

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di Ricerca in

*FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA RENALE*

Ciclo XXIV°

ANGIOPLASTICA PERCUTANEA  
TRANSLUMINALE NEL TRATTAMENTO  
DELLE STENOSI DELLE FISTOLE  
ARTEROVENEUSE PER EMODIALISI: REVIEW  
DELLA NOSTRA ESPERIENZA

Coordinatore:  
Chiar.mo Prof. Carlo Buzio

Tutor:  
Dott.ssa Sonia Pasquali

Dottoranda: Dott.ssa Silvia Mattei

## INDICE

	<b>Pagina</b>
<b>Introduzione</b>	1
- <i>La maturazione della FAV: emodinamica e modificazioni istopatologiche</i>	4
- <i>Fallimento nella maturazione della FAV (Early failure)</i>	6
- <i>Fallimento tardivo della FAV (Late failure)</i>	8
- <i>Monitoraggio della FAV</i>	11
- <i>Trattamento chirurgico e trattamento endovascolare</i>	14
<b>Scopo del lavoro</b>	16
<b>Materiali e metodi</b>	17
- <i>Analisi statistica</i>	18
- <i>Procedura di fistolografia ed angioplastica percutanea</i>	18
<b>Risultati</b>	20
<b>Discussione</b>	24
<b>Appendice: immagini rappresentative dei casi trattati</b>	30
<b>Bibliografia</b>	33

## INTRODUZIONE

Nei pazienti sottoposti ad emodialisi, l'accesso vascolare rimane tuttora il tallone d'Achille per le problematiche legate a tutte le fasi ad esso connesse, dall'allestimento, alla maturazione, all'utilizzo, alla pervietà nel breve e lungo termine.

L'accesso vascolare ideale per il paziente in trattamento emodialitico è quello che consente validi flussi e rimane pervio, con una bassa incidenza di complicanze, il più a lungo possibile, permettendo una dialisi adeguata [1].

La fistola arterovenosa (FAV) con vasi nativi è considerata l'accesso preferibile per l'elevato flusso ematico, la maggiore sopravvivenza (rispetto agli accessi protesici) ed il minor rischio infettivo (rispetto agli accessi protesici ed ai cateteri venosi centrali), e dovrebbe essere l'opzione di prima scelta per tutti i pazienti che necessitano dell'emodialisi [2].

Tuttavia i pazienti uremici presentano sempre più spesso importanti condizioni di comorbidità quali diabete e patologia vascolare periferica che influenzano in modo determinante la sopravvivenza dell'accesso vascolare per dialisi; a ciò si aggiunge poi il cambiamento demografico degli ultimi anni, con una popolazione uremica incidente sempre più anziana.

La creazione dell'accesso vascolare e soprattutto il mantenimento di una adeguata funzionalità dello stesso, oltre ad essere divenuto un problema di carattere multidisciplinare, produce un importante riverbero economico: infatti le ospedalizzazioni correlate a tali problematiche raggiungono per i pazienti emodializzati circa il 50%, pari al doppio di quanto succedeva all'inizio degli anni '90. Inoltre non è da trascurare il fatto che ancor oggi un accesso malfunzionante e problematico si traduce spesso in un'inadeguata dose dialitica, nello sviluppo di un quadro di sottodialisi e nel conseguente aumento di morbilità e mortalità della popolazione uremica [3; 4].

Il Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS), confrontando i dati della sopravvivenza del primo accesso vascolare in Europa ed in USA, ha dimostrato che l'investimento sulle fistole arterovenose native, come avviene nei paesi europei ed in Giappone, consente nel tempo un risparmio di gestione.

Infatti la probabilità di fallimento per una FAV protesica è, dopo un anno, quasi doppia rispetto ad una FAV nativa [5].

Anche i dati emersi dal Dialysis Outcome Quality Initiative suggeriscono una pervietà primaria delle fistole native notevolmente superiore rispetto agli accessi vascolari protesici [6].

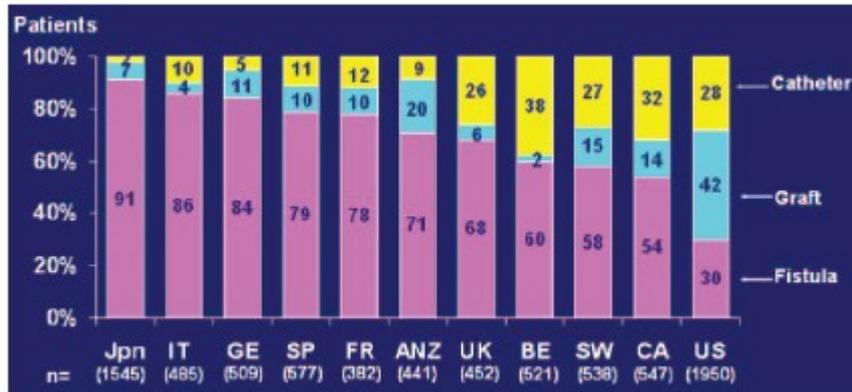


Fig. 1

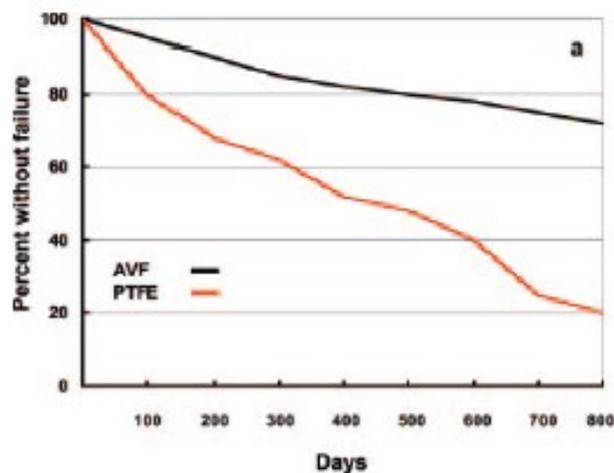


Fig. 2

Fig. 1: Prevalenza degli accessi vascolari nei diversi paesi (Europa, Giappone, Canada, Stati Uniti); dati del Dialysis Outcomes Practice Patterns Study (DOPPS).

Fig. 2: Confronto tra sopravvivenza di fistole arterovenose native (AVF) e protesiche (PTFE), dati da Dialysis Outcome Quality Initiative.

**Tratte da [7]:** Prabir Roy-Chaudhury, Vikas P. Sukhatme and Alfred K. Cheung: *Hemodialysis vascular dysfunction: a cellular and molecular viewpoint*. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1112-1127

Tuttavia, nei dati presentati non venivano incluse le fistole che non raggiungevano un grado di maturazione tale da poter essere utilizzate per il trattamento emodialitico. Il tasso di fallimento primario (primary nonfunction o rates of failure to mature) viene riportato intorno al 30-50%, soprattutto in quei centri dove viene attuata una politica di "aggressive fistula placement" [8]. Pertanto la pervietà primaria delle FAV native in alcune casistiche scende al 43% [9] ed al 56% [10].

Miller et al. [8] hanno inoltre evidenziato un maggior tasso di fallimento primario nelle FAV dell'avambraccio rispetto a quelle del braccio, soprattutto nelle donne, nei diabetici e negli ultra sessantacinquenni.

Gli accessi vascolari in Italia vengono confezionati nell'80-90% dei casi dai nefrologi, con il coinvolgimento del chirurgo vascolare solo per gli interventi più complessi [5; 11]. Le fistole arterovenose, tanto quelle realizzate con vasi nativi quanto quelle realizzate con interposizione protesica, presentano un'ottima sopravvivenza se paragonate agli accessi di pari natura confezionati negli USA. Il motivo di queste differenze risiede probabilmente nella diversa gestione degli accessi vascolari, affidata nella quasi totalità dei centri degli Stati Uniti al chirurgo vascolare ed al radiologo interventista, mentre una funzione di primo piano in Europa, e soprattutto in Italia, è svolta dal nefrologo. Tutto ciò porta ad avere nei centri italiani una prevalenza di FAV superiore all'80% (dati della Società Italiana di Nefrologia), e questo fa sì che il modello organizzativo italiano venga guardato con un certo interesse da oltre oceano [12].

Queste premesse pongono le FAV native in un posto di primo piano quale accesso vascolare per il trattamento dialitico; tuttavia, seppure in misura minore rispetto alle protesi, anch'esse vanno incontro a complicanze, le più comuni delle quali sono il fallimento nella maturazione e lo sviluppo di stenosi venose progressive.

## LA MATURAZIONE DELLA FAV: EMODINAMICA E MODIFICAZIONI ISTOPATOLOGICHE

Durante l'allestimento di una anastomosi artero-venosa, che in sostanza è una comunicazione tra un sistema ad alta ed uno a bassa pressione, si determina una drastica riduzione delle resistenze e di conseguenza si osserva un aumento del flusso (Qa) all'interno della FAV; secondo la legge di Poiseuille, il flusso è direttamente proporzionale alla quarta potenza del raggio e ciò significa che il diametro del vaso gioca, tra tutti i fattori, il ruolo più importante nel determinare il Qa: piccoli aumenti del diametro del vaso determineranno infatti enormi aumenti del Qa.

L'incremento maggiore del Qa si verifica nelle prime 24 ore dopo la costruzione della FAV; successivamente il flusso aumenta progressivamente e raggiunge l'equilibrio a 4 settimane circa; dopo questo periodo non subisce sostanziali modifiche [13;14].

La maturazione della FAV implica alcune modificazioni istopatologiche del sistema artero-venoso, che sono fortemente influenzate dagli aspetti emodinamici. Le caratteristiche del rimodellamento vascolare dipendono infatti da stimoli applicati alla parete dei vasi, come ad esempio lo shear stress. Le forze di taglio generate dall'aumento del flusso ematico (shear stress  $\tau = Q\eta/\pi r^3$ ) sono direttamente proporzionali alla quantità di flusso ed alla viscosità, ma inversamente proporzionali alla terza potenza del raggio [15].

Tali forze si scaricano sulle cellule endoteliali piegandole nella direzione del flusso, come fa il vento sulle spighe di un campo di grano. L'endotelio si comporta come un trasduttore che trasforma gli stimoli meccanici in segnali biochimici, producendo una serie di sostanze vasoattive, tra cui l'ossido nitrico, potente attivatore delle metalloproteinasi, responsabili a loro volta della degradazione e riorganizzazione della matrice extracellulare. La frammentazione della lamina elastica interna indotta dalle metalloproteinasi determina una vasodilatazione che tenderà a neutralizzare lo shear stress. Ma nel contempo la vasodilatazione produrrà ancora un aumento del Qa che a sua volta stimolerà l'endotelio e così via, finché il sistema non raggiunge un equilibrio [16].

La dilatazione flusso-mediata determina modificazioni strutturali dell'intero sistema e coinvolge sia il versante arterioso che quello venoso. L'integrità dell'endotelio è un prerequisito essenziale per l'adattamento del vaso agli stimoli emodinamici. Nella vena l'ipertrofia delle cellule muscolari lisce e la migrazione di fibroblasti dall'avventizia, che acquisiscono il fenotipo dei miofibroblasti, contribuiscono al volume neointimale e modificano nel lungo periodo le proprietà biomeccaniche, determinando così un'ipertrofia eccentrica con aumento della massa vascolare e del diametro. Dopo 3 mesi circa lo shear stress torna a valori considerati normali per il sistema venoso [17].

E' interessante notare che, laddove la rigidità del vaso non consente di neutralizzare le forze di taglio, si realizzano le condizioni per una ipertrofia concentrica: un'eccessiva iperplasia neointimale con progressiva riduzione del diametro, stenosi ed occlusione del vaso.

Dopo l'allestimento, la FAV deve essere sottoposta ad attento monitoraggio, che si traduce in una valutazione clinica e si basa su alcuni parametri essenziali per il buon funzionamento e sviluppo dell'accesso vascolare. La presenza del fremito alla palpazione (thrill) è un indicatore di flusso; la pulsazione è un indicatore di resistenza; altri parametri sono l'estensione, il calibro e la profondità della vena efferente o la presenza di vene accessorie [18].

Nella comune pratica clinica, integrando questi dati, viene espresso da parte del nefrologo un giudizio sulla maturazione della FAV; in sintesi, il termine "matura" attribuito ad una FAV significa semplicemente la sua adeguatezza per la venipuntura e "maturazione" il tempo necessario perchè tale condizione sia raggiunta.

Il tempo ottimale che occorre attendere prima di pungere una FAV non è ben chiaro. Com'è noto, le K/DOQI Guidelines fanno riferimento al diametro minimo della vena (6 mm) e fissano a 4 mesi il periodo massimo di attesa [19].

I dati dello studio DOPPS [20] indicano che l'incannulamento precoce, prima di quattro settimane, non risulta associato ad aumentato rischio di failure, anzi riduce l'utilizzo di cateteri venosi centrali e non compromette la sopravvivenza a lungo termine; tuttavia, da altri dati dello stesso studio risulta che il rischio di

failure per FAV incannulate prima dei 14 giorni è doppio rispetto a quelle incannulate dopo i 14 giorni.

Dati di uno studio italiano multicentrico [21] condotto su oltre 500 FAV incidenti indicano però che la probabilità di failure si riduce mediamente del 5% ogni 2 settimane di incremento del tempo di maturazione, con un break-point a 30 giorni per la pervietà primaria (cioè non assistita da procedure di "salvataggio" endovascolari o chirurgiche), ribadendo il concetto espresso dalle K/DOQI per cui è opportuno lasciar maturare le FAV per almeno un mese.

### FALLIMENTO NELLA MATURAZIONE DELLA FAV (EARLY FAILURE)

Il problema più importante delle fistole di recente creazione è l'incapacità di sviluppare un flusso sufficiente a supportare la dialisi o di dilatarsi in modo da consentire un'agevole incannulazione.

Per early failure si intende la condizione di mancato sviluppo di una FAV (che pertanto non è mai stata incannulata) o il fallimento entro 3 mesi dal suo utilizzo. La causa sottostante è l'inadeguata pressione endoluminale che impedisce l'arterializzazione della vena di scarico, dovuta alla scarsa portata arteriosa o alla deviazione del flusso in vene collaterali.

La lesione caratteristica di una FAV che non ha raggiunto la maturazione è la stenosi iuxta-anastomotica; tuttavia l'esatto meccanismo fisiopatologico che determina la stenosi non è del tutto chiaro, entrando in causa molteplici fattori, tra i quali i processi di venocostrizione ed iperplasia neointimale.

Il segmento di vena mobilizzato per allestire l'anastomosi è soggetto a stenosi per diversi fattori: problemi tecnici legati alla procedura chirurgica (kinking, rotazione assiale, lesione dell'avventizia), processi di devascularizzazione della vena stessa, incremento della turbolenza del flusso, shear stress [22;23].

Altri possibili fattori causali coinvolti nel meccanismo di early failure includono arteria di piccolo calibro (diametro interno < 1.5 - 2 mm), malattia aterosclerotica del distretto arterioso, stenosi arteriosa, vena di piccolo calibro (< 2- 2.5 mm), eccessiva manipolazione chirurgica del tratto venoso, precedenti venipunture/fleboclisi che possano aver sclerotizzato la parete vasale (fibrosi della vena), sviluppo di vene accessorie che dissipano il flusso rispetto al vaso

principale, stress emodinamici, predisposizione genetica alla vasocostrizione e all'iperplasia neointimale dopo lesione delle cellule endoteliali e muscolari lisce [8].

Beathard et al. [24] hanno riportato un'incidenza di stenosi venosa pari al 78% quale causa di early FAV failure, di cui il 43% situata in sede iuxta-anastomotica.

Altri studi hanno evidenziato come il fallimento precoce fosse più comune negli accessi vascolari allestiti all'avambraccio rispetto al braccio, e nelle FAV brachio-cefaliche rispetto a quelle brachio-basiliche [25; 26; 27].

La patogenesi del fallimento precoce di una FAV appare dunque complesso e multifattoriale, e si presenta sempre più come un problema emergente, verosimilmente dovuto all'invecchiamento della popolazione dialitica e ad un aumento delle comorbidità presentate dai pazienti uremici sempre più anziani.

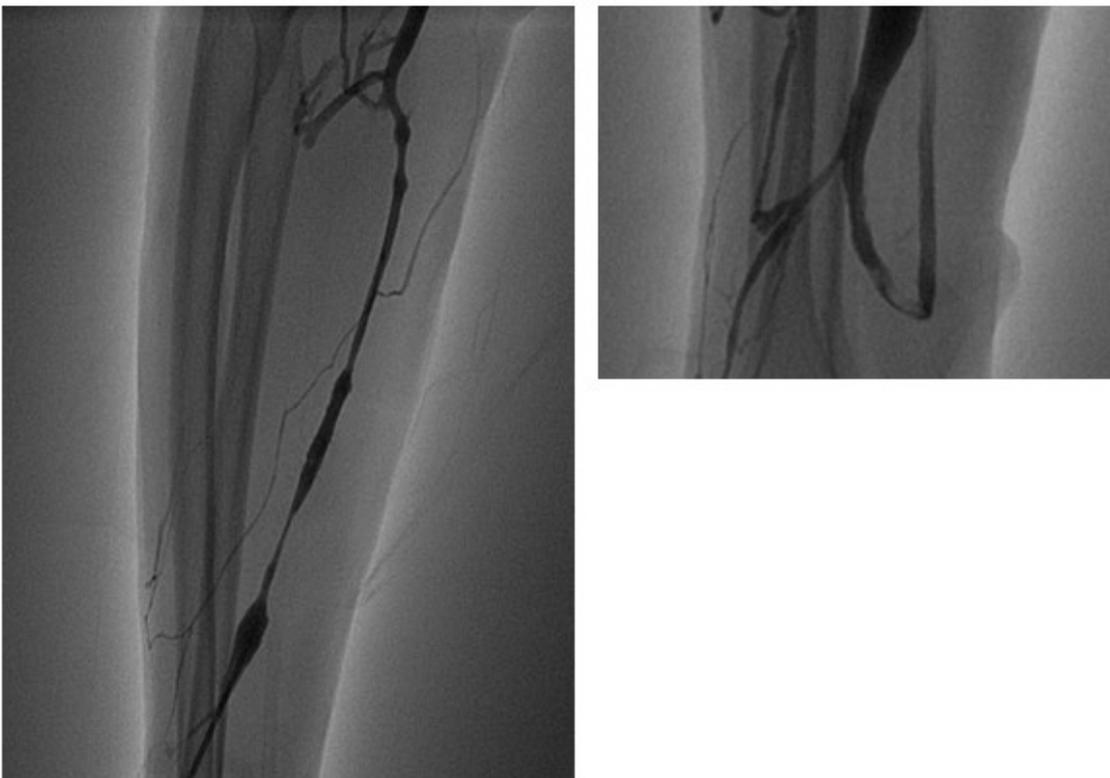


Fig. 3 e 4: Immagini angiografiche di una FAV distale radio-cefalica L-T che ha presentato early failure. Nell'immagine a sx, con accesso in co-corrente rispetto al flusso, si evidenzia la vena filiforme iposviluppata; a dx il particolare dell'anastomosi arterovenosa stenotica, ottenuta con accesso in contro-corrente.

### FALLIMENTO TARDIVO DELLA FAV (LATE FAILURE)

Per late failure si intende il fallimento di una fistola che avviene dopo 3 mesi dall'utilizzo. La pervietà (patency) cumulativa delle FAV è di circa il 60-70% dopo un anno e del 50-60% a due anni; la causa prevalente di perdita dell'accesso è la trombosi [28], nell'80% dei casi preceduta da una stenosi.

Si definisce stenosi una riduzione del lume vascolare superiore al 50%, associata ad alterazioni funzionali ed emodinamiche che determinano una diminuzione del flusso; tutte le lesioni stenotiche - venose, arteriose, anastomotiche - si accompagnano infatti ad una riduzione progressiva del flusso fino all'evento finale che determina la failure della FAV: la trombosi.

Secondo Turmel-Rodrigues et al [29], le stenosi tardive si sviluppano prevalentemente nella regione perianastomotica nelle FAV all'avambraccio, mentre si localizzano più frequentemente nel tratto di vena prossimale nelle FAV del braccio.

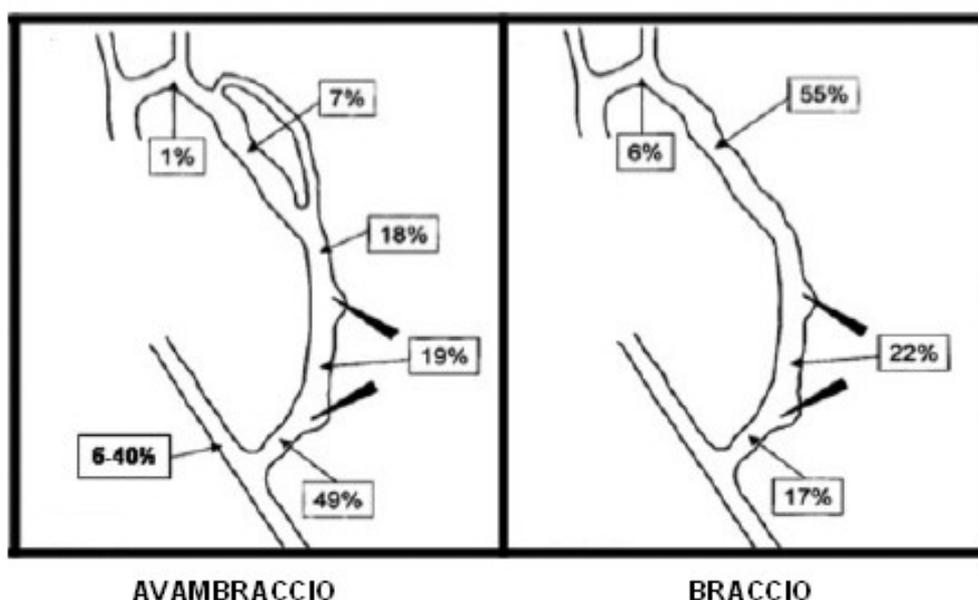


Fig 5 Localizzazione delle lesioni stenotiche nelle FAV dell'avambraccio e del braccio

**Tratto da [7]:** Prabir Roy-Chaudhury, Vikas P. Sukhatme and Alfred K. Cheung: *Hemodialysis vascular dysfunction: a cellular and molecular viewpoint*. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1112-1127

Secondo Clark et al [30], la sede prevalente della stenosi è il tratto iniziale della vena (39%), meno frequentemente l'arteria (8%), l'anastomosi arterovenosa (8%), il tratto intermedio (29%), il tratto distale (3%) e il sistema venoso centrale (13%). Le stenosi sul tratto iniziale della vena sono probabilmente causate dal trauma in corso di intervento chirurgico e/o dall'estrema turbolenza del flusso ematico in quella sede; brevi stenosi situate entro il segmento centrale del vaso possono essere la conseguenza di incannulazioni precedenti la creazione della fistola; stenosi multiple o più estese possono riflettere reazioni fibrotiche della parete del vaso alle incannulazioni ripetute in corso di dialisi.

La lesione che condiziona la stenosi è l'iperplasia neointimale, la cui patogenesi è ben nota e comprende una cascata di eventi, classificabili in precoci e tardivi.

Eventi precoci (a monte): stress emodinamico a livello anastomotico, risultato di combinazione tra basso shear stress, turbolenza di flusso e non corrispondenza tra arteria non compliant e vena compliant; insulto chirurgico nel momento della creazione della FAV (stiramento e manipolazione della vena); danneggiamento provocato dalle ripetute venipunture (spesso concentrate in aree ristrette); presenza dello stato uremico in grado di condizionare ed esacerbare la disfunzione endoteliale, che predispone all'iperplasia neointimale persino prima della creazione dell'accesso vascolare [31; 32; 33].

Eventi tardivi (a valle): sono la risposta al danneggiamento/insulto delle cellule endoteliali e muscolari lisce secondario agli "eventi precoci"; tale insulto si traduce in una migrazione delle cellule muscolari lisce e dei miofibroblasti dalla tonaca media all'intima, dove questi proliferano creando lesioni di iperplasia neointimale. Tale processo è orchestrato da un gran numero di mediatori quali: regolatori del ciclo cellulare (p27 e p16, retinoblastoma protein), citochine (PDGF, BFGF, TNF  $\alpha$ ), chemochine, molecole vasoattive (ossido nitrico, endotelina) e molecole di adesione [7].

Fattori che predispongono il distretto venoso, rispetto a quello arterioso, allo sviluppo di iperplasia neointimale determinata dai processi sopra descritti sono i seguenti: a) dal punto di vista anatomico, le vene presentano una lamina elastica interna meno ben definita, il che predispone alla migrazione delle cellule muscolari lisce e dei miofibroblasti dalla media all'intima; b) dal punto di

vista molecolare, le vene tendono a produrre meno ossido nitrico e prostaciline, il che predispone al danno endoteliale. Clinicamente ciò si traduce nel fatto che gli accessi vascolari sviluppano stenosi e trombosi molto più frequentemente rispetto ai bypass protesici arteriosi ed a quelli cardiocirurgici con safena [7].

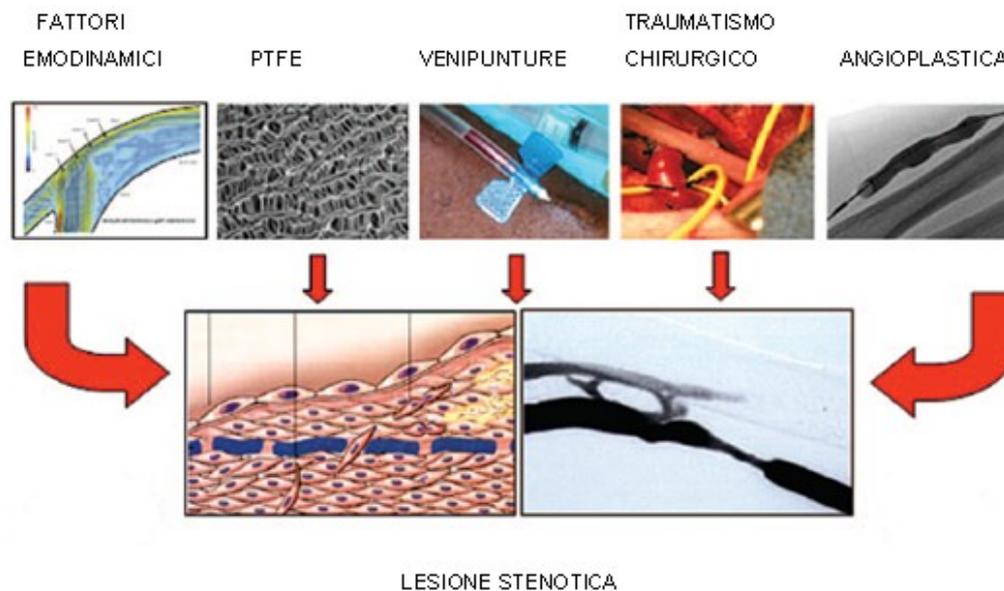


Fig. 6 Dalla patogenesi alla patologia

**Tratto da [7]:** Prabir Roy-Chaudhury, Vikas P. Sukhatme and Alfred K. Cheung: *Hemodialysis vascular dysfunction: a cellular and molecular viewpoint*. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1112-1127

Si deve comunque considerare che ciò che determina la stenosi ed il conseguente malfunzionamento della FAV è la riduzione dell'area della sezione trasversa del lume venoso, che dipende non solo dall'entità dell'iperplasia neointimale, ma anche dal pattern di rimodellamento vascolare (vasocostrizione o vasodilatazione).

I fattori responsabili dello sfavorevole rimodellamento vascolare non sono noti, anche se sembrano giocare un ruolo importante processi di neoangiogenesi e fibrosi dell'avventizia.

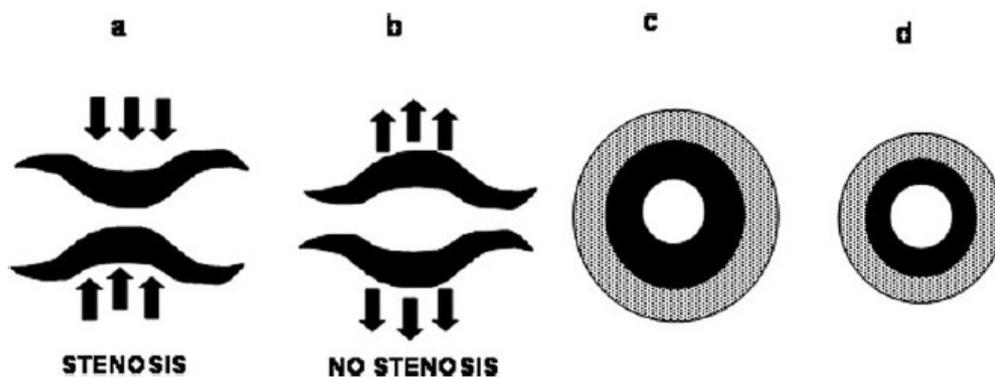


Fig 7 Rimodellamento dell'avventizia: in b il favorevole rimodellamento vascolare, a parità di iperplasia neointimale rispetto ad a, previene lo sviluppo della stenosi del lume vascolare; in c, a parità di lume vascolare rispetto a d, vi è una maggiore iperplasia neointimale [7].

Il processo che porta dalla riduzione di calibro del vaso alla stenosi ed alla trombosi si presta a numerose opportunità di monitoraggio e sorveglianza del deterioramento funzionale della FAV.

#### MONITORAGGIO DELLA FAV

Il corretto monitoraggio della FAV inizia con l'affidamento precoce al nefrologo (early referral): solo così è possibile pianificare per tempo il tipo di FAV da allestire ed il timing dell'intervento, in modo da consentire un adeguato periodo di maturazione, per evitare l'utilizzo del CVC quale primo accesso dialitico. E' noto infatti che la mortalità è da 2 a 3 volte superiore nei pazienti che iniziano la dialisi con un CVC, rispetto a coloro che utilizzano una FAV [34].

La sorveglianza della FAV si basa sul concetto che la stenosi è una lesione in progressiva evoluzione che si sviluppa lentamente nel corso del tempo, provocando un periodo variabile di malfunzionamento prima di portare all'arresto totale del flusso; pertanto la diagnosi precoce permette di salvare l'accesso correggendo in elezione le cause del malfunzionamento, grazie all'utilizzo della chirurgia e/o della radiologia interventistica [35].

La sorveglianza prevede una periodica valutazione clinico-strumentale della FAV.

## Monitoraggio clinico

Nonostante i progressi tecnici offrano numerose opzioni per la misurazione del Qa della FAV, l'anamnesi e l'esame clinico restano momenti fondamentali ed imprescindibili in un programma di sorveglianza dell'accesso vascolare, per la loro semplicità e per il numero di informazioni che possono fornire.

L'anamnesi di una FAV con stenosi racconta di una venipuntura difficoltosa, con facilità di sanguinamento nella fase post-dialitica ed impossibilità a mantenere elevati flussi di sangue durante tutta la seduta; non di rado inoltre si riscontrano inadeguati indici di depurazione, come conseguenza dello sviluppo del ricircolo.

L'esame obiettivo della FAV ha lo scopo di mettere in evidenza eventuali complicanze, siano esse precoci (edema distale, ematoma, infezione, insufficiente sviluppo) o tardive (iperafflusso distale, sindrome da furto, sindrome da alta portata, infezione, stenosi, trombosi). I momenti fondamentali dell'esame obiettivo prevedono ispezione, palpazione ed auscultazione, da eseguirsi rigorosamente al di fuori della seduta dialitica in quanto la presenza di aghi e cerotti e la parziale immobilizzazione dell'arto impediscono una corretta esplorazione dei vasi in corso di dialisi. Spesso è già possibile cogliere lo sviluppo di una stenosi con il solo esame obiettivo. All'auscultazione una FAV normale emette in sistole un soffio forte, che continua in diastole, anche se meno intenso. Alla palpazione il fremito (thrill) è continuo ed il polso è morbido, facilmente comprimibile. Al contrario l'auscultazione della fistola stenotica rivela un rumore aspro e sibilante in sistole e pressochè assente in diastole. La palpazione rivela un fremito ridotto e un vaso sotto tensione, con un battito di consistenza "dura". Non appena il dito procede a valle della stenosi, il polso si riduce drasticamente o addirittura scompare.

	FAV normale	FAV stenotica
Ispezione	Regolarità dell'asse venoso	Restringimento lungo l'asse venoso
Palpazione	- Fremito solo a livello anastomotico - Polso morbido, facilmente comprimibile	- Fremito in sede di stenosi - Polso poco comprimibile, "duro" a monte della stenosi
Auscultazione	Soffio forte, continuo, sisto-diastolico	Soffio aspro, sibilante, discontinuo, solo sistolico

Tabella 1 Caratteristiche cliniche di una FAV normale e di una stenotica

**Tratta da [36]:** Bonforte G, Pagliani D, Genovesi S: *Sorveglianza della fistola arterovenosa: nuove risposte a un vecchio problema.* G Ital Nefrol 2011; 28 (1): 48-56.

## Monitoraggio strumentale

*Test del ricircolo:* meno utilizzato il "metodo dei tre campioni (prelievo arterioso, venoso e sistemico)" in quanto il valore ottenuto risulta dalla sommatoria di tre fattori, cioè il ricircolo cardiopolmonare, il disequilibrio ed il ricircolo vero e proprio dell'accesso; più utilizzato quello che si basa sulla determinazione dell'urea con campionamento dai 2 aghi ed il test che usa l'infusione di soluzione ipertonica di glucosio [37]. Il ricircolo è uguale a 0 nell'accesso ben funzionante, mentre valori ripetutamente elevati (>10%) suggeriscono uno studio approfondito mediante indagine angiografica.

*Misurazione della pressione venosa dinamica (a pompa sangue in azione) e statica (misurata con  $Q_b = 0$ ):* hanno il vantaggio di non richiedere apparecchiature costose o un eccessivo impegno da parte del personale; tuttavia, mentre entrambi i metodi si sono dimostrati efficaci nelle protesi, risultati meno favorevoli si sono osservati per le fistole arterovenose native, dove la frequenza di vasi collaterali spesso non consente aumenti di pressione all'interno dell'accesso proporzionali all'entità della stenosi [38].

*Misurazione della portata dell'accesso:* è attualmente il metodo più indicato per evidenziare la presenza di stenosi e predire la comparsa di trombosi [19]. La preferenza si basa sul principio che un basso  $Q_a$  è la più importante causa immediata di trombosi, per cui l'identificazione precoce della riduzione del  $Q_a$  potrebbe evitare la perdita dell'accesso. E' comunque da tener presente che gran parte dell'esperienza di questa metodica è stata acquisita con le protesi in PTFE [39; 40; 41], e che i criteri per valutare la funzionalità dell'accesso sono meno ben definiti nelle fistole native, oggetto di studio in un numero limitato di lavori [39; 42; 43]. I metodi più utilizzati per la misurazione del flusso ematico dell'accesso sono le tecniche di diluizione dell'indicatore (diluizione a ultrasuoni, otticodiluizione dell'ematokrito, variazione della conducibilità, termodiluizione) e quelle ecografiche.

### Situazione italiana relativa al monitoraggio delle FAV

I dati della letteratura relativi al tipo ed al ruolo della sorveglianza nelle FAV native appaiono tuttora controversi, per cui non è possibile trarre conclusioni definitive; tuttavia abbiamo visto come sembra raccomandabile l'esecuzione di misurazioni seriate e periodiche della portata della FAV.

In realtà ciò non risulta applicabile in tutte le realtà cliniche per carenze legate alla disponibilità di mezzi tecnici e personale medico; infatti da una survey condotta in 32 centri del nord Italia, si evince che la maggior parte dei centri (86%) ricorre alla regolare e periodica valutazione clinica, mentre solo l'11% effettua una misurazione del Qa [44].

Nel nostro centro opera un sistema di sorveglianza integrato che, capitalizzando con attenzione le informazioni fornite dalla valutazione clinica, dal test del ricircolo e dalla misurazione dell'efficienza dialitica, permette di selezionare il paziente da avviare allo studio eco-Doppler ed eventualmente allo studio angiografico.

### TRATTAMENTO CHIRURGICO E TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE

Tradizionalmente i malfunzionamenti e le trombosi delle fistole native e protesiche sono stati trattati con trombectomia ed eventuale revisione chirurgica dell'anastomosi, entrambe effettuate in assenza di una diretta visualizzazione della causa del malfunzionamento e dell'anatomia venosa. Anche se la morbilità connessa a queste soluzioni risulta abbastanza contenuta, comunque il risultato è la progressiva diminuzione del già limitato patrimonio vascolare del paziente [45; 46].

Le tecniche percutanee, in particolare l'angioplastica percutanea transluminale, consentono il trattamento di stenosi e trombosi della FAV, in alternativa alla chirurgia. Negli ultimi dieci-quindici anni i radiologi interventisti sono stati progressivamente coinvolti nella valutazione angiografica e nel trattamento di accessi vascolari malfunzionanti od occlusi, in un quadro sempre più multidisciplinare [47].

L'approccio radiologico presenta molti vantaggi: visualizza tutto il circuito di cui si compone la fistola (dall'arteria alla vena cava superiore), svelando quindi

problematiche anastomotiche, del decorso del vaso e del distretto venoso centrale; consente un immediato ripristino della funzione della FAV per la dialisi (a differenza dell'opzione chirurgica che spesso richiede un temporaneo posizionamento di un CVC per edema dell'arto e difficoltà nell'incannulazione dell'accesso); preserva il patrimonio venoso del paziente.

La percentuale di successo tecnico della procedura di angioplastica percutanea, intesa come possibilità di risoluzione della stenosi, risulta molto elevata: 82% nella casistica di Haage, 92% in quella di Kanterman, 93% in quella di Turmel, 94% in quella di Beataud e Clark, con l'unico svantaggio di presentare un discreto tasso di recidiva (20-40%) [29; 48; 49].

## **SCOPO DEL LAVORO**

Lo studio analizza la casistica degli ultimi 5 anni relativa alle procedure di fistolografia con angioplastica cui sono state sottoposte le FAV native che hanno presentato early failure o malfunzionamento/trombosi.

Obiettivi dello studio sono:

- 1) analizzare i problemi sottostanti al fallimento delle FAV in termini di sedi e dimensioni delle stenosi;
- 2) valutare la sicurezza e l'efficacia dell'opzione radiologica interventistica (angioplastica percutanea), sia nel breve che nel lungo termine, nella correzione delle disfunzioni degli accessi vascolari nativi;
- 3) confrontare i nostri dati con quelli della letteratura.

## MATERIALI E METODI

Nel nostro studio abbiamo analizzato retrospettivamente le procedure di fistolografia con angioplastica eseguite presso il reparto di Emodinamica del nostro Ospedale (Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia) tra il gennaio 2008 e il dicembre 2012, eseguite in pazienti emodializzati o affetti da insufficienza renale cronica avanzata in terapia conservativa, portatori di FAV native. Le procedure sono state sempre condotte in collaborazione tra cardiologo emodinamista e nefrologo.

Le indicazioni cliniche che hanno motivato l'esecuzione della procedura hanno incluso:

- a) segni clinici di malfunzionamento: pressione arteriosa eccessivamente negativa durante il trattamento, incremento della pressione venosa dinamica, difficoltà nella venipuntura, difficoltà nell'emostasi, test del ricircolo positivo, ridotta efficienza dialitica, esame obiettivo indicativo di stenosi;
- b) early failure;
- c) trombosi;
- d) edema dell'arto, sviluppo di circoli superficiali alla spalla (sospetto di stenotrombosi centrale).

Nel caso di segni clinici di malfunzionamento, la conferma strumentale che la disfunzione avesse origine dalla presenza di una stenosi è stata ottenuta mediante eco-color-doppler.

La casistica è stata suddivisa, in base al tipo di accesso vascolare, in: FAV distali radio-cefaliche con anastomosi latero-terminale (L-T), FAV distali radio-cefaliche con anastomosi termino-terminale (T-T), FAV prossimali brachio-cefaliche (B-C), brachio-basiliche (B-B), loop di ulnare (L-U), brachio-basiliche con interposizione di safena (B-B-S).

Le lesioni stenotiche sono state classificate in base alla sede in: lesioni a livello dell'anastomosi, lesioni iuxta-anastomotiche (lungo il decorso della vena entro 5-6 cm dall'anastomosi), lesioni nell'outflow venoso (oltre i 6 cm dall'anastomosi), lesioni del distretto venoso centrale (vene succlavia, anonima, cava).

Inoltre, in base alla dimensione, le stenosi sono state suddivise in: lesioni  $\leq 1$  cm, lesioni  $>$  di 1 cm e  $\leq 2$  cm, lesioni  $> 2$  cm.

Il successo procedurale è stato valutato in termini complessivi, cioè sia anatomici che clinici: per successo anatomico si è intesa la risoluzione della stenosi (persistenza di eventuale stenosi residua non superiore al 30%), per successo clinico l'utilizzo della FAV per almeno un trattamento dialitico con flussi soddisfacenti (300 ml/min), senza ricircolo e con facile incannulamento.

Il follow-up si è basato sulla periodica sorveglianza clinica da parte del nefrologo.

In caso di ripresentazione di segni clinici di malfunzionamento della FAV, il paziente è stato nuovamente sottoposto alla procedura.

Per pervietà (sopravvivenza) primaria si è inteso il periodo di tempo intercorso tra la prima procedura di angioplastica e la perdita dell'accesso (per trombosi) o tra la prima e la seconda procedura di angioplastica; per pervietà secondaria (o assistita), la sopravvivenza della FAV dalla prima procedura alla perdita definitiva dell'accesso (indipendentemente dalla necessità nell'intervallo di tempo di ulteriori revisioni endovascolari).

### ANALISI STATISTICA

I dati sono stati riportati come mediana (range) o come media  $\pm$  SD, sulla base della normalità della distribuzione.

L'analisi della "sopravvivenza" delle FAV (espressa come pervietà primaria o secondaria) è stata condotta con il metodo Kaplan-Meier. Nell'analisi della sopravvivenza, i pazienti che sono deceduti con FAV funzionante sono stati considerati come censored.

### PROCEDURA DI FISTOLOGRAFIA ED ANGIOPLASTICA PERCUTANEA

La procedura viene eseguita in sala di Emodinamica, in regime di ricovero in Day Hospital.

Previo consenso informato, il paziente viene disposto in posizione supina, con l'arto superiore teso scostato dal corpo e mano in supinazione; uno sfigmomanometro viene applicato al braccio della FAV; la procedura avviene in

sedazione con midazolam o diazepam ev.; dopo aver proceduto a disinfezione della cute con betadine, ad allestitimento del campo sterile e ad infiltrazione di anestetico locale, la vena viene incannulata per via retrograda il più distalmente possibile all'anastomosi con introduttore 6 Fr.; a sfigmomanometro insufflato ad una pressione superiore a quella sistolica (per interrompere il flusso arterioso) si procede ad iniezione di mezzo di contrasto per l'acquisizione di immagini relative a tutto il circuito della FAV (distretto arterioso, anastomosi, outflow venoso). Individuata la sede/le sedi, le dimensioni e le caratteristiche della stenosi, dopo somministrazione di 3000 U di eparina e.v., si oltrepassa il tratto stenotico con filo guida idrofilico (0.014" o 0.035") che viene fatto risalire sino in arteria; si procede poi al trattamento con cateteri a palloncino complianti/non complianti di appropriata lunghezza e diametro crescente (3,4,5 o 6 mm) o con cateteri con microlame (Cutting Balloon) in caso di stenosi particolarmente resistenti. Il catetere a palloncino viene posto a cavaliere della stenosi, dilatato fino a perdere la caratteristica incisura determinata esternamente dalla stenosi stessa e mantenuto insufflato per circa 30-60 secondi ; la procedura viene ripetuta più volte se necessario.

Al termine della procedura di angioplastica percutanea viene effettuato il controllo flebografico per valutare il grado di stenosi residua, le modalità di scarico del circuito, l'eventuale comparsa di circoli collaterali non presenti in precedenza, il successo tecnico della procedura.

L'approccio arterioso (radiale o brachiale) viene considerato di seconda scelta e utilizzato solo in caso di insuccesso dell'accesso venoso; tale evenienza si verifica solitamente nei casi di FAV trombizzate, in cui spesso risulta difficile oltrepassare l'anastomosi o incannulare la vena collabita o trombizzata.

## RISULTATI

73 pazienti (24 F e 49 M) sono stati sottoposti ad un totale di 101 procedure di angioplastica percutanea (di cui 73 primi interventi e 28 reinterventi per recidiva).

La popolazione in oggetto presenta un'età mediana di 67 anni (range: 27-89 anni) ed un'età dialitica mediana di 20 mesi (range: 0 mesi per i pazienti in terapia conservativa - 22 anni), una prevalenza di diabete del 29% (21 pz), di ipertensione del 31% (23 pz) e di nefropatia policistica del 17% (13 pz).

Sono state trattate 63 FAV distali radio-cefaliche di cui 25 L-T e 38 T-T, e 10 FAV prossimali di cui 4 B-B, 4 B-C, 1 L-U e 1 B-B-S.

L'età mediana delle FAV (intervallo di tempo tra allestimento chirurgico e prima procedura endovascolare) è risultata di 12 mesi (range 1 mese-13 anni).

L'indicazione alla procedura è stata motivata da segni clinici di malfunzionamento in 41 pz (56%), da early failure in 5 pz (7%), da trombosi in 22 pz (30%) e da edema dell'arto in 5 pz (7%).

Relativamente alle FAV che hanno presentato early failure, la stenosi è stata individuata in sede iuxta-anastomotica nel 60% dei casi e nell'outflow venoso nel 40%.

Nelle 25 FAV distali L-T, la localizzazione della stenosi è risultata così suddivisa: 20% (5 pz) a livello dell'anastomosi arterovenosa, 44% (11 pz) a livello iuxta-anastomotico, 20% (5 pz) nell'outflow venoso, 4% (1 pz) nel distretto venoso centrale, 12% (3 pz) in più sedi contemporaneamente.

Nelle 38 FAV distali T-T si è osservata la seguente prevalenza di localizzazione della stenosi: 21% (8 pz) a livello dell'anastomosi arterovenosa, 47% (18 pz) a livello iuxta-anastomotico, 16% (6 pz) nell'outflow venoso, 5% (2 pz) nel distretto venoso centrale, 11% (4 pz) in più sedi contemporaneamente,

Nelle FAV prossimali la stenosi è risultata localizzata in sede iuxtaanastomotica nel 10% dei casi (1 pz), nell'outflow venoso nel 70% (7 pz), a livello anastomotico e iuxtaanastomotico nel 20% (2 pz).

Analizzando le dimensioni delle stenosi, abbiamo riscontrato nel 24% dei casi lesioni di lunghezza  $\leq 1$  cm, nel 44% lesioni  $>$  di 1 cm e  $\leq 2$  cm, nel 32% lesioni  $> 2$  cm.

Importante dato anamnestico emerso è che tutti i pazienti che presentavano stenosi venose centrali avevano portato in precedenza cateteri venosi centrali.

Il successo procedurale è stato dell'88% (89 procedure/101); le restanti 12 procedure sono fallite per impossibilità a superare la zona trombizzata e quindi a rivascolarizzare la FAV, o per trombosi precoce post-procedurale (nelle 24-48 ore successive).

Suddividendo le procedure in base al tipo di FAV trattata, si è ottenuto un successo procedurale del 92% per le FAV distali L-T, del 90% per quelle prossimali e dell'84% per quelle distali T-T.

L'analisi della sopravvivenza delle FAV, sia primaria che assistita, è stata condotta solo sui pazienti che avevano ottenuto il successo procedurale.

La sopravvivenza delle FAV, espressa come "pervietà primaria", è rappresentata in figura 8 A.

Per quanto riguarda la pervietà primaria, la sopravvivenza media stimata dal metodo Kaplan Meier è 34.3 mesi (95% CI 26.4-42.1). La proporzione cumulativa di sopravvivenza primaria della FAV a 12 mesi è di  $0.59 \pm 0.07$ , a 24 mesi è di  $0.51 \pm 0.08$ .

La sopravvivenza delle FAV espressa come "pervietà assistita" è riportata in figura 8 B.

Per quel che concerne la pervietà assistita, la sopravvivenza media stimata dal metodo Kaplan Meier è 45.1 mesi (95% CI 37.9-52.4). La proporzione cumulativa di sopravvivenza assistita della FAV a 12 mesi è di  $0.84 \pm 0.05$ , a 24 mesi è di  $0.75 \pm 0.07$ .

17 pz (27%) sono stati sottoposti a più procedure (l'11% dei quali a più di due manovre) a causa di recidiva di stenosi/trombosi; 13 pazienti sono deceduti con fistola funzionante.

Complicanze intra-procedurali si sono osservate in 9 pazienti (9%) ed hanno compreso: 1 caso di embolizzazione di frammento trombotico all'arteria interdigitale del secondo dito della mano con conseguente ischemia critica,

risolto con infusione intra-arteriosa di urochinasi all'interno della stessa procedura e restituito ad integrum; 6 casi di microfissurazione del tratto venoso sottoposto ad angioplastica, con conseguente formazione di piccolo stravaso perivenoso, trattati mediante gonfiaggio prolungato del palloncino con esito favorevole; 2 casi di ematoma in sede di introduttore, risolti con tamponamento manuale prolungato con esito favorevole.

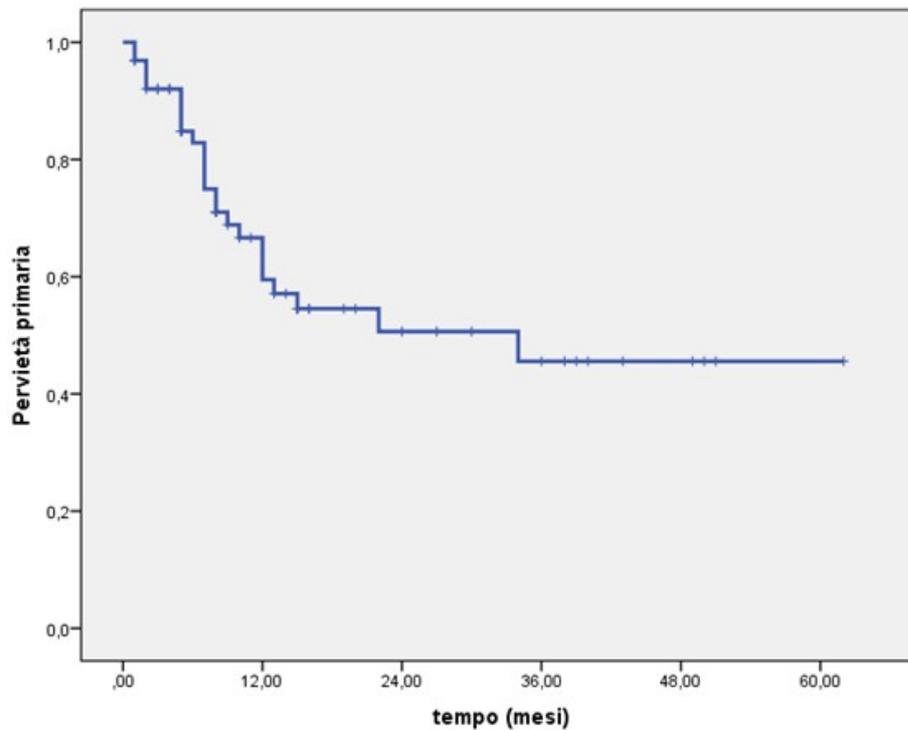
SESSO	24 F; 49 M
ETA' (mediana e range)	67 anni (27-89)
ETA' DIALITICA (mediana e range)	20 mesi (0 mesi-22 anni)
DIABETE	21 (29%)
IPERTENSIONE	23 (31%)
NEFROPATIA POLICISTICA	13 (17%)
ETA' DELLA FAV (mediana e range)	12 mesi (1 mese-13 anni)
TIPO DI ACCESSO VASCOLARE	
<i>FAV DISTALI L-T</i>	25 (34%)
<i>FAV DISTALI T-T</i>	38 (52%)
<i>FAV PROSSIMALI</i>	10 (14%)
INDICAZIONE ALLA PROCEDURA	
<i>SEGNI CLINICI DI MALFUNZIONAMENTO</i>	41 (56%)
<i>EARLY FAILURE</i>	5 (7%)
<i>TROMBOSI</i>	22 (30%)
<i>EDEMA DELL'ARTO</i>	5 (7%)

Tab. 2 Caratteristiche riassuntive dei pazienti e degli accessi vascolari trattati

(L-T): latero-terminali

(T-T): termino-terminali

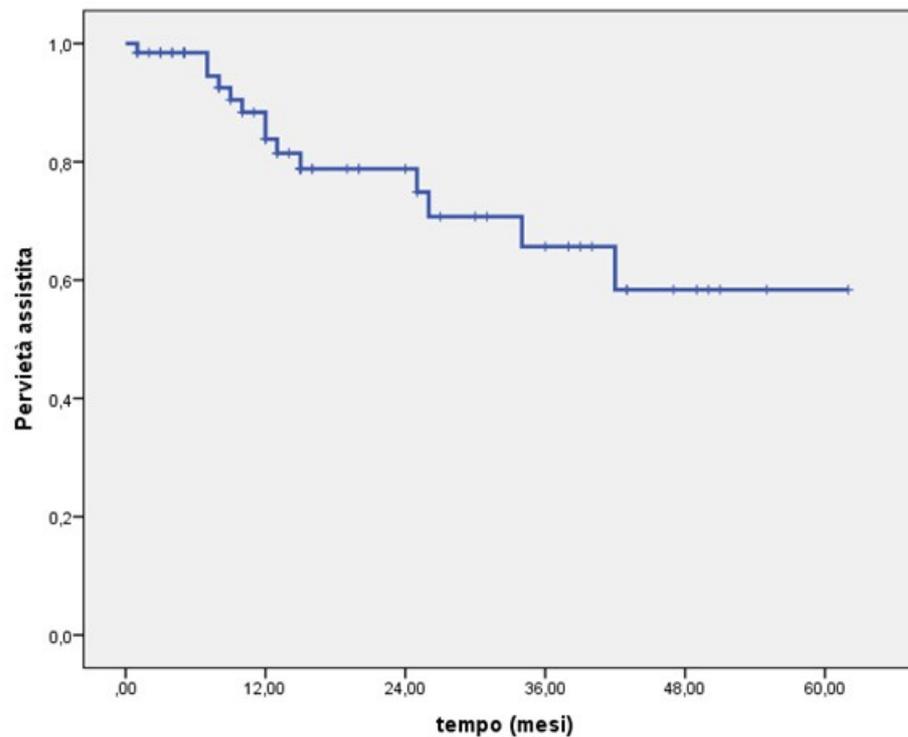
Figura 8A. Analisi della sopravvivenza delle FAV espressa come “pervietà primaria”



N. di pz a rischio

64      27      12      8      4      1

Figura 8B. Analisi della sopravvivenza delle FAV espressa come “pervietà assistita”



N. di pz a rischio

64      52      40      28      16      4

## DISCUSSIONE

Uno dei presupposti per un buon esito del trattamento dialitico è un accesso vascolare ben funzionante che consenta un agevole accesso alla circolazione, abbia una lunga durata con il minor numero di complicanze, e permetta una dialisi adeguata [1]. La mancanza di questo requisito è una delle principali cause di morbilità e mortalità dei pazienti in emodialisi [4]. Il Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS) [7] ha dimostrato che la FAV con vasi nativi è il tipo di accesso privilegiato e che per questo dovrebbe essere l'opzione di prima scelta per tutti i pazienti che necessitano dell'emodialisi. La FAV con vasi nativi consente flussi ematici elevati, riduce al minimo il rischio infettivo ed ha una sopravvivenza maggiore rispetto alle FAV protesiche [5].

La sopravvivenza delle FAV in Europa è più alta che negli Stati Uniti; il motivo di queste differenze risiede probabilmente nella diversa gestione degli accessi vascolari, affidata nella quasi totalità dei centri al chirurgo vascolare ed al radiologo interventista negli Stati Uniti, mentre una funzione di primo piano è svolta in Europa e soprattutto in Italia dal nefrologo [5].

Nei centri italiani infatti gli accessi vascolari vengono confezionati nell'80-90% dei casi dai nefrologi, osservandosi una prevalenza di FAV superiore all'80% (dati della Società Italiana di Nefrologia).

La qualità dei risultati dipende, oltre che da un'adeguata programmazione dell'accesso nei pazienti in uremia terminale, da un'attenta prevenzione delle complicanze. Seppure in misura minore rispetto alle protesi, anche le FAV native vanno infatti incontro a complicanze quali fallimento nella maturazione (early failure) e sviluppo di stenosi progressive che portano poi a trombosi, causa principale di perdita dell'accesso.

Per early failure si intende la condizione per cui la FAV non riesce ad essere utilizzata o si chiude entro 3 mesi dal primo utilizzo, per incapacità a sviluppare un flusso sufficiente o a dilatarsi in modo da consentire un'agevole incannulazione.

La maturazione della FAV è un processo intrinsecamente dinamico caratterizzato da un rimodellamento vascolare dovuto alla presenza dell'anastomosi arterovenosa ed al conseguente aumento del flusso ematico.

Tale processo implica una serie di cambiamenti emodinamici e istopatologici che iniziano immediatamente dopo l'apertura dell'anastomosi, continuano nell'intervallo di tempo che va dall'allestimento alla prima venipuntura e proseguono anche oltre.

Le caratteristiche del rimodellamento vascolare dipendono dagli stimoli applicati alla parete dei vasi (shear stress) che, agendo sull'endotelio, determinano una cascata di eventi che si traduce in vasodilatazione, ipertrofia delle cellule muscolari lisce e migrazione di fibroblasti dall'avventizia i quali, acquisendo fenotipo di miofibroblasti, contribuiscono al volume neointimale (ipertrofia eccentrica). Laddove la rigidità del vaso non consente di neutralizzare lo shear stress, si realizzano le condizioni per una ipertrofia concentrica, cioè un'eccessiva iperplasia neointimale con progressiva riduzione del diametro, stenosi ed occlusione del vaso [16; 17].

La lesione caratteristica di una FAV che non ha raggiunto la maturazione è la stenosi iuxta-anastomotica; il segmento di vena mobilizzato per allestire l'anastomosi è soggetto a stenosi per diversi fattori: problemi legati alla procedura chirurgica (kinking, rotazione assiale, lesione dell'avventizia), processi di devascularizzazione della vena stessa, turbolenza di flusso, shear stress [22; 23]. Altri fattori coinvolti includono arteria di piccolo calibro, malattia aterosclerotica, vena di piccolo calibro, presenza di vene accessorie che dissipano il flusso ecc. [8].

Il fallimento tardivo si riferisce alla condizione in cui la FAV si chiude dopo i primi 3 mesi di utilizzo; nella maggior parte dei casi (80%) l'evento trombotico è imputabile a una stenosi misconosciuta che, mediante alterazioni funzionali ed emodinamiche, determina una riduzione della portata della fistola [28].

Secondo Turmel-Rodrigues et al. [29], le stenosi tardive si sviluppano prevalentemente nella regione perianastomotica nelle FAV all'avambraccio, mentre si localizzano più frequentemente nel tratto di vena prossimale nelle FAV del braccio. Secondo Clark et al [30], la sede prevalente della stenosi è il tratto iniziale della vena (39%), meno frequentemente l'arteria (8%), l'anastomosi arterovenosa (8%), il tratto intermedio (29%), il tratto distale (3%) e il sistema venoso centrale (13%). Le stenosi sul tratto iniziale della vena sono

probabilmente causate dal trauma in corso di intervento chirurgico e/o dall'estrema turbolenza del flusso ematico in quella sede; brevi stenosi situate entro il segmento centrale del vaso possono essere la conseguenza di incannulazioni precedenti la creazione della fistola; stenosi multiple o più estese possono riflettere reazioni fibrotiche della parete del vaso alle incannulazioni ripetute in corso di dialisi.

La lesione che condiziona la stenosi è l'iperplasia neointimale, la cui patogenesi è ben nota e comprende una cascata di eventi classificati in precoci e tardivi (trattati nella parte dedicata al fallimento tardivo della FAV).

La stenosi è una lesione in progressiva evoluzione che si sviluppa lentamente nel corso del tempo, provocando un periodo variabile di malfunzionamento prima dell'arresto totale del flusso; pertanto la diagnosi precoce, attuata mediante sorveglianza della FAV, permette di salvare l'accesso correggendo in elezione le cause del malfunzionamento, grazie all'utilizzo della chirurgia o delle procedure endovascolari [35].

Per sorveglianza si intende una periodica valutazione della FAV con l'uso di strumenti diagnostici.

Imprescindibili risultano, per semplicità e numero di informazioni che possono fornire, l'anamnesi e l'esame clinico della FAV. Dati anamnestici comuni per una FAV malfunzionante stenotica sono venipuntura difficoltosa, impossibilità a mantenere flussi ematici elevati durante tutta la seduta dialitica, difficoltà nell'emostasi, inadeguati indici depurativi. Segni clinici di stenosi includono restringimento lungo l'asse venoso, fremito ridotto, vaso sotto tensione alla palpazione con riduzione/scomparsa del polso a valle della stenosi, rumore aspro e sibilante in sistole e pressoché assente in diastole all'auscultazione [36].

Il monitoraggio strumentale prevede diverse metodiche di varia complessità, dalla semplice misurazione del ricircolo (preferibile quello che utilizza soluzione ipertonica di glucosio o quello che si basa sulla determinazione dell'urea con campionamento dai 2 aghi) [37], che tuttavia è un indicatore tardivo di stenosi, alla misurazione della pressione venosa dinamica e statica [38], alla misurazione della portata dell'accesso.

I metodi più utilizzati per la misurazione del flusso ematico dell'accesso sono le tecniche di diluizione dell'indicatore (diluizione a ultrasuoni, otticodiluizione dell'ematocrito, variazione della conducibilità, termodiluizione) e quelle ecografiche.

Dai dati della letteratura sembra emergere che la misurazione seriata della portata della FAV sia attualmente lo strumento più indicato per evidenziare la presenza di stenosi e predire la comparsa di trombosi [19]. Tuttavia questo monitoraggio "intensivo" non risulta applicabile in tutte le realtà cliniche per diversi fattori di tipo organizzativo/economico; nel nostro centro opera un sistema di sorveglianza integrato che, capitalizzando con attenzione le informazioni fornite dalla valutazione clinica, dal test del ricircolo e dalla misurazione dell'efficienza dialitica, permette di selezionare il paziente da avviare allo studio eco-Doppler ed eventualmente allo studio angiografico.

Le tecniche percutanee di correzione dei malfunzionamenti/trombosi delle FAV, in alternativa alla tradizionale tecnica chirurgia, presentano diversi vantaggi: visualizzano tutto il circuito vascolare (arteria, anastomosi, outflow venoso), consentono un immediato ripristino della funzionalità della FAV che può essere subito utilizzata per il trattamento dialitico, preservano il già limitato patrimonio vascolare, con un successo procedurale riportato in letteratura dell'82-94% [29; 48; 49].

In questo studio abbiamo analizzato retrospettivamente le procedure di fistolografia con angioplastica percutanea eseguite presso il reparto di Emodinamica del nostro Ospedale (Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia) tra il gennaio 2008 e il dicembre 2012, eseguite in pazienti emodializzati o affetti da insufficienza renale cronica avanzata in terapia conservativa, portatori di FAV native. Le procedure sono state sempre condotte in collaborazione tra cardiologo emodinamista e nefrologo.

73 pazienti sono stati sottoposti ad un totale di 101 procedure di angioplastica percutanea (di cui 73 primi interventi e 28 reinterventi per recidiva su 17 pz).

Sono state trattate complessivamente 73 FAV native (con età mediana di 12 mesi), di cui 63 FAV distali radio-cefaliche (25 con anastomosi L-T e 38 con T-T) e 10 FAV prossimali. L'indicazione alla procedura è stata motivata da segni

clinici di malfunzionamento nel 56% dei casi, da early failure nel 7%, da trombosi nel 30% e da edema dell'arto nel 7%.

Per quanto riguarda la localizzazione delle stenosi, la distribuzione anatomica riscontrata nella nostra casistica ha mostrato una sostanziale corrispondenza con i dati della letteratura [24; 29; 30]: relativamente alle FAV che hanno presentato early failure, la stenosi è stata individuata infatti in sede iuxta-anastomotica nel 60% dei casi; nelle FAV distali, le stenosi sono risultate localizzate prevalentemente nella regione perianastomotica (anastomosi + sede iuxta-anastomotica 64% nelle FAV L-T; 68% nelle FAV T-T); nelle FAV prossimali la distribuzione è apparsa prevalente nell'outflow venoso (70%).

La percentuale di successo tecnico immediato della procedura, valutato in termini complessivi, cioè anatomici e clinici contemporaneamente (stenosi residua < 30%, utilizzo della FAV per almeno un trattamento dialitico con flussi soddisfacenti e facile incannulamento), è risultata elevata (88%) ed in accordo con le casistiche riportate in letteratura [29; 48; 49].

Dall'esperienza conseguita in questi anni, riteniamo che, rispetto alle procedure sul distretto arterioso (ad esempio coronarico), il dato emodinamico -ricomparsa/incremento del thrill - sia nettamente prevalente su quello morfologico, ed in tal senso risulta fondamentale la stretta collaborazione tra il cardiologo (esperto esecutore della procedura) ed il nefrologo (esperto conoscitore dell'accesso vascolare).

L'efficacia della procedura nel tempo, valutata in termini di sopravvivenza primaria e assistita della FAV, è apparsa soddisfacente: sopravvivenza primaria media di 34.3 mesi (95% CI 26.4-42.1), con probabilità di pervietà primaria a 12 mesi del 59%, e sopravvivenza assistita media di 45.1 mesi (95% CI 37.9-52.4) con probabilità di pervietà secondaria a 12 mesi dell'84%.

Le casistiche riportate in letteratura sono molto variabili per quanto riguarda i risultati a medio-lungo termine, osservandosi percentuali di pervietà primaria compresi tra 50 e 80% a 6 mesi e 26-64% a 12 mesi, e pervietà secondaria compresa tra 85 e 90% a 6 mesi e 80-85% a 12 mesi [50; 51].

La recidiva di stenosi/trombosi, con necessità di re-intervento, si è osservata nel 27% dei casi e 8 pazienti (11%) sono stati sottoposti a più di due procedure.

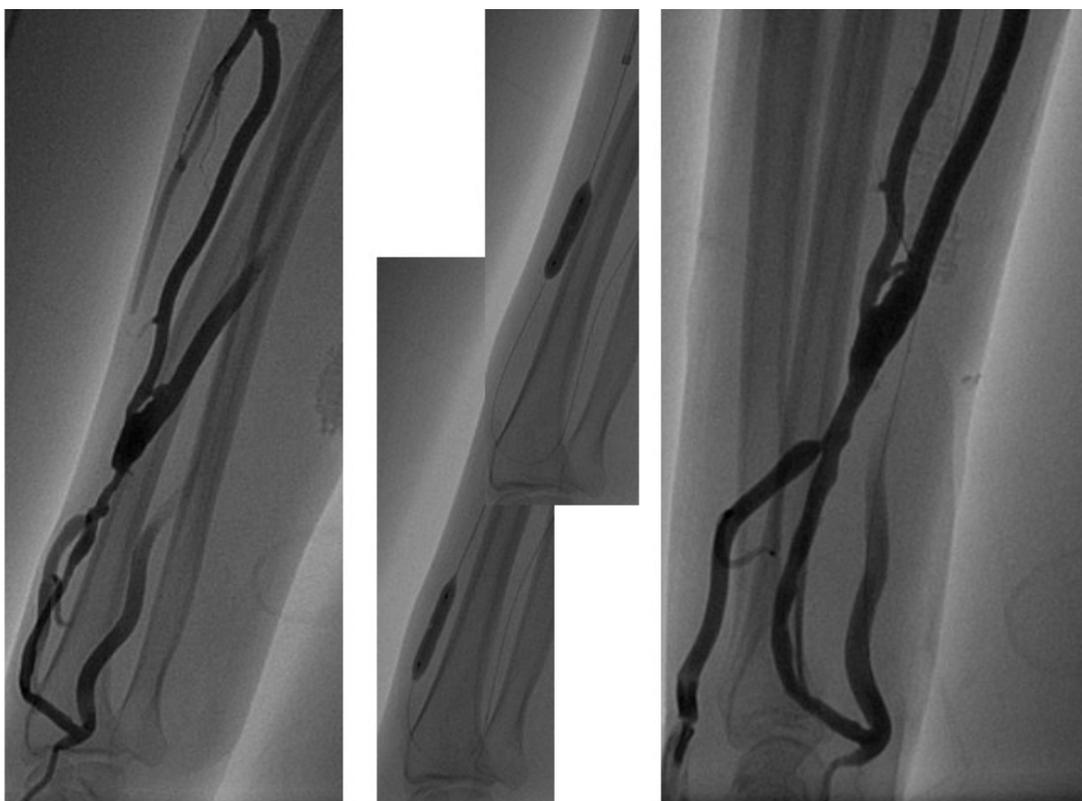
Le complicanze legate alla manovra riportate in letteratura includono rottura immediata del vaso, sviluppo postumo di pseudo aneurismi, embolizzazione di materiale trombotico, formazioni di ematomi che possono comprimere ab estrinseco la FAV e favorirne la trombosi, batteriemia periprocedurale.

Nella nostra casistica le complicanze sono state rare e prevalentemente di trascurabile significato clinico (6 fissurazioni del vaso e due ematomi in sede di introduttore che non hanno condizionato la successiva venipuntura né determinato trombosi della FAV per compressione); unica complicanza di una certa rilevanza clinica, avvenuta in corso di rivascolarizzazione di una FAV distale L-T, è stata la microembolizzazione di un frammento trombotico all'arteria interdigitale del secondo dito della mano con conseguente ischemia critica, risolta completamente con infusione intra-arteriosa di urokinasi all'interno della stessa procedura.

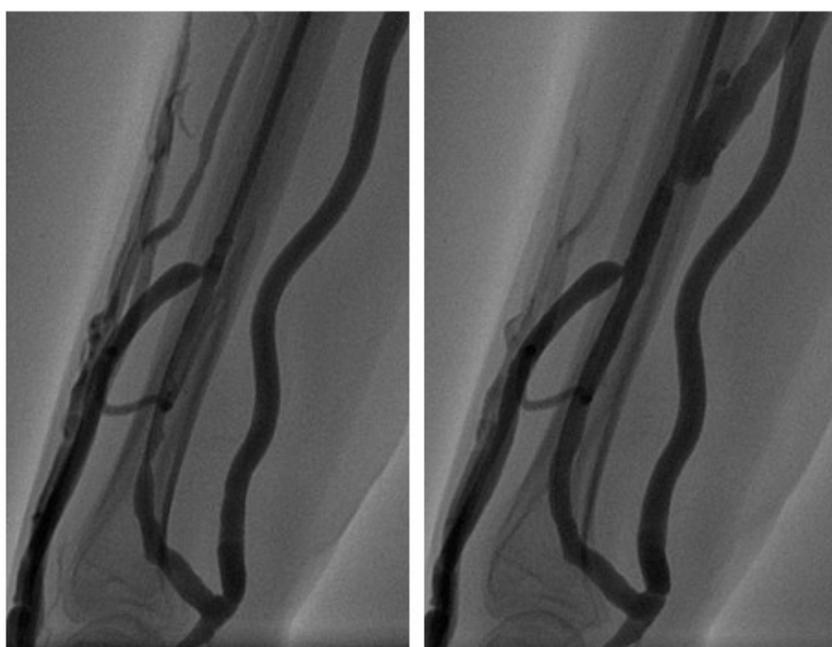
Pur con i limiti derivati dalla natura retrospettiva e non randomizzata dello studio e senza confronto con una revisione chirurgica, questo lavoro conferma l'efficacia della tecnica di angioplastica percutanea nel trattamento delle FAV malfunzionati/trombizzate, determinandone l'incremento della sopravvivenza. L'approccio radiologico, pur presentando il problema della recidiva (restenosi) in circa il 30% dei casi, presenta diversi vantaggi: risulta meno invasivo rispetto a quello chirurgico, permette di visualizzare tutto il circuito dell'accesso vascolare, preserva nel tempo il già limitato patrimonio vascolare del paziente, consente l'immediato utilizzo dell'accesso per l'emodialisi; con queste premesse si configura quindi come uno strumento imprescindibile per la gestione delle fistole arterovenose.

Pertanto, nell'ottica di una corretta gestione dei problemi clinici inerenti l'accesso vascolare per emodialisi, si rende sempre più necessaria la collaborazione tra più figure professionali - nefrologo, chirurgo vascolare, cardiologo/radiologo interventista -, che devono realizzare un team vascolare di tipo multidisciplinare in cui il nefrologo, che solitamente realizza l'accesso e gestisce clinicamente il paziente, assume il ruolo di regista.

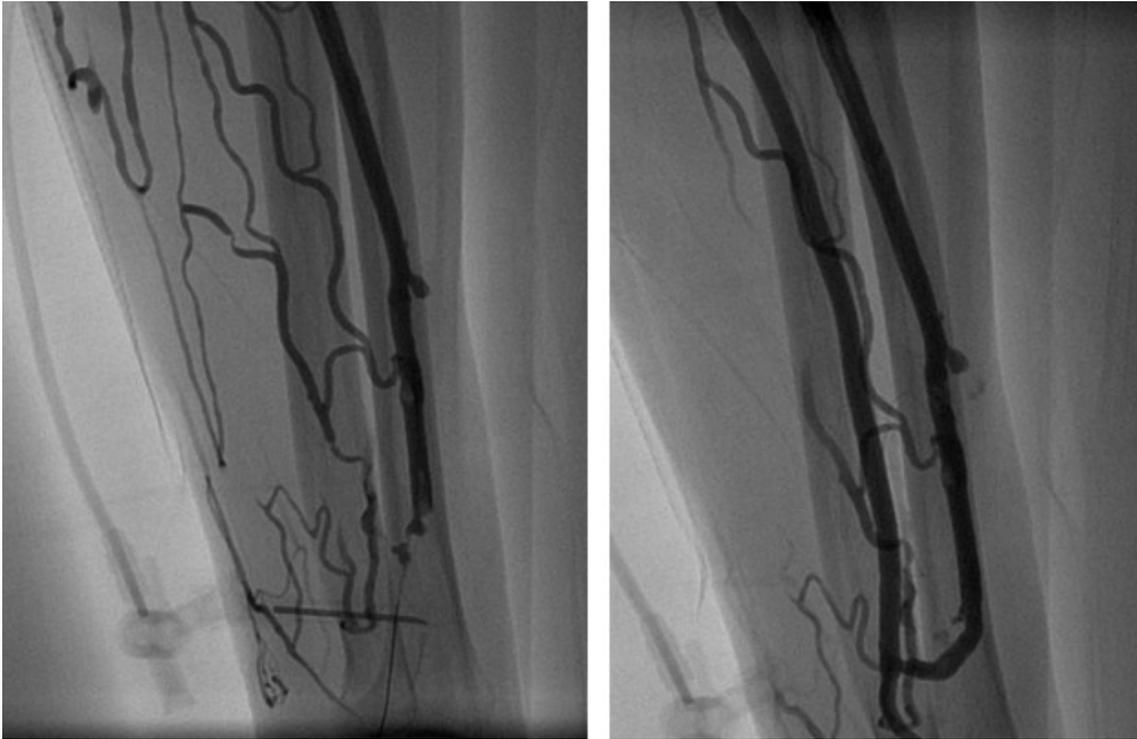
## APPENDICE: IMMAGINI RAPPRESENTATIVE DEI CASI TRATTATI



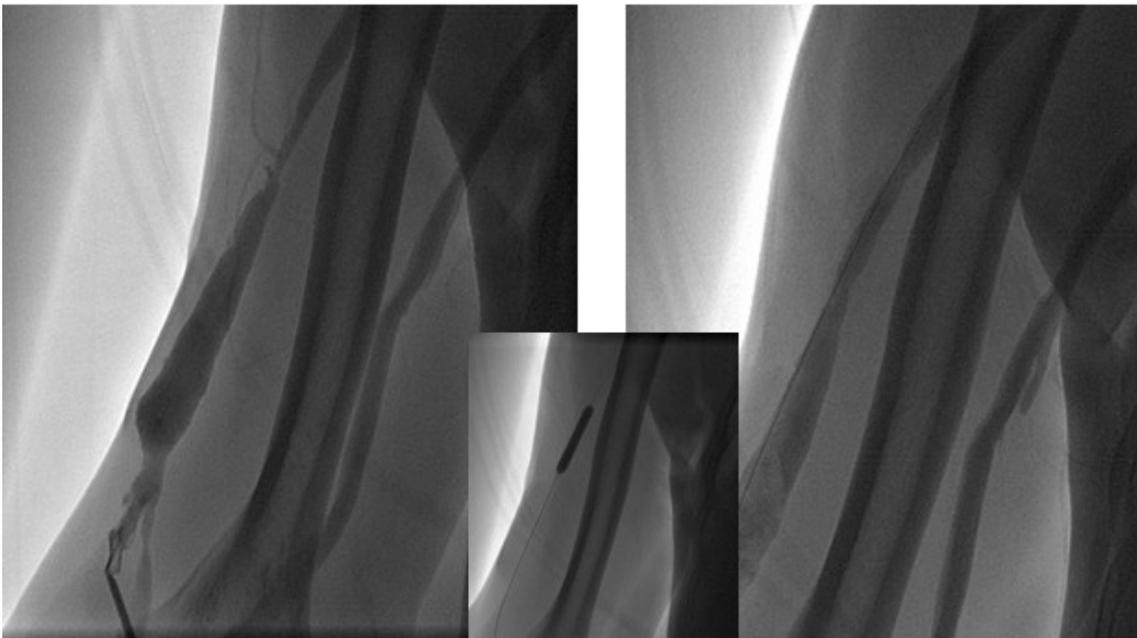
Caso 1A: FAV distale radio-cefalica L-T malfunzionante: a sx si visualizza lunga stenosi del tratto iuxta-anastomotico; al centro il trattamento con dilatazioni multiple; a dx l'ottimo risultato angiografico.



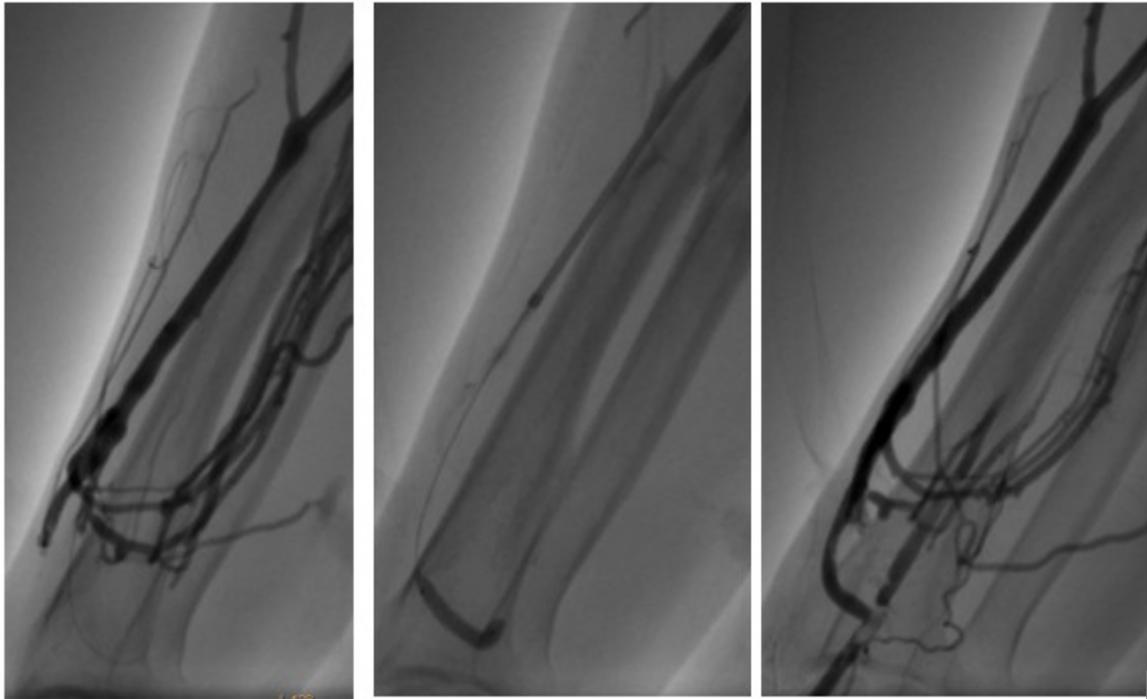
Caso 1B: Recidiva della precedente stenosi in sede iuxta-anastomotica (Fig. 8), trattata nuovamente con dilatazioni multiple, con ottimo risultato finale.



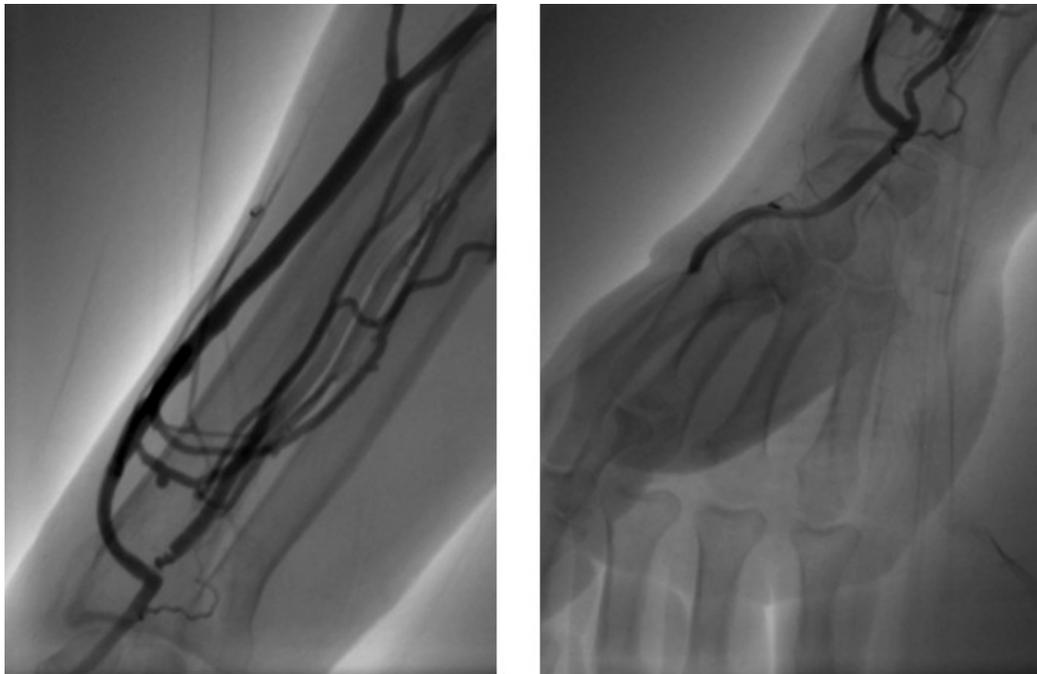
Caso 2: FAV distale radio-cefalica L-T trombizzata: a sx si nota lo stop del mezzo di contrasto causato dal trombo a livello iuxta-anastomotico, con la guida che ha oltrepassato il tratto trombizzato; a dx la FAV rivascularizzata dopo la procedura di angioplastica, ottimo risultato angiografico e clinico.



Caso 3: FAV prossimale brachio-cefalica malfunzionante: a sx si visualizza stenosi nell'outflow venoso, risultata molto resistente; al centro trattamento con Cutting Balloon; a dx il risultato angiografico subottimale (ma ottimo successo clinico).



Caso 4A: FAV distale radio-cefalica L-T trombizzata: a sx si nota lo stop del mezzo di contrasto causato dal trombo a livello iuxta-anastomotico; al centro trattamento con pallone non compliant; a dx la FAV rivascularizzata dopo la procedura di angioplastica, con presenza di residuo trombotico a livello anastomotico e dell'arteria radiale a valle dell'anastomosi.



Caso 4B: Complicanza della procedura precedente (Caso 4A): comparsa intra-procedurale di dolore al 2° dito della mano. A sx si evidenzia la scomparsa del materiale trombotico in sede anastomotica; a dx si osserva migrazione del trombo nell'arteria digitale con stop del mezzo di contrasto. Efficace il trattamento con urochinasi in sede intra-arteriosa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Andreucci VE, Kerr DNS, Kopple JD.: *Rights of chronic renal failure patient undergoing chronic dialysis therapy*. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 30-38.
2. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access, 2006 updates. Disponibile su: [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_ckd/](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/).
3. Santoro A.: *Confounding factors in the assessment of delivered hemodialysis dose*. Kidney Int Suppl 2000; 58: S19-27.
4. Hakim R, Himmelfarb J.: *Hemodialysis access failure: A call to action*. Kidney Int 1999; 54: 1029-1040.
5. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al.: *Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS*. Kidney Int 2002; 61: 305-316.
6. Schwab SJ, Harrington JT, Singh A, Roher R, Shohaib S, Perrone R, Meyer K, Beasley D: *Vascular access for hemodialysis*. Kidney Int 1999; 55: 2078–2090.
7. Prabir Roy-Chaudhury, Vikas P. Sukhatme and Alfred K. Cheung: *Hemodialysis vascular dysfunction: a cellular and molecular viewpoint*. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1112-1127.
8. Miller PE, Tolwani A, Luscyc CP, Deierhoi MH, Bailey R, Redden DT, Allon M: *Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients*. Kidney Int 1999; 56: 275–280,.
9. Hodges TC, Fillinger MF, Zwolak RM, Walsh DB, Bech F, Cronenwett JL: *Longitudinal comparison of dialysis access methods: Risk factors for failure*. J Vasc Surg 1997; 26: 1009–1019.
10. Leapman SB, Boyle M, Pescovitz MD, Milgrom ML, Jindal RM, Filo RS: *The arteriovenous fistula for hemodialysis access: Gold standard or archaic relic?* Am Surg 1996; 62: 652– 657.
11. Bacchini G, Andrulli S, Pontoriero G, La Milia V, Locatelli F.: *Sopravvivenza degli accessi vascolari nativi e protesici nei pazienti emodializzati*. G Ital Nefrol 2000; 17: 369- 374.
12. Sreenarasimhaiah V, Ravani P. Arteriovenous fistula surgery: *An American perspective from Italy*. Semin Dial 2005; 18: 542-549.

13. Guyton AC.: *Quadro generale della circolazione e principi di emodinamica*. In: Guyton AC. Trattato di Fisiologia Medica, Padova, Piccin 1995: 167.
14. Wong V, Ward R, Taylor J, Selvakumar S, How TV, Bakran A.: *Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access*. Eur J Vasc Endovas Surg 1996; 12: 207-213.
15. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H.: *Arterial structure and function in end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17: 1713-1724.
16. Tronc F, Mallat Z, Lehoux S, Wassef M, Esposito B, Tedgui A.: *Role of metalloproteinases in blood flow-induced arterial enlargement: interaction with NO*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: e120-126.
17. Corpataux JM, Haesler E, Silacci P, Ris HB, Hayoz D.: *Low-pressure environment and remodelling of the forearm vein in Brescia-Cimino haemodialysis access*. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1057-1062.
18. Beathard GA.: *An algorithm for the physical examination of early fistula failure*. Semin Dial 2005; 18: 331-5.
19. National Kidney Foundation: *K-DOQI clinical practice Guidelines for vascular access: update 2000*. Am J Kidney Dis 2001; 37 (Suppl.): 137-181.
20. Saran R, Dykstra DM, Pisoni RL, et al.: *Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: an analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS*. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2334-2340.
21. Ravani P, Brunori G, Mandolfo S, et al.: *Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a prospective multicenter study*. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 204-209.
22. Vassalotti JA.: *Arteriovenous fistula stenosis: New terminology*. Sem Dial. 2004; 17.
23. Kian k, Vassalotti JA.: *The new arteriovenous fistula: the need for earlier evaluation and intervention*. Semin Dial 2005; 18: 3-7.
24. Beathard GA, Arnold P, Jackson J, Litchfield T.: *Aggressive treatment of early fistula failure*. Kidney Int. 2003; 64: 1487-1494.
25. Miller PE, ToluaniA, Luscly CP, et al.: *Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients*. Kidney Int. 1999; 56:275-280.

26. Feldman HI, Joffe M, Rosas SE, Burns JE, Knauss J, Brayman K.: *Predictors of successful arteriovenous fistula maturation*. Am J Kidney Dis. 2003; 42: 1000-1012.
27. Oliver MJ, McCann RL, Indridason OS, Butterly DW, Schwab SJ. *Comparison of transposed brachiobasilic fistulas to upper arm grafts and brachiocefalic fistulas*. Kidney Int. 2001; 60: 1532-1539.
28. Bruno S, Remuzzi G.: *Vascular access-related thrombotic complications: research hypotheses and therapeutic strategies*. J Nephrol 2006; 19: 280-285.
29. Turmel-Rodrigues L, Pengloan J, Baudin S, Testou D, Abaza M, Dahdah G, Mouton A, Blanchard D: *Treatment of stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulas and grafts by interventional radiology*. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 2029–2036.
30. Clark TWI, Hirsch DA, Jindal KJ, et al.: *Outcome and prognostic factors of restenosis after percutaneous treatment of native hemodialysis fistulas*. J Vasc Interv Radiol 2002; 13: 51-59.
31. Remuzzi A, Ene-Iordache B, Mosconi L, Bruno S, Anghileri A, Antiga L, Remuzzi G: *Radial artery wall shear stress evaluation in patients with arteriovenous fistula for hemodialysis access*. Biorheology 2003; 40: 423–430.
32. Paszkowiak JJ, Dardik A: *Arterial wall shear stress: Observations from the bench to the bedside*. Vasc Endovascular Surg 2003; 37: 47–57.
33. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle R, Gonzalez F, Quiroga T, Caceres MS, Leighton F, Pereira J: *Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia*. Kidney Int 2001; 60: 1844–1850.
34. Xue JL, Dahl D, Ebben JP, Collins AJ. *The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients*. Am J Kidney Dis 2003; 42 (5): 1013-1019.
35. Besarab A, Asif A, Roy-Chaudhury P, Spergel LM, Ravani P. *The native arteriovenous fistula in 2007. Surveillance and monitoring*. J Nephrol 2007; 20 (6): 656-667.
36. Bonforte G, Pagliani D, Genovesi S: *Sorveglianza della fistola arterovenosa: nuove risposte a un vecchio problema*. G Ital Nefrol 2011; 28 (1): 48-56.

37. Quadrello F, Forneris G, Pozzato M: *La sorveglianza clinica e strumentale della fistola arterovenosa*. G. Ital Nefrol 2004; 4: 317-330.
38. Bosman PJ, Boereboom FTJ, Eikelboom BC, et al.: *Graft flow as a predictor of thrombosis in hemodialysis grafts*. Kidney Int 1998; 54: 1726-1730.
39. Schwab SJ, Oliver MJ, Suhocki P, et al. *Hemodialysis arteriovenous access: Detection of stenosis and response to treatment by vascular access blood flow*. Kidney Int 2001; 59: 358-362.
40. Lok C, Bhola C, Croxford R, et al. *Reducing vascular access morbidity: A comparative trial of two vascular access monitoring strategies*. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1174-1180.
41. DeSoto DJ, Ram SJ, Faiyaz R, et al. *Hemodynamic reproducibility during blood flow measurements of hemodialysis synthetic grafts*. Am J Kidney Dis 2001; 37: 790-796.
42. Tonelli M, Jindal K, Hirsch D, et al. *Screening for subclinical stenosis in native vessel arteriovenous fistulae*. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 1729-1733.
43. Tessitore N, Bedogna V, Gammara L, et al. *Diagnostic accuracy of ultrasound dilution access blood flow measurement in detecting stenosis and predicting thrombosis in native forearm arteriovenous fistulae for hemodialysis*. Am J Kidney Dis 2003; 42: 331-341.
44. Tessitore N, Bedogna V, Poli A, et al. *Practice patterns in the management of arteriovenous fistula stenosis: a northern Italian survey*. J Nephrol 2006; 19: 200-204.
45. Marston WA, Criado E, Jacques PF. *Prospective randomized comparison of surgical versus endovascular management of thrombosed dialysis access grafts*. J Vasc Surg 1997; 26: 373-380.
46. Oakes DD, Sherk JP, Cobb LF, et al. *Surgical salvage of failed radiocephalic arteriovenous fistulae: techniques and results in 29 patients*. Kidney Int 1998; 53: 480-487.
47. Turmel-Rodriguez L, Pengloan J, Rodrigue H, et al. *Treatment of failed native arteriovenous fistulae for hemodialysis by interventional radiology*. Kidney Int 2000; 57: 1124-1140.
48. Haage P, Vorwerk D, Wildberger JE, et al. *Percutaneous treatment of thrombosed primary arteriovenous hemodialysis access fistula*. Kidney Intern 2000; 27: 1169-1175.

49. Clark TWI, Hirsch DA, Jindal KJ, et al. *Outcome and prognostic factors of restenosis after percutaneous treatment of native hemodialysis fistulas*. JVIR 2002; 13: 51-59
50. Sugimoto K et Al.: *Percutaneous transluminal angioplasty of malfunctioning Brescia-Cimino arteriovenous fistula: analysis of factors adversely affecting long-term patency*"; European Radiology 2003; 13: 1615-1619.
51. Maeda K et Al.: *Percutaneous transluminal angioplasty for Brescia-Cimino hemodialysis fistula dysfunction: technical success rate, patency rate and factors that influence the results*; European Journal of Radiology 2005: 54.