

Endovascular treatment of transplanted renal artery stenosis with PTA/stenting

Trattamento endovascolare delle stenosi delle arterie renali trapiantate mediante PTA/stenting

G. Guzzardi¹ · R. Fossaceca¹ · I. Di Gesù¹ · P. Cerini¹ · M. Di Terlizzi¹ · C. Stanca¹ · E. Malatesta¹
D. Moniaci² · P. Brustia² · P. Stratta³ · A. Carriero¹

¹SCDU Radiodiagnostica e Radiologia Interventistica, A.O.U. Maggiore della Carità, C.so Mazzini 18, 28100 Novara, Italy

²SCDO Chirurgia Vascolare, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italy

³SCDU Nefrologia e Trapianto Renale, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italy

Correspondence to: G. Guzzardi, Tel.: +39-0321-3733772, Fax: +39-0321-3733425, e-mail: guz@libero.it

Received: 1 August 2011 / Accepted: 15 November 2011 / Published online: 22 October 2012
© Springer-Verlag 2012

Abstract

Purpose. We evaluated the effectiveness of endovascular treatment with percutaneous transluminal balloon angioplasty (PTA)/stenting of transplanted renal artery stenosis (TRAS).

Materials and methods. Between January 2005 and December 2010, 17 patients (4 women, 13 men; mean age 60.9 years) with TRAS underwent PTA/stenting. The parameters analysed were: technical success, pre- and post-treatment serum creatinine (SCr) and blood pressure (BP), average number of antihypertensive drugs administered before and after treatment and vessel patency on colour Doppler ultrasound (CDUS) at 1, 3, 6 and 12 months and once a year thereafter.

Results. Technical success was 100%. During a mean follow-up of 28.3 ± 18.7 months, there was a statistically significant reduction in SCr and BP values. In 18 % of cases, moderate (<60%) restenosis was observed on CDUS without renal failure and not requiring new treatment. There was a reduction in antihypertensive drugs from an average of 3.5 ± 0.5 to 1.5 ± 0.5 .

Conclusions. Consistent with the literature data, our experience shows that endovascular treatment with PTA/stenting is a safe and effective option for managing TRAS and can thus be considered the method of choice.

Keywords Transplanted renal artery stenosis · Endovascular treatment · PTA/stenting

Riassunto

Obiettivo. Scopo del nostro lavoro è stato valutare l'efficacia del trattamento endovascolare mediante angioplastica percutanea transluminale (PTA)/stenting delle stenosi dell'arteria renale trapiantata (TRAS).

Materiali e metodi. Da gennaio 2005 a dicembre 2010, 17 pazienti (4 femmine e 13 maschi; età media 60,9 anni) affetti da TRAS sono stati sottoposti a PTA/stenting. È stato valutato il successo tecnico della procedura e sono stati confrontati i valori di creatinemia e di pressione arteriosa, il numero di farmaci anti-ipertensivi somministrati prima e dopo il trattamento e la pervietà del vaso trattato mediante eco-color Doppler (ECD) a 1, 3, 6, 12 mesi e successivamente una volta l'anno.

Risultati. Il successo tecnico è stato del 100%; ad un follow-up medio di $28,3 \pm 18,7$ mesi, si è osservata una riduzione statisticamente significativa dei valori di creatinina sierica e di pressione arteriosa. All'ECD nel 18% dei casi si è riscontrata re-stenosi di grado moderato (<60%), non associata ad alterazioni della funzionalità d'organo e non meritevole di nuovo trattamento. Si è passati da una assunzione di $3,5 \pm 0,5$ farmaci anti-ipertensivi a $1,5 \pm 0,5$.

Conclusioni. Nella nostra esperienza, in linea con i dati della letteratura, il trattamento endovascolare mediante PTA/stenting rappresenta una opzione sicura ed efficace nella gestione delle TRAS, costituendo la prima scelta terapeutica.

Parole chiave Stenosi arteria renale trapiantata · Trattamento endovascolare · PTA/stenting

Introduction

Renal transplantation is the treatment of choice in patients with chronic end-stage kidney failure, as it improves the recipient's quality of life and ensures long-term survival [1]. The effectiveness of renal transplantation depends on the long-term function of the graft. Although the development of increasingly effective immunosuppressive therapies has reduced the incidence of acute and chronic organ rejection, 12–20% of transplanted patients developed either vascular or extravascular complications that may undermine long-term effectiveness [2]. The most frequent are vascular complications, which arise in 3–15% [2] of transplant patients and may cause loss of organ function [3]. The majority of these complications are transplanted renal artery stenosis (TRAS), arteriovenous fistulas, intra- or extrarenal pseudoaneurysms and thrombosis of the renal artery and/or vein. Since TRAS was first described in 1966, it has increasingly been reported as the main cause of refractory hypertension and kidney transplant failures [4]. Early diagnosis and adequate treatment are therefore essential for ensuring the survival of both the graft and the patient. The incidence of TRAS ranges from 1% to 23% [5], depending on the diagnostic criteria adopted in each centre and the routine use of colour Doppler US (CDUS). The introduction of magnetic resonance imaging (MRI) in clinical practice [6] has led to increasingly frequent and earlier diagnosis of TRAS. The standard treatment for TRAS was surgery, which has an effectiveness of 63–92% [7]. The rapid development of endovascular techniques in the past 10 years has also involved this clinical area, and endovascular surgery has become the treatment of choice for atherosclerotic renovascular conditions, including TRAS, as it ensures high technical success rates using a minimally invasive approach and provides adequate long-term patency and a lower complication rate compared with open surgery [8].

The purpose of this retrospective analysis of our experience was to evaluate the effectiveness of endovascular treatment of TRAS with percutaneous transluminal balloon angioplasty (PTA) and stenting using latest-generation materials and then compare it with data reported in the literature.

Materials and methods

Between January 2005 and December 2010, 17 patients with TRAS (13 men, 4 women) underwent endovascular treatment. The diagnosis of TRAS was based on: (1) new onset of arterial hypertension >140/90 mmHg unresponsive to medical therapy with two or more antihypertensive agents; (2) 20% increase of post-transplantation creatinine (Cr) levels; (3) CDUS abnormalities consisting of peak systolic velocity (PSV) >200 cm/s or >50% compared with the

Introduzione

Il trapianto renale è il trattamento di scelta in pazienti con insufficienza renale cronica terminale, migliorando la qualità della vita ed assicurando sopravvivenza a lungo termine nei riceventi [1]. L'efficacia del trapianto renale dipende dalla funzionalità a lungo termine del graft: lo sviluppo di sempre più efficaci terapie immunosoppressive ha ridotto l'incidenza di rigetto acuto e cronico d'organo, tuttavia in circa il 12%–20% dei pazienti trapiantati insorgono complicanze, vascolari o extra-vascolari, che possono inficiarne l'efficacia a lungo termine [2]. Le complicanze più frequenti sono quelle vascolari, che hanno incidenza del 3%–15% in pazienti trapiantati [2] e possono causare perdita della funzionalità d'organo [3]; esse sono rappresentate principalmente da stenosi dell'arteria renale trapiantata (TRAS), fistola artero-venosa, pseudoaneurisma intrarenale o extra-renale e trombosi dell'arteria e/o vena renale. Dalla prima descrizione nel 1966, la TRAS è stata sempre più frequentemente riportata come la principale causa di ipertensione refrattaria alla terapia medica e di insuccesso del trapianto renale [4]: fondamentale è pertanto la diagnosi precoce seguita da trattamento adeguato della patologia per assicurare la sopravvivenza del graft e del paziente stesso. L'incidenza di TRAS oscilla tra l'1% ed il 23% [5] a seconda dei criteri diagnostici impiegati in ogni Istituto e l'uso routinario dell'eco-color Doppler (ECD); l'introduzione nella pratica clinica della risonanza magnetica (RM) [6] ne ha consentito una diagnosi sempre maggiore e precoce. Nel passato il trattamento standard di tale complicanza era rappresentato dall'intervento chirurgico, con una efficacia dello stesso del 63%–92% [7]; nell'ultimo decennio il rapido sviluppo delle tecniche endovascolari si è affermato anche in questo ambito, diventando il trattamento di scelta nella patologia aterosclerotica renovascolare e quindi anche della TRAS, in quanto assicura, in modo mini-invasivo, alto successo tecnico con adeguata pervietà a distanza a fronte di una riduzione delle complicanze rispetto all'intervento chirurgico standard [8].

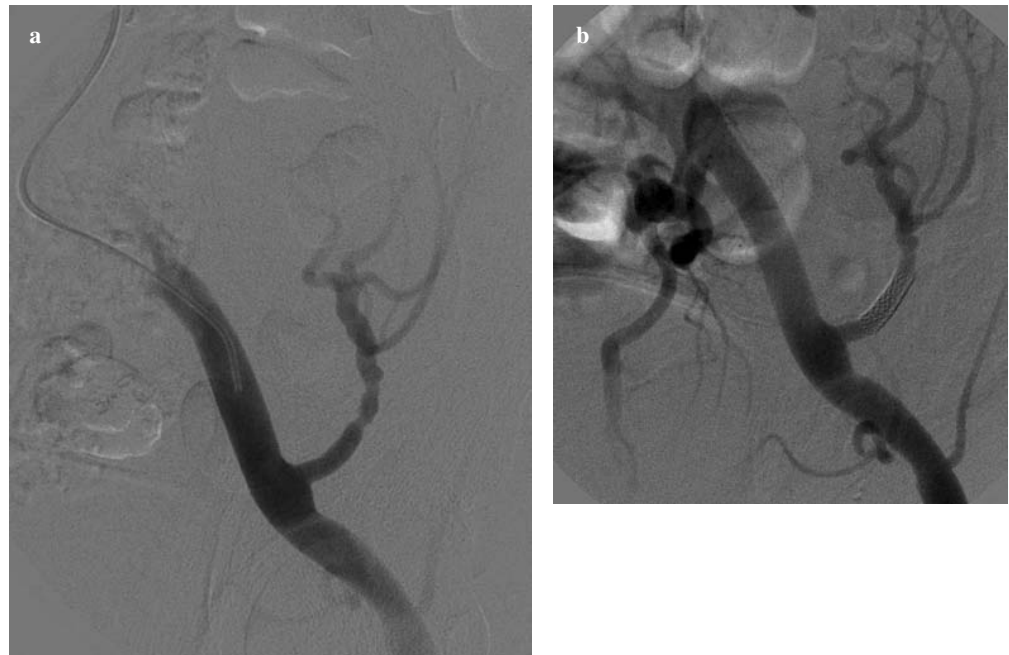
Obiettivo del nostro studio è valutare l'efficacia del trattamento endovascolare mediante angioplastica percutanea transluminale (PTA) e stenting delle TRAS con impiego di materiali di ultima generazione, effettuando un'analisi retrospettiva della nostra esperienza e confrontandola con i dati della letteratura.

Materiali e metodi

Da gennaio 2005 a dicembre 2010, 17 pazienti affetti da TRAS (13 maschi, 4 femmine) sono stati sottoposti a trattamento endovascolare. La diagnosi di TRAS era basata sul riscontro di: (1) insorgenza de-novo di ipertensione arteri-

Fig. 1a,b Endovascular treatment of transplanted renal artery stenosis (TRAS) using a contralateral approach. Preliminary angiography shows severe stenosis in the middle third of the transplanted renal artery (a), which was treated with placement of a balloon-expandable stent, with restoration of vessel diameter (b).

Fig. 1a,b Trattamento endovascolare di TRAS mediante approccio controlaterale. L'esame angiografico documenta la presenza di stenosi di grado severo in corrispondenza del terzo medio dell'arteria renale trapiantata (a), trattata mediante posizionamento di stent balloon-expandable con ripristino di buon calibro vasale (b).



downstream flow; presence of jet aliasing and a resistive index (RI) >0.8 [RI=(SV/DV)/SV, where SV=maximum systolic velocity and DV=minimum diastolic velocity].

Our case series comprised 4 women (23.5%) and 13 men (76.5%) with a mean age of 60.9 (range, 32–74) years (Table 1). All patients received kidneys from cadaveric donors (100%), transplanted in nine cases in the left iliac fossa (53%) and in eight cases in the right iliac fossa (47%), with end-to-side anastomoses in the external iliac artery (100%). All patients were on triple immunosuppressive therapy and antihypertensive multitherapy. The decision to perform endovascular treatment was based on the clinical/laboratory finding of impaired renal function associated with CDUS findings typical of TRAS.

Angiography (Integris V5000 system, Philips, Eindhoven, The Netherlands) was carried out under local anaesthesia, with retrograde puncture of the contralateral common femoral artery and the crossover technique, as – according to the literature [9] – this is the recommended approach for end-to-side anastomosis between the transplanted renal artery and the external iliac artery (Fig. 1). A 35-cm-long 6-F introducer (Super Arrow-Flex, Arrow International, Inc. Reading, PA, USA) was used as an aid for selective catheterisation of the renal artery. In a few cases, however, (tight bifurcation or tortuous iliac axis), an ipsilateral approach was used (Fig. 2). Low-osmolar, water-soluble nephrotropic iodinated contrast material (Visipaque 270 mg/ml, GE Healthcare AS, Oslo, Norway) was used after dilution to 50 % with saline solution to prevent contrast-induced nephrotoxic damage. Before treatment, an i.v. bolus of sodium heparin (50 UI/kg) was administered.

osa $>140/90$ mmHg refrattaria alla terapia medica con due o più farmaci anti-ipertensivi; (2) incremento del 20% dei valori di creatinina post-trapianto; (3) alterazioni all'ECD rappresentate da velocità di picco sistolico (VPS) >200 cm/s o $>50\%$ rispetto al vaso a valle, presenza di fenomeno di jet aliasing ed indice di resistenza (IR) $>0,8$ [IR=(VS/VD)/VS dove VS=massima velocità sistolica e VD=minima velocità diastolica].

La nostra casistica ha compreso 4 femmine (23,5%) e 13 maschi (76,5%) con età media di 60,9 anni (range: 32–74) (Tabella 1). Tutti i pazienti hanno ricevuto l'organo da cadavere (100%), trapiantati in 9 casi in fossa iliaca sinistra (53%) ed in 8 in fossa iliaca destra (47%) con anastomosi termino-laterale nell'arteria iliaca esterna (100%). Tutti i pazienti erano in triplice terapia immunosoppressiva ed in politerapia anti-ipertensiva. La decisione di effettuare il trattamento endovascolare è stata presa sulla base del riscontro clinico/laboratoristico di riduzione della funzionalità renale associata a caratteristiche ECD di TRAS.

L'esame angiografico (Angiografo Integris V5000 Philips, Eindhoven, Olanda) è stato eseguito, in anestesia locale, mediante puntura retrograda dell'arteria femorale comune controlaterale e successivo studio in tecnica di cross-over in quanto, in accordo con i dati della letteratura [9], tale approccio è quello indicato in caso di anastomosi termino-laterale tra arteria renale trapiantata ed arteria iliaca esterna (Fig. 1). In tali circostanze è stato impiegato un introduttore di calibro 6 F lungo 35 cm (Super Arrow-Flex, Arrow International, Inc. Benville Rd, PA, USA) come supporto per il cateterismo selettivo dell'arteria renale. In alcuni casi tuttavia (carrefour stretto o asse iliaco tortuoso)



Fig. 2a,b Endovascular treatment of transplanted renal artery stenosis (TRAS) using an ipsilateral approach. Preliminary angiography shows the presence of severe stenosis of the transplanted renal artery (a), which was treated with a balloon-expandable stent, with restoration of vessel diameter (b). The presence of a polar artery is also documented.

Fig. 2a,b Trattamento endovascolare di TRAS mediante approccio omolaterale. L'esame angiografico documenta la presenza di stenosi di grado severo dell'arteria renale trapiantata (a), trattata mediante posizionamento di stent balloon-expandable con ripristino di buon calibro vasale (b). Collateralmente si documenta presenza di ramo polare.

Under fluoroscopy, an introducer was placed, with its distal end near the origin of the renal artery, through a hydrophilic guide with a 0.035-in. J-tip (Terumo Corp, Tokyo, Japan). With the aid of a 5-F guidewire (Vertebral, Terumo Corp), the stenosis was crossed with a 0.018-in. guidewire (Thruway, Boston Scientific, Natick, MA, USA). In cases of preocclusive stenosis, preliminary angioplasty was performed to predilate the stenosis and facilitate stent passage. To this end, we used low-profile, over-the-wire angioplasty catheters (Wanda, Boston Scientific) with an average diameter of 4.8 mm (8/17 4 mm; 7/17 6 mm; 1/17 8 mm) and a length of 20 mm in all cases, after inflating them to low pressures (5–6 atm). In all other cases, direct stenting was performed using metal balloon-expandable stents. These were Tsunami (Terumo Corp) in ten cases and Express Vascular (Boston Scientific) in seven; mean diameter was 5.35 mm (11/17 5 mm; 6/17 6 mm) and mean length 17.1 mm (12/17 18 mm; 5/17 15 mm).

Haemostasis was obtained with the Perclose ProGlide system (Abbott Vascular Inc., Redwood City, CA, USA) in 11/17 cases (56%) and with manual compression in 6/17 cases (44%). The average amount of contrast material used was around 35 ml per procedure. Double antiaggregant therapy based on acetyl salicylic acid (ASA) (100 mg/day) and clopidogrel (75 mg/day) was given for 30 days, followed by

è stato utilizzato l'approccio omolaterale (Fig. 2). È stato impiegato mezzo di contrasto organo-iodato idrosolubile, nefrotropico a bassa osmolarità (Visipaque 270 mg/ml, GE Healthcare AS, Oslo, Norvegia), diluito al 50% con soluzione fisiologica per prevenire danni nefrotossici correlati al mezzo di contrasto (MdC). Prima di effettuare il trattamento è stato somministrato un bolo endovena (ev) di eparina sodica (50 UI/kg).

Sotto controllo fluoroscopico mediante l'ausilio di guida idrofilica con punta J 0,035 inch (Terumo Corp, Tokyo, Giappone) si è proceduto a posizionamento di introduttore con estremo distale in prossimità dell'origine dell'arteria renale. Con l'ausilio di catetere guida 5 F (Vertebral, Terumo Corp, Tokyo, Giappone) è stata valicata la stenosi mediante una guida di 0,018 inch (Thruway, Boston Scientific, Natick, MA, USA). Nei casi di stenosi pre-occlusiva è stata effettuata angioplastica preliminare al fine di pre-dilatare la stenosi e facilitare il successivo passaggio dello stent. A tale scopo sono stati impiegati cateteri da angioplastica over-the-wire a basso profilo tipo Wanda (Boston Scientific, Natick, MA, USA) gonfiati a bassa pressione (5–6 atm), di diametro medio di 4,8 mm (8/17: 4 mm; 7/17: 6 mm; 1/17: 8 mm) e di lunghezza in tutti i casi di 20 mm. In tutti gli altri casi si è proceduto a direct stenting mediante impiego di stent metallici di tipo balloon expandable, in dieci casi di tipo

Table 1 Characteristics of the patient population

Patient	Age	Sex	Stenosis site	Tx-TRAS interval (months)	Follow-up (months)
1	68	M	Anastomosis	6	60
2	70	M	Anastomosis	10	48
3	54	M	Anastomosis	7	36
4	66	M	Anastomosis	6	36
5	40	M	Anastomosis	43	48
6	41	M	Anastomosis	7	48
7	69	F	Anastomosis	7	36
8	62	F	Anastomosis	16	48
9	57	M	Post-anastomosis	4	6
10	65	M	Anastomosis	1	12
11	59	F	Post-anastomosis	6	24
12	32	F	Anastomosis	3	6
13	61	M	Anastomosis	6	6
14	58	M	Anastomosis	18	12
15	63	M	Anastomosis	4	12
16	66	M	Anastomosis	5	6
17	63	M	Anastomosis	9	36

Tx, treatment; TRAS, transplanted renal artery stenosis; M, male; F, female

Tabella 1 Caratteristiche della popolazione

Paziente	Età	Sesso	Sede stenosi	Intervallo TX-TRAS (mesi)	Follow-up (mesi)
1	68	M	Anastomosi	6	60
2	70	M	Anastomosi	10	48
3	54	M	Anastomosi	7	36
4	66	M	Anastomosi	6	36
5	40	M	Anastomosi	43	48
6	41	M	Anastomosi	7	48
7	69	F	Anastomosi	7	36
8	62	F	Anastomosi	16	48
9	57	M	Post-anastomosi	4	6
10	65	M	Anastomosi	1	12
11	59	F	Post-anastomosi	6	24
12	32	F	Anastomosi	3	6
13	61	M	Anastomosi	6	6
14	58	M	Anastomosi	18	12
15	63	M	Anastomosi	4	12
16	66	M	Anastomosi	5	6
17	63	M	Anastomosi	9	36

F, femmina; M, maschio; TX, trapianto; TRAS, stenosi dell'arteria renale trapiantata

ASA for an indefinite period of time. Follow-up was performed by clinical–laboratory assessment with determination of serum creatinine (SCr) and blood pressure (BP) and CDUS at 1, 3, 6 and 12 months and yearly thereafter.

Pre- and posttreatment SCr and BP values were compared using the *t* test, with $p < 0.05$ being considered a statistically significant difference. Mean number of drugs administered before and after treatment and degree of residual stenosis were compared with CDUS, considering stenosis $< 60\%$,

Tsunami (Terumo Corp, Tokyo, Giappone) ed in sette casi di tipo Express Vascular (Boston Scientific, Natek, NA, USA). Il diametro medio degli stent è stato di 5,35 mm (11/17: 5 mm; 6/17: 6 mm); la lunghezza media di 17,1 mm (12/17: 18 mm; 5/17: 15 mm).

L'emostasi è stata ottenuta mediante l'ausilio di sistema dedicato tipo Perclose ProGlide (Abbott Vascular Inc., Redwood City, CA, USA) in 11/17 (56%) o mediante compressione manuale 6/17 (44%). La quantità di MdC media utiliz-

Table 2 Outcome after transplanted renal artery stenosis (TRAS) stenting: comparison between serum creatinine (SCr) and arterial pressure values before and after the procedure

Patient	SCr (mg/ml)		Arterial pressure (mmHg)	
	Pre	Post	Pre	Post
1	2.80	1.50	165/95	150/85
2	3.50	1.90	180/90	150/70
3	4.50	2.00	170/90	150/85
4	2.70	1.70	150/80	140/80
5	1.80	1.50	180/95	135/80
6	1.80	2.50	160/90	120/70
7	1.70	1.20	160/90	140/80
8	2.20	1.60	175/90	135/75
9	1.90	1.50	160/85	145/80
10	2.80	2.20	150/80	130/80
11	2.30	1.20	170/80	160/80
12	2.30	2.00	170/80	140/80
13	1.80	1.50	160/70	130/70
14	1.90	1.40	185/100	140/80
15	2.60	2.10	160/100	140/70
16	3.50	2.60	160/80	140/70
17	2.80	1.60	150/80	140/75

Tabella 2 Outcome dopo trattamento endovascolare di TRAS: confronto valori di creatininemia e pressione arteriosa pre- e post-procedura

Paziente	Creatininemia (mg/ml)		Valori pressori (mmHg)	
	Pre	Post	Pre	Post
1	2,80	1,50	165/95	150/85
2	3,50	1,90	180/90	150/70
3	4,50	2,00	170/90	150/85
4	2,70	1,70	150/80	140/80
5	1,80	1,50	180/95	135/80
6	1,80	2,50	160/90	120/70
7	1,70	1,20	160/90	140/80
8	2,20	1,60	175/90	135/75
9	1,90	1,50	160/85	145/80
10	2,80	2,20	150/80	130/80
11	2,30	1,20	170/80	160/80
12	2,30	2,00	170/80	140/80
13	1,80	1,50	160/70	130/70
14	1,90	1,40	185/100	140/80
15	2,60	2,10	160/100	140/70
16	3,50	2,60	160/80	140/70
17	2,80	1,60	150/80	140/75

with a PSV<160 cm/s and an RI between 0.56 and 0.7 as being nonhaemodynamically significant.

Results

During the study period (January 2005 to December 2010), 472 kidney transplantations were performed at our hospital, 15 of them from living donors. Overall, 3.6% (17 pa-

zati è stata di 35 ml circa per procedura. È stata impostata doppia terapia antiaggregante con acido acetil-salicilico (ASA) (100 mg/die) e clopidogrel (75 mg/die) per 30 giorni, quindi ASA a tempo indefinito. È stato eseguito follow-up mediante esami clinico-laboratoristici con controllo della creatinina e della pressione arteriosa ed esame ECD ad 1, 3, 6, 12 mesi e successivamente una volta l'anno.

Sono stati confrontati i valori di creatinina sierica e di pressione arteriosa pre- e post-trattamento mediante test *t* di Student, considerando una differenza statisticamente significativa il riscontro di valori di $p<0,05$. Sono stati inoltre confrontati il numero medio di farmaci somministrati prima e dopo il trattamento ed il grado di stenosi residua mediante ECD, considerando come non emodinamicamente significativa una stenosi <60%, con riscontro di VPS<160 cm/s e IR compreso tra 0,56 e 0,7.

Risultati

Nel periodo osservazionale considerato (gennaio 2005-dicembre 2010) presso il nostro ospedale sono stati effettuati 472 trapianti renali, di cui 15 da donatore vivente; di questi, il 3,6% (17 pazienti) ha sviluppato TRAS, trattata per via endovascolare mediante PTA/stenting dell'arteria renale trapiantata. Il tempo medio intercorso tra il trapianto e la diagnosi di TRAS è stato di 9,3 mesi (range: 1–43 mesi); la sede più frequente di stenosi (88%) era quella anastomotica (15/17 pazienti), solo nel 12% dei casi (2/17) era localizzata al tratto medio dell'arteria renale. Abbiamo ottenuto successo tecnico del 100%. Abbiamo avuto solo una complicanza peri-procedurale rappresentata dallo sviluppo di pseudoaneurisma nella sede di puntura (trattato con successo mediante compressione eco-guidata dello stesso).

Durante il follow-up in un caso si è osservato il decesso a distanza di 48 mesi dalla procedura per patologia non inerente al trattamento o per insufficienza renale. Due pazienti, a 24 e 29 mesi dal posizionamento dello stent, hanno sviluppato insufficienza renale (in un caso per ripresa della malattia antecedente il trapianto e nel restante caso per rigetto cronico del graft) e hanno ripreso il trattamento emodialitico: dopo tale termine sono stati pertanto esclusi dal follow-up. Ad un follow-up medio di $28,3\pm 18,7$ mesi, abbiamo riscontrato in tutti i casi una riduzione dei valori di creatinina sierica, con diminuzione del valore medio da $2,52$ mg/ml pre-procedura a $1,7$ mg/ml post-trattamento; tale differenza è risultata statisticamente significativa ($p<0,05$). Si è riscontrata un'analogia riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa; in particolare, la pressione sistolica è passata da un valore medio pre-trattamento di 165 ± 11 mmHg ad un valore medio post-trattamento di 140 ± 9 mmHg ($p<0,05$), mentre la pressione diastolica si

tients) developed TRAS, which was treated endovascularly with PTA/stenting. Mean time between transplantation and TRAS diagnosis was 9.3 (range, 1–43) months. The most common site of stenosis (88%) was the anastomosis (15/17 patients); only in 12% of cases (2/17) did stenosis develop in the middle portion of the renal artery. The technical success rate was 100%, with only one periprocedural complication, which consisted of the development of a pseudoaneurysm at the puncture site (treated successfully by US-guided compression).

During the follow-up, one patient died 48 months after the procedure due to causes unrelated to treatment or to kidney failure. Two patients, 24 and 29 months after stent placement, developed kidney failure (in one case due to disease relapse before transplantation and in the other to chronic graft rejection); these patients resumed haemodialysis and were excluded from further follow-up. During an average follow-up of 28.3 ± 18.7 months, SCr values fell in all cases, the mean value decreasing from 2.52 mg/ml to 1.7 mg/ml after treatment. This difference proved to be statistically significant ($p < 0.05$). Similarly, there was a statistically significant reduction in arterial pressure: in particular, systolic pressure decreased from a mean pretreatment value of 165 ± 11 mmHg to a mean post-treatment value of 140 ± 9 mmHg ($p < 0.05$), whereas diastolic pressure dropped from a mean value of 86.2 ± 9 mmHg to a mean value of 77 ± 5 mmHg ($p < 0.05$). In 82% of cases (14/17 patients), CDUS revealed an absence of haemodynamic stenosis; in the remaining 18% (3/17), it identified moderate restenosis (around 60%) with PSV (< 200 cm/s), which were not associated with abnormalities in organ function and therefore not deserving of new endovascular treatment. Antihypertensive drug treatment decreased from an average of 3.5 ± 0.5 to 1.5 ± 0.5 drugs (Table 2).

Discussion

TRAS is the most common vascular complication in renal transplantations. It is responsible for 1–5% of cases of refractory hypertension following transplantation [8], the early diagnosis of which is essential for timely and effective treatment. The onset of arterial hypertension is, in fact, associated with renal hypoperfusion, with consequent organ ischaemia which, if not promptly corrected, may irreversibly compromise graft function [10].

The incidence of TRAS is extremely variable: Humar et al. [11] reported an incidence of 2.3% in a large series of 2,013 kidney-transplanted patients; Wong et al. [12] reported an increase in TRAS diagnosis, with the incidence rising from 2.4% to 12.4% since the routine introduction of diagnostic CDUS; this is similarly to Mammen et al. [13], who reported a rise from 1.7% to 7.9% after the introduction of

è ridotta da un valore medio di $86,2 \pm 9$ mmHg ad un valore medio di 77 ± 5 mmHg ($p < 0,05$). Alla valutazione ECD abbiamo evidenziato nell'82% dei casi (14/17 pazienti) l'assenza di stenosi emodinamica; nel restante 18% (3/17) si è riscontrata la presenza di re-stenosi di grado moderato (60% circa) con riscontro di VPS (< 200 cm/s), non associate ad alterazioni della funzionalità d'organo e pertanto non meritevoli di nuovo trattamento endovascolare. Si è passati da una terapia medica costituita dall'assunzione media di $3,5 \pm 0,5$ a $1,5 \pm 0,5$ farmaci anti-ipertensivi (Tabella 2).

Discussione

La TRAS è la più frequente complicanza vascolare del trapianto renale, responsabile dell'1%–5% dell'ipertensione refrattaria post-trapianto [8] la cui diagnosi precoce è fondamentale per un tempestivo ed efficace trattamento. Lo sviluppo di ipertensione arteriosa si associa infatti ad ipoperfusione renale con conseguente sofferenza ischemica d'organo che, se non prontamente corretta, può compromettere in maniera irreversibile la funzionalità del trapianto stesso [10].

L'incidenza di TRAS è estremamente variabile: Humar et al. [11] hanno riportato una incidenza del 2,3% in una larga casistica di 2013 pazienti sottoposti a trapianto renale; Wong et al. [12] hanno evidenziato un incremento della diagnosi con incidenza passata dal 2,4% al 12,4% dall'introduzione routinaria dell'ECD come metodica diagnostica, analogamente a Mammen et al. [13] che hanno riportato una incidenza dell'1,7% prima dell'introduzione nella pratica clinica dell'ECD, passata successivamente al 7,9%. Nella nostra esperienza, con impiego routinario dell'ECD nella valutazione diagnostica di pazienti trapiantati, abbiamo evidenziato un'incidenza di TRAS del 3,6%, in linea con i dati riportati in letteratura [5, 11–14]. Importante è pertanto la valutazione diagnostica mediante ECD, che rappresenta un valido ausilio ai parametri clinico-laboratoristici nella definizione della patologia [15].

Nella nostra esperienza tutti i casi di TRAS sospetti in base al riscontro all'ECD di caratteristiche indicative di stenosi emodinamicamente significative sono stati confermati all'angiografia diagnostica eseguita prima del trattamento, a testimoniare l'affidabilità di tale metodica nella diagnosi di TRAS, come riportato in letteratura [16–19]. Tuttavia, come riportato recentemente da Krishnamoorthy et al. [20] il riscontro isolato di alterazioni ECD in assenza di modificazioni dei parametri clinico-laboratoristici, non è di per sé indicativo di TRAS da trattare: nel nostro follow-up abbiamo infatti riscontrato tre casi di re-stenosi di grado moderato non associati ad aumento della creatinina o della pressione arteriosa che non sono stati trattati nuovamente, senza che ciò inficiasse l'efficacia del trapianto a lungo termine.

CDUS into clinical practice. In our experience, routine use of CDUS in the diagnostic assessment of transplant patients yielded an incidence of TRAS of 3.6%, consistent with the literature [5, 11–14]. Hence, we believe diagnostic assessment with CDUS is a valuable and important addition to clinical–laboratory parameters for identifying the condition [15].

In our experience, all cases of suspected TRAS on the basis of CDUS evidence of haemodynamically significant stenosis were confirmed at diagnostic angiography performed prior to treatment, thus proving CDUS reliability in TRAS diagnosis, as reported in the literature [16–19]. However, as recently described by Krishnamoorthy et al. [20], an isolated finding of CDUS abnormalities without corresponding clinical–laboratory changes is not indicative per se that TRAS is deserving of treatment: in our follow-up, there were three cases of moderate restenosis not associated with elevated SCr or BP and which were not retreated. This did not affect the long-term effectiveness of the transplantation.

In our experience, all cases of TRAS occurred in cadaveric transplants, as also reported in the literature [12], which suggests that immunological factors and prolonged ischaemia of the donor kidney are implicated in the aetiopathogenesis. The most frequent site of stenosis, as observed in our study, is the proximal portion of the artery [21], and this is related to myointimal hyperplasia at the site of the surgical anastomosis. The mean interval between renal transplantation and TRAS diagnosis was 9.3 ± 4.5 months, in keeping with the literature data [7], which report the frequent early onset of TRAS.

Standard treatment of TRAS was surgery, with anastomosis resection and revision, stenotic segment bypass with autologous vein or endarterectomy and with a technical success rate of 63–92% and a recurrence rate of 12% [7]. This option was, however, burdened by a high risk of complications, such as loss of the transplanted kidney (15–20%), ureteral damage (14%), reoperation for suboptimal outcome (13%) and death (5%) [22]; it was, therefore, rapidly replaced with endovascular treatment as the approach of choice, with surgery being reserved for cases of repeated failure of the endovascular approach or severe stenosis not amenable to PTA [23].

Initially, the endovascular treatment of choice for TRAS was PTA, which ensured clinical success with normalisation of SCr in 85–93% of cases and of arterial pressure in 63–83% of cases and a risk of complications – such as arterial dissection, thrombosis or anastomosis rupture – of 4% [24] and an incidence of restenosis between 5% and 30% [25].

In recent years, the combined use of PTA and stenting has established itself as the treatment of choice, as it ensures greater immediate and medium- to long-term success (90–100%) than PTA alone, with a low rate of complications in the transplanted renal artery [26]. Salvadori et al. [27]

Nella nostra esperienza tutti i casi di TRAS si sono verificati in trapianti da cadavere: ciò è in linea con quanto pubblicato in letteratura [12] e sembra far propendere per un ruolo eziopatogenetico giocato da fattori immunologici e dalla prolungata ischemia del rene donatore. La sede più frequente di stenosi, come osservato nel nostro studio, è quella prossimale [21] e ciò è da mettere in relazione ad iperplasia miointimale nella sede di anastomosi chirurgica. Abbiamo riscontrato un intervallo medio tra trapianto renale e diagnosi di TRAS di $9,3\pm 4,5$ mesi, in accordo con i dati della letteratura [7] che documentano la frequente insorgenza precoce di tale patologia dopo il trapianto stesso.

Nel passato il trattamento standard di tale patologia era rappresentato dall'intervento chirurgico, con resezione e revisione dell'anastomosi, by-pass con vena autologa del tratto stenotico o endoarterectomia, con successo tecnico del 63%–92% e tasso di recidiva del 12% [7]. Tale opzione, gravata da alti rischi di complicanze, come la perdita del rene trapiantato (15%–20%), danno ureterale (14%), re-intervento per risultato non ottimale (13%) e mortalità (5%) [22], è stata rapidamente sostituita dal trattamento endovascolare come approccio di scelta e rappresenta oggi un intervento di seconda istanza in caso di ripetuto fallimento dell'approccio endovascolare o in caso di stenosi severe inaccessibili alla PTA [23].

Il trattamento endovascolare effettuato inizialmente per la TRAS è stata la PTA, che assicurava un successo clinico con normalizzazione dei valori di creatinina sierica nell'85%–93% dei casi e della pressione arteriosa nel 63%–83% dei casi, con un rischio di complicanze quali dissezione arteriosa, trombosi o rottura dell'anastomosi del 4% [24] ed incidenza di re-stenosi del 5%–30% [25].

Negli ultimi anni si è affermato come opzione di scelta per il trattamento della TRAS l'approccio combinato PTA/stenting, che assicura un maggior successo immediato e a medio-lungo termine (90%–100%) rispetto alla sola PTA, con una ridotta incidenza di complicanze a livello dell'arteria renale trapiantata [26]. Salvadori et al. [27] hanno riscontrato che la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con TRAS trattati mediante PTA/stenting era del 76,3%, maggiore di quella dei pazienti sottoposti a trapianto renale che non avevano sviluppato TRAS (72,9%), a sottolineare l'efficacia di tale trattamento.

Sono pochi gli studi che hanno valutato il trattamento della TRAS mediante stent [27–36] e tutti ne hanno documentato l'efficacia in termini di successo tecnico immediato e a lungo termine e di miglioramento clinico-laboratoristico, indicando tale approccio come opzione di scelta nella gestione terapeutica della TRAS.

Nella nostra esperienza, in linea con i dati della letteratura [30–36], il trattamento della TRAS mediante predilatazione della lesione stenotica e successivo stenting

reported that patients with TRAS treated with PTA/stenting had a 5-year survival rate of 76.3%, that is, higher than kidney transplant patients who had not developed TRAS (72.9%), emphasising the effectiveness of the treatment.

Only a few studies have assessed stenting in the treatment TRAS [27–36], and all documented its effectiveness in terms of immediate and long-term technical success and improvement in clinical–laboratory parameters, suggesting this approach as the treatment of choice for managing TRAS.

In our experience, as reported in the literature [30–36], treating TRAS by predilatation and subsequent stenting has proved to be a safe and effective option: technical success was achieved in all cases treated, with restoration of vessel diameter and improvement of renal haemodynamics.

Our results are consistent with the literature and document the effectiveness of endovascular treatment of TRAS with stenting: Valpreda et al. [35], in a retrospective evaluation of 30 cases of TRAS treated with PTA/stenting, achieved 100% technical success with, a significant reduction in BP and SCr, at a mean follow-up of 7.1 years, without any difference in survival between patients with TRAS treated with stenting and transplanted patients without TRAS. In keeping with our results, Sharma et al. [36], in a retrospective study of eight patients with TRAS, found a statistically significant improvement in renal function and BP after stent placement, with reduction of antihypertensive drugs, documenting the long-term effectiveness (mean follow-up 42.5±9 months) of endovascular treatment.

In our experience, CDUS revealed no restenosis in 82% of cases and only moderate restenosis (approximately 60%) not associated with graft function deficiencies and thus not requiring further treatment in the remaining 18%. This finding is similar to that reported by Valpreda et al. [35], who observed a restenosis incidence of 15.6% (5/30 patients), which was not haemodynamically significant in most cases, and requiring further endovascular PTA in one case only.

Drawing on the experience gained in cardiac settings, the use of drug-eluting stents (DES) could alleviate the issue of restenosis: however, though promising, the few reports refer to small case series with limited follow-up periods [37, 38].

Consistent with the literature [28–36], our study documents the effectiveness of endovascular treatment of TRAS with PTA/stenting, which ensures adequate recovery of kidney function in the absence of major complications. In patients with clinical–laboratory parameters suspicious for TRAS, integration with CDUS is important, as, in experienced hands, it has high sensitivity and specificity for diagnosing this condition. Based on our experience, we believe PTA/stenting to be the first-line treatment in managing TRAS, as it ensures good immediate and medium- to long-term results.

della stessa si è rivelata un'opzione sicura ed efficace: in tutti i casi da noi trattati abbiamo ottenuto successo tecnico, con ripristino di un buon calibro vasale e miglioramento dell'emodinamica renale.

I risultati da noi ottenuti sono in linea con i dati della letteratura e documentano l'efficacia del trattamento endovascolare delle TRAS mediante posizionamento di stent: Valpreda et al. [35], nella loro valutazione retrospettiva di 30 pazienti affetti da TRAS trattati mediante PTA/stenting, hanno ottenuto un successo tecnico del 100%, con riscontro, ad un follow-up medio di 7,1 anni, di una riduzione statisticamente significativa dei valori di pressione arteriosa e di creatinina sierica, in assenza di differenza in termini di sopravvivenza tra i pazienti con TRAS trattati mediante stenting rispetto ai pazienti trapiantati non affetti da TRAS. In accordo ai risultati da noi ottenuti, Sharma et al. [36], in un recente studio retrospettivo di 8 pazienti affetti da TRAS, hanno riscontrato un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità renale e della pressione arteriosa dopo posizionamento di stent, con riduzione dei farmaci anti-ipertensivi impiegati, documentando l'efficacia a lungo termine (follow-up medio di 42,5±9 mesi) del trattamento endovascolare in tale patologia.

Nella nostra esperienza nell'82% dei casi non abbiamo avuto riscontro ECD di re-stenosi, riscontrate invece nel restante 18%, ma di grado moderato (60% circa) e non associate ad alterazioni della funzionalità d'organo e pertanto non meritevoli di ri-trattamento. Tale riscontro è analogo a quanto ottenuto da Valpreda et al. [35], che hanno riscontrato un'incidenza di re-stenosi del 15,6% (5/30 pazienti) nella maggior parte dei casi non emodinamicamente significativa e solo in un caso meritevole di ulteriore trattamento endovascolare mediante PTA.

Mutuando l'esperienza accumulata in ambito cardiologico, l'impiego di stent a rilascio di farmaci (DES) potrebbe in futuro ridurre il problema della re-stenosi: tuttavia gli scarsi dati bibliografici, pur con risultati promettenti, si riferiscono a casistiche poco numerose e con breve follow-up [37, 38].

Il nostro studio, in linea con i dati della letteratura [28–36], documenta l'efficacia del trattamento endovascolare mediante PTA/stenting nel trattamento della TRAS che garantisce un adeguato recupero della funzionalità renale in assenza di complicanze maggiori associate. Importante in pazienti con parametri clinico-laboratoristici sospetti per TRAS, l'integrazione con l'esame ECD che presenta, in mani esperte, alta sensibilità e specificità nella diagnosi di tale patologia. In base alla nostra esperienza riteniamo pertanto la PTA/stenting è il trattamento di prima istanza nella gestione delle TRAS, con buoni risultati immediati ed a medio-lungo termine.

Conflict of interest None**References/Bibliografia**

1. Vollmer WM, Wahl PW, Blagg CR (1983) Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 308:1553–1558
2. Orons PD, Zajko AB (1995) Angiography and interventional aspects of renal transplantation. *Radiol Clin North Am* 33:461–471
3. Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B et al (2003) Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol* 169:859–862
4. [No authors listed] (1966) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 43–1966. *N Engl J Med* 275:721–729
5. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J (1998) Renal artery stenosis in kidney transplants. *Am J Kidney Dis* 31:142–148
6. Stecco A, Oronzo P, Armienti F et al (2007) Contrast-bolus MR angiography of the transplanted kidney with a low-field (0.5-T) scanner: diagnostic accuracy, sensitivity and specificity of images and reconstructions in the evaluation of vascular complications. *Radiol Med* 112:1026–1035
7. Roberts JP, Ascher NL, Fryd DS et al (1989) Transplant renal artery stenosis. *Transplantation* 48:580–583
8. White CJ (2006) Catheter based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 113:1464–1473
9. Spinosa DJ, Isaacs RB, Matsumoto AH et al (2001) Angiographic evaluation and treatment of transplant renal artery stenosis. *Curr Opin Urol* 11:197–205
10. Rengel M, Gomes-Da-Silva G, Inchaustegui L et al (1998) Renal artery stenosis after kidney transplantation: diagnostic and therapeutic approach. *Kidney Int Suppl* 68:S99–S106
11. Humar A, Uknis M, Papalouis V et al (2000) Is there an association between cytomegalovirus and renal artery stenosis in kidney transplant recipients? *Transplantation* 69:S386
12. Wong W, Fynn SP, Higgins RM et al (1996) Transplant renal artery stenosis in 77 patients: does it have an immunological cause? *Transplantation* 61:215–219
13. Mammen NI, Chacko N, Ganesh G et al (1993) Aspects of hypertension in renal allograft recipients: a study of 1000 live renal transplants. *Br J Urol* 71:256–258
14. Isles CG, Robertson S, Hill D (1999) Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. *QJ Med* 92:159–167
15. Sciascia N, Di Scioscio V, Zompatori M et al (2002) Evaluation of the resistive index (RI) for the diagnosis of acute renal rejection in renal allografts from the same donor. *Radiol Med* 103:225–232
16. Goel MC, LaPerna L, Whitelaw S et al (2005) Current management of transplant renal artery stenosis: clinical utility of duplex doppler ultrasonography. *Urology* 66:59–64
17. Riehl J, Schmitt H, Bongartz D et al (1997) Renal artery stenosis: Evaluation with colour duplex ultrasonography. *Nephrol Dial Transplant* 12:1608–1614
18. Baxter GM, Ireland H, Moss JG et al (1995) Colour Doppler ultrasound in renal transplant artery stenosis: Which Doppler index? *Clin Radiol* 50:618–622
19. Patel U, Khaw KK, Hughes NC (2003) Doppler ultrasound for detection of renal transplant artery stenosis—threshold peak systolic velocity needs to be higher in a low-risk or surveillance population. *Clin Radiol* 58:772–777
20. Krishnamoorthy S, Gopalakrishnan G, Kekre NS et al (2009) Detection and treatment of transplant renal artery stenosis. *Ind J Urol* 25:56–61
21. Patel NH, Jindal RM, Wilkin T et al (2001) Renal arterial stenosis in renal allografts: retrospective study of predisposing factors and outcome after percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 219:663–667
22. Imanishi M, Akabane S, Takamiya M et al (1992) Critical degree of renal arterial stenosis that causes hypertension in dogs. *Angiology* 43:833–842
23. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P (2004) Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 15:134–141
24. Carrafiello G, Laganà D, Mangini M et al (2005) The role of interventional radiology in the management of kidney transplant complications. *Radiol Med* 110:249–261
25. Sierre SD, Raynaud AC, Carreres T et al (1998) Treatment of recurrent transplant renal artery stenosis with metallic stents. *J Vasc Interv Radiol* 9:639–644
26. Da Silva RG, Lima VC, Amorim JE et al (2002) Angioplasty with stent is the preferred therapy for posttransplant renal artery stenosis. *Transplantation Proc* 34:514–515
27. Salvadori M, Di Maria L, Rosati A et al (2005) Efficacy and safety of Palmaz stent implantation in the treatment of renal artery stenosis in renal transplantation. *Transplantation Proc* 37:1047–1048
28. Marini M, Fernandez-Rivera C, Cao I et al (2011) Treatment of transplant renal artery stenosis by percutaneous transluminal angioplasty and/or stenting: study in 63 patients in a single institution. *Transplant Proc* 43:2205–2207
29. Leonardou P, Gioldasi S, Pappas P (2011) Transluminal angioplasty of transplanted renal artery stenosis: a review of the literature for its safety and efficacy. *J Transplant* 2011:693820
30. Fluck S, Preston R, McKane W et al (2001) Intra-arterial stenting for recurrent transplant renal artery stenosis. *Transplant Proc* 33:1245–1246
31. Voiculescu A, Schmitz M, Hollenbeck M et al (2005) Management of arterial stenosis affecting kidney graft perfusion: a single-centre study in 53 patients. *Am J Transplant* 5:1731–1738
32. Beecroft JR, Rajan DK, Clark TW et al (2004) Transplant renal artery stenosis: outcome after percutaneous intervention. *J Vasc Interv Radiol* 15:1407–1413
33. Ridgway D, White SA, Nixon M et al (2006) Primary endoluminal stenting of transplant renal artery stenosis from cadaver and non-heart-beating donor kidneys. *Clin Transplant* 20:394–400
34. Polak WG, Jezior D, Garcarek J et al (2006) Incidence and outcome of transplant renal artery stenosis: single center experience. *Transplant Proc* 38:131–132

35. Valpreda S, Messina M, Rabbia C (2008) Stenting of transplant renal artery stenosis: outcome in a single center study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 49:565–570
36. Sharma S, Potdar A, Kulkarni A (2011) Percutaneous transluminal renal stenting for transplant renal artery stenosis. *Cathet Cardiovasc Int* 77:287–293
37. Douis H, Shabir S, Lipkin G, Riley P (2008) Drug-eluting stent insertion in the treatment of in-stent renal artery restenosis in three renal transplant recipients. *J Vasc Interv Radiol* 19:1757–1760
38. Abate MT, Kaur J, Suh H et al (2011) The use of drug-eluting stents in the management of transplant renal artery stenosis. *Am J Transplant* 11:2235–2241