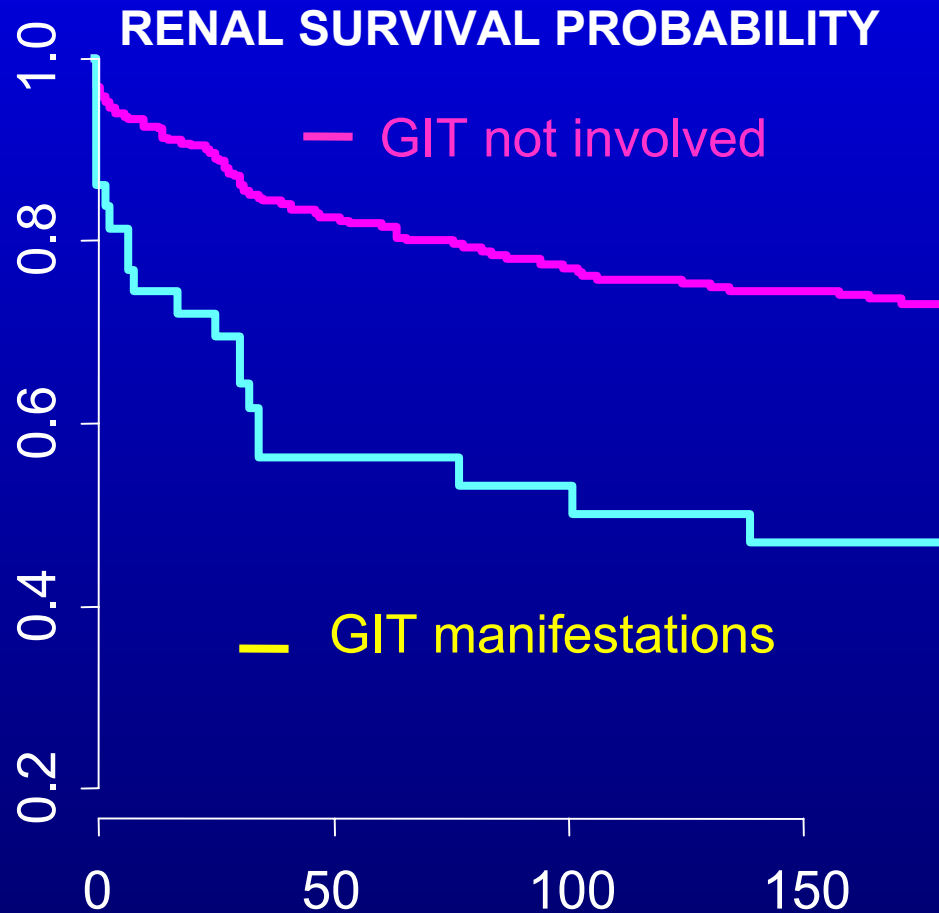
MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

MODALITA' DI PRESENTAZIONE RENALE



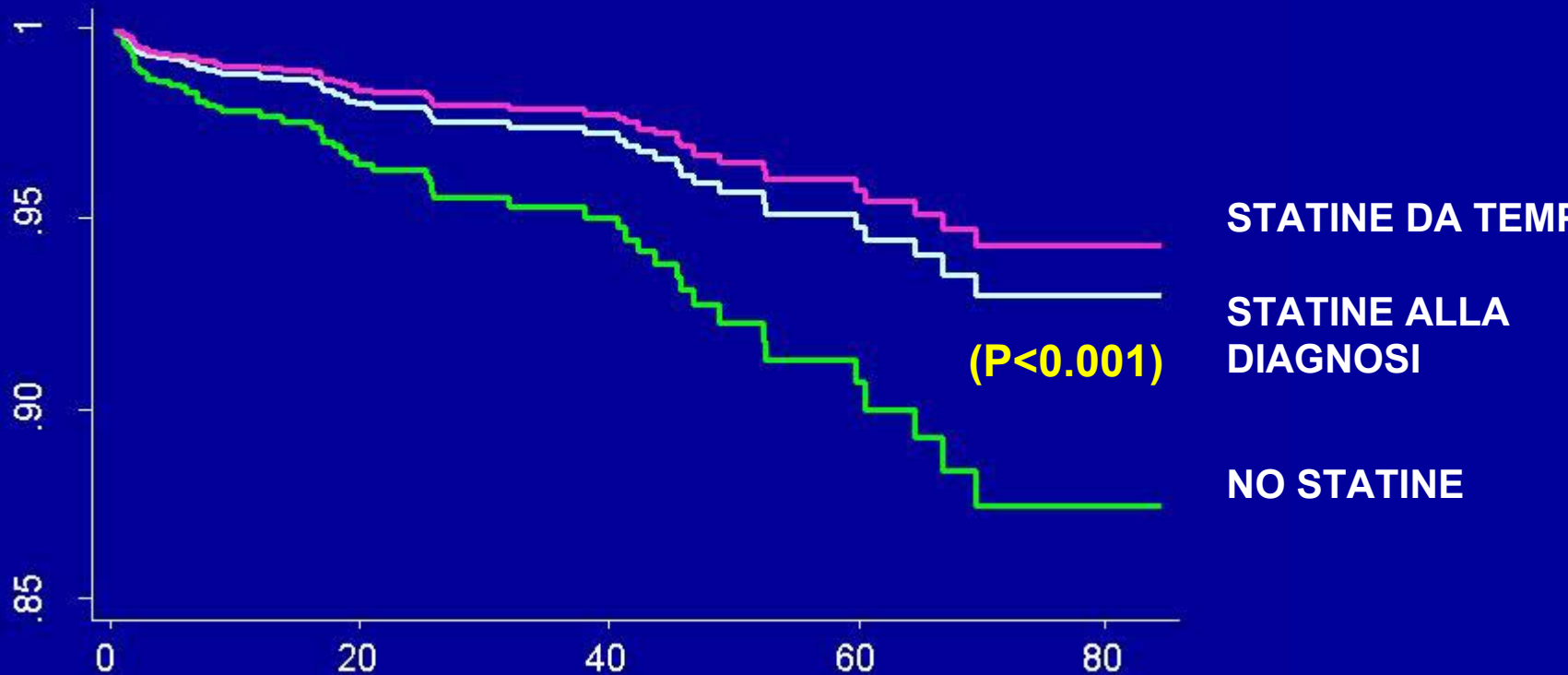
MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

COINVOLGIMENTO GASTRO-INTESTINALE



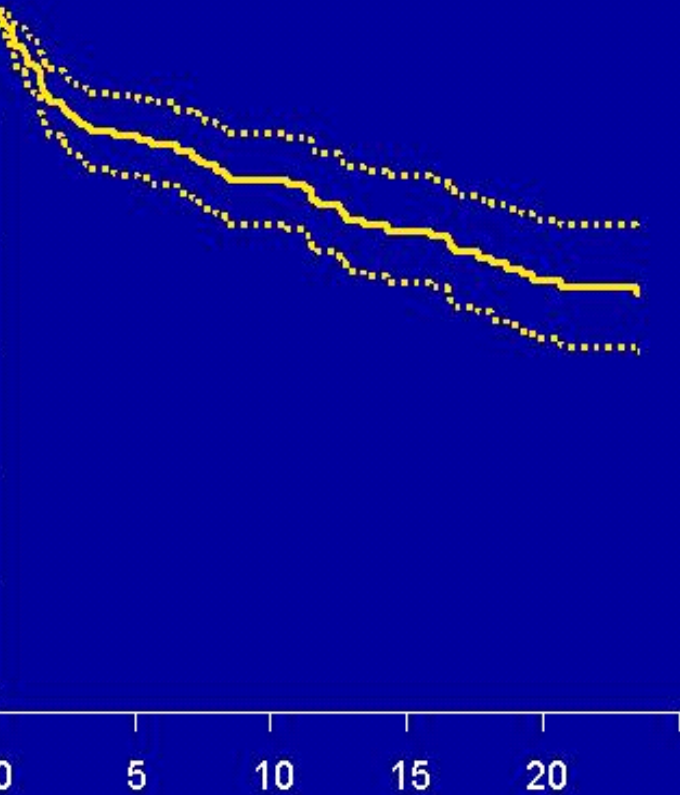
MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

EFFETTO PROTETTIVO DELLA TERAPIA CON STATINE



MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO, 2007

patient survival probability



SOPRAVVIVENZA DEL PAZIENTE ANALISI UNIVARIATA

PATIENT SURVIVAL A 1 ANNO: 83%

PATIENT SURVIVAL A 2 ANNI: 75%

102 DECESSI

MORTE CARDIOVASCOLARE: 80%

MODELLO DI COX

SOPRAVVIVENZA RENALE E DEL PAZIENTE

GFR (1.96; 1.41, 2.74)

Age (1.04; 1.02, 1.07)

DM (1.76; 1.19, 2.61)

HF (1.71; 1.22, 2.39)

SA (5.08; 2.55, 10.1)

AC (8.25; 3.99, 17)

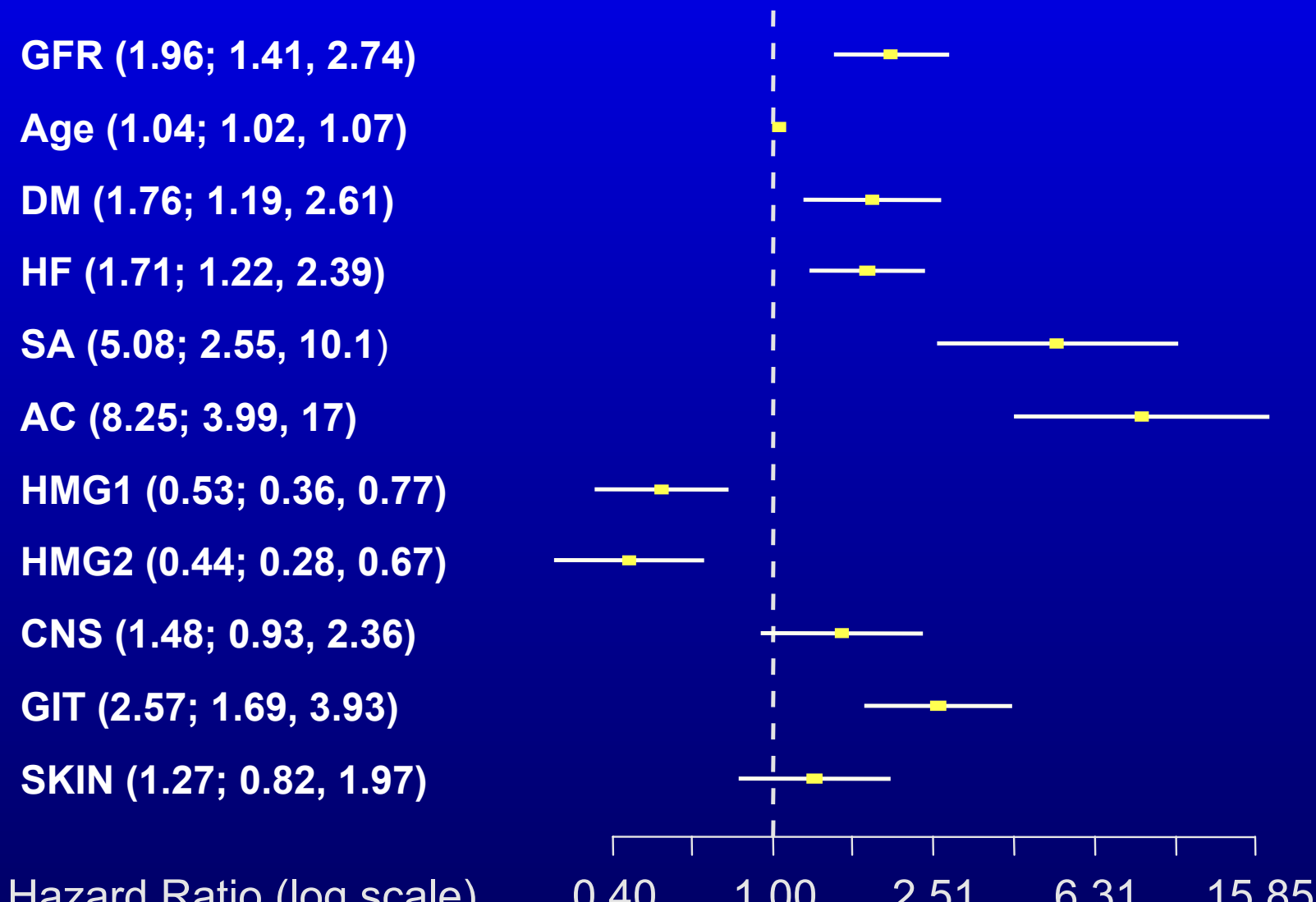
HMG1 (0.53; 0.36, 0.77)

HMG2 (0.44; 0.28, 0.67)

CNS (1.48; 0.93, 2.36)

GIT (2.57; 1.69, 3.93)

SKIN (1.27; 0.82, 1.97)



MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA

CONCLUSIONI-I

1. LA MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA, CONDIZIONA SEVERAMENTE LA SOPRAVVIVENZA DEL RENE E DEL PAZIENTE
2. IRC BASALE, DIABETE, SCOMPENSO CARDIACO, MODALITA' DI ESORDIO RENALE E COINVOLGIMENTO EXTRARENAL E SONO FATTORI PREDITTIVI DI MORTALITA' RENALE E DEL PAZIENTE
3. L'IMPIEGO DI STATINE È ASSOCIATO AD UN EFFETTO PROTETTIVO

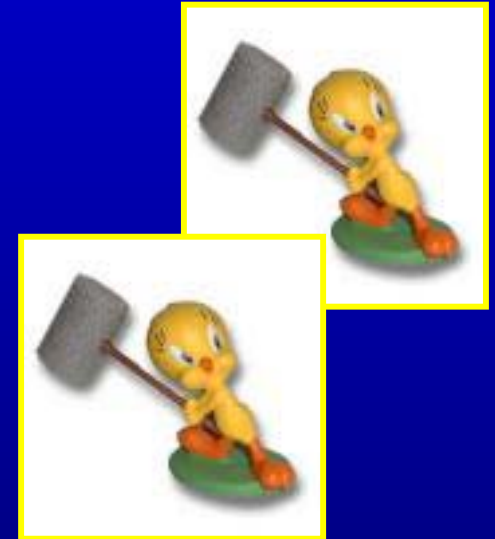
MALATTIA RENALE ATEROEMBOLICA

CONCLUSIONI-2

TWO-HITS HYPOTHESIS

FIRST HIT: NEFROPATIA ISCHEMICA

SECOND HIT: ATEROEMBOLISMO



EFFETTO PROTETTIVO STATINE

da valutare in uno studio INTERVENZIONALE