

Iperensione resistente da malattia aterosclerotica renovascolare

Caso clinico

Angelo Bosio¹, Flavio Cerrato¹, Claudio Pascale¹

Abstract

Resistant hypertension requires careful evaluation for cause assessment. In this report we present a case of renovascular hypertension due to atherosclerotic renal artery stenosis, with particular regard for diagnostic options and therapeutic strategies (medical therapy versus endovascular angioplasty). This case underlines the importance of an adequate evaluation of the patient's characteristics (i.e. age and comorbidities) in order to choose the right strategy.

Keywords: resistant hypertension, atherosclerotic renal artery stenosis, endovascular angioplasty, stenting

Resistant hypertension in atherosclerotic renovascular disease
CMI 2010; 4(Suppl. 3): 5-10

¹ Struttura Complessa di Medicina Interna, Presidio Ospedale Cottolengo, Torino

INTRODUZIONE

Si definisce ipertensione resistente la situazione clinica caratterizzata dall'insuccesso a raggiungere gli obiettivi pressori sistolicodiastolici (diversi in base al quadro clinico) con un piano terapeutico che comprenda corretto stile di vita e uso a dose adeguata di almeno tre farmaci tra cui un diuretico [1]. La rilevanza del problema non è nota con sicurezza, visto che i dati disponibili in letteratura indicano prevalenza nella popolazione generale incerta, ma verosimilmente bassa (variabile dal 2,9 al 15%) [2-6]. Il peso della malattia renovascolare nel determinare ipertensione resistente è pure dubbio, perché correlata all'età e spesso asintomatica. In letteratura stime di prevalenza di questa forma nella popolazione sono comprese fra lo 0,5% e il 3-4% [7-9], per arrivare al 7% nella popolazione anziana [10]. Il riscontro di stenosi dell'arteria renale pone spesso di fronte a scelte terapeutiche non sempre univoche e chiare, con necessità di ritagliare le decisioni sul singolo paziente, facendo riferimento certamente alle linee guida, ma senza dimenticare il buon senso.

CASO CLINICO

Si tratta di donna caucasica di 83 anni, con familiarità per ipertensione, stile di vita regolare (non fumatrice, alimentazione varia e bilanciata, non consumo di alcol, attività fisica modesta), anamnesi patologica remota caratterizzata da ipercolesterolemia, episodi tachiaritmici sopraventricolari (isolata TPSV – tachicardia parossistica sopraventricolare, parossismi di fibrillazione atriale) e storia trentennale di ipertensione arteriosa ben controllata pur con polifarmacoterapia. Veniva all'osservazione per progressiva elevazione dei valori pressori sistolicodiastolici negli ultimi tre anni, con precedente ricovero ospedaliero per crisi ipertensive con dispnea e palpitazioni notturne. La terapia all'atto del ricovero era costituita da: ramipril/idroclorotiazide 5 mg + 12,5 mg, felodipina 10 mg, propafenone 75 mg x 2, acido acetilsalicilico 100 mg e pravastatina 20 mg.

Lesame obiettivo evidenziava normopeso (BMI = 23), pressione arteriosa omerale bilaterale pari a 190/105 mmHg e buon compenso cardiorespiratorio senza rilievi patologici a carico di organi e apparati.

Corresponding author
Dott. Angelo Bosio
Struttura Complessa di Medicina Interna, Presidio Ospedale Cottolengo
Via Cottolengo 9
10152 Torino
Tel. 0115294437
Fax. 0115294311
abosio2002@yahoo.it

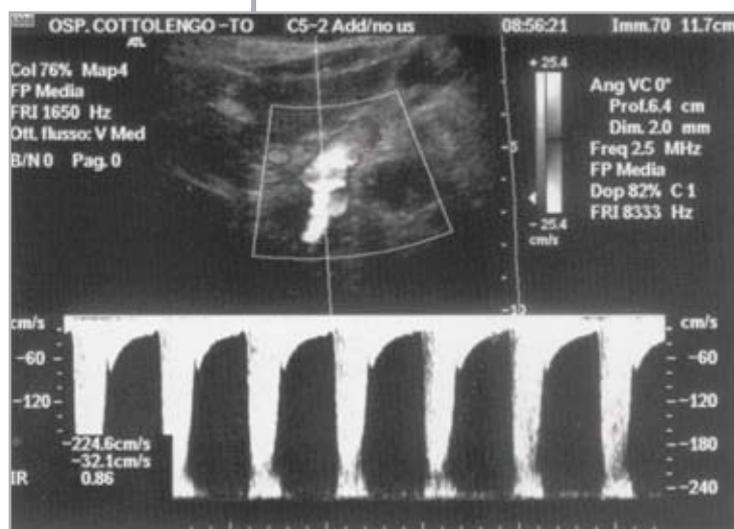


Figura 1
Ecodoppler arteria renale destra

Gli esami ematochimici rilevavano la presenza di insufficienza renale cronica moderata (creatinina = 1,0 mg/dl, clearance di 54 ml/min secondo Cockcroft-Gault [11]), mentre gli altri valori erano nella norma; l'elettrocardiogramma mostrava ritmo sinusale, conduzione AV normale, deviazione assiale sinistra con emiblocco anteriore sinistro, atipie aspecifiche del tratto ST-T; la radiografia del torace e l'esame del fondo oculare non mostravano alterazioni significative; l'ecografia addominale evidenziava assottigliamento bilaterale del parenchima renale, con rene destro di dimensioni lievemente ridotte; l'ecocardiogramma rilevava lieve dilatazione atriale sinistra (25 mm/m²), ventricolo sinistro a massa aumentata con aumento di spessore di parete posteriore e setto, normale funzione sistolica (FE = 75%) e cinesi segmentaria, pattern mitralico da alterato rilasciamento diastolico.

Durante la degenza la misurazione clinica della pressione rilevava valori costante-

mente elevati (180-200 mmHg di sistolica, 100-115 mmHg di diastolica), confermati al monitoraggio ambulatoriale della pressione (ABPM). Veniva pertanto adeguata la terapia sostituendo felodipina con amlodipina 10 mg, e aggiungendo nebivololo 5 mg e furosemide 25 mg (presenza di insufficienza renale cronica), con riduzione dei valori, ma senza raggiungere il target pressorio.

Era posta quindi diagnosi di ipertensione resistente e veniva effettuata, in accordo alle linee guida e ai documenti di consenso [1,4,8,12-14], una valutazione sistematica delle possibili cause. Veniva, tra l'altro, eseguito l'ecodoppler arterioso dei vasi addominali con riscontro di: aorta addominale diffusamente ateromasi; arteria renale destra con accelerazioni superiori a 200 cm/sec e turbolenze di flusso da stenosi; componente diastolica della velocità ridotta per incremento delle resistenze vascolari intraparenchimali (indice di resistenze renali, IR = 0,86); arteria renale sinistra normale (Figura 1). Tale reperto veniva confermato dalla successiva angio-TC (stenosi severa dell'80-85% dell'emergenza dell'arteria renale destra determinata da placca mista, di estensione complessiva di 7 mm; a sinistra una stenosi del 65-70% da placca ostiale calcifica) (Figura 2).

Visto l'inadeguato controllo pressorio con farmaci a dose adeguata e associazioni razionali, si decideva per un intervento di rivascularizzazione, effettuando angiografia delle arterie renali (stenosi del 75% circa poco dopo l'origine dell'arteria renale destra; arteria renale sinistra di calibro normale) e contestuale PTA e stenting dell'arteria renale destra con buon risultato angiografico (Figura 3).

Il follow-up mostrava un progressivo miglioramento del controllo pressorio (145/80



Figura 2
Angio-TC aorta addominale e arterie renali, con ricostruzione 3D



Figura 3
 Angiografia arterie renali
 A. Pre-angioplastica
 B. Post-angioplastica

mmHg), confermato dall'ABPM, in assenza di sintomi, pur persistendo la necessità di polifarmacoterapia (ramipril/idroclorotiazide 5 mg + 12,5 mg, nebivololo 5 mg, amlodipina 10 mg, propafenone 150 mg x 3, acido acetilsalicilico 100 mg, pravastatina 20 mg).

DISCUSSIONE

La stenosi dell'arteria renale rappresenta circa un terzo delle cause di ipertensione secondaria nei soggetti di età superiore a 50 anni che afferiscono a un Centro specialistico per la cura dell'ipertensione resistente [14]. L'eziologia più frequente (più del 90% dei casi) è da ricondurre a lesioni aterosclerotiche, che si verificano con maggior probabilità nei soggetti più anziani, fumatori, con aterosclerosi nota (specialmente come arteriopatìa periferica) o con insufficienza renale non spiegabile [14,15]. I criteri clinici che devono far sospettare la presenza di

stenosi dell'arteria renale sono indicati nella Tabella I. Nella nostra paziente il sospetto è stato posto in relazione sia alla perdita del controllo pressorio, prima ottimale, con incapacità a riottenerlo nonostante una terapia con tre farmaci, sia al riscontro ecografico di seppur modesta asimmetria fra i due reni associata ad assottigliamento corticale.

In presenza di sospetto clinico di stenosi dell'arteria renale le linee guida ACC/AHA (*American College of Cardiology e American Heart Association*) del 2005 raccomandano come screening per la diagnosi (classe I, livello di evidenza B) l'ecodoppler, l'angio-RMN e l'angio-TC renale (nei soggetti con funzione renale conservata) [16], scegliendo fra esse in base alla disponibilità della metodica, all'esperienza dell'operatore, alle caratteristiche del paziente [9,16]. L'angiografia renale viene consigliata (classe I, livello di evidenza B) in caso di negatività degli esami non invasivi con sospetto clinico rilevante per stenosi ovvero della necessità di

	Segni clinici	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
1	Comparsa di ipertensione a età inferiore a 30 anni o ipertensione severa dopo i 55 anni di età	I	B
2	Ipertensione accelerata, resistente o maligna	I	C
3	Comparsa di nuova insufficienza renale o peggioramento della funzione renale dopo l'uso di ACE-inibitore o di antagonista recettoriale per l'angiotensina II	I	B
4	Atrofia renale o differenza di dimensione fra i due reni > 1,5 cm, non spiegabile	I	B
5	Edema polmonare improvviso non spiegabile	I	B
6	Insufficienza renale non spiegabile, comprendendo anche i soggetti indirizzati a terapia sostitutiva (dialisi o trapianto)	Ila	B
7	Coronaropatia multivasale	IIb	B
8	Scompenso cardiaco congestizio non spiegabile	IIb	C
9	Angina refrattaria	IIb	C

Tabella I
 Segni clinici suggestivi per stenosi dell'arteria renale [8,15,16]

A. Classificazione funzionale per la stenosi dell'arteria renale	B. Fattori a favore di terapia medica e intervento di rivascularizzazione	C. Fattori a favore di terapia medica e follow-up clinico
<p>Grado I: presenza di stenosi, ma senza manifestazioni cliniche (pressione arteriosa e funzione renale nella norma)</p> <p>Grado II: presenza di stenosi, ma pazienti con ipertensione controllata con terapia e funzione renale normale</p> <p>Grado III: presenza di stenosi, ma pazienti con ipertensione refrattaria a terapia medica, evidenza di alterazione della funzione renale, evidenza di sovraccarico di volume</p>	<p>Progressivo declino del GFR in corso di terapia antipertensiva</p> <p>Fallimento nell'ottenere adeguato compenso pressorio con terapia medica ottimale</p> <p>Declino rapido o ricorrente del GFR associato a riduzione della pressione sistemica</p> <p>Declino del GFR in corso di terapia con ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II</p> <p>Scompenso cardiaco congestizio ricorrente non spiegabile con i parametri di funzione ventricolare sinistra</p>	<p>Pressione controllata con funzione renale stabile</p> <p>Stenosi stabile senza progressione al follow-up (ad es. ecodoppler seriati)</p> <p>Età avanzata e/o aspettativa di vita limitata</p> <p>Comorbidità importanti che rendono troppo rischiosa la rivascularizzazione</p> <p>Alto rischio di o precedente evento ateroembolico</p> <p>Presenza di altre malattie nefroparenchimali che causano disfunzione renale progressiva (ad es. nefropatia diabetica)</p>

Tabella II
 Classificazione clinica della stenosi aterosclerotica dell'arteria renale e linee guida per l'intervento vascolare [33]

GFR = filtrato glomerulare

effettuare altre indagini angiografiche (coronarografia, aortografia, ecc.) [16]. Nel nostro caso l'esame ultrasonografico ha consentito di rilevare flusso da stenosi e incremento delle resistenze parenchimali. La successiva indagine angio-TC è stata effettuata per ottenere migliori dettagli sulla sede, l'estensione e le caratteristiche della lesione stenosante (placca aterosclerotica): la presenza di calcificazioni (come in questa situazione) può peraltro alterare la qualità delle immagini [9] e, conseguentemente, delle informazioni.

La stenosi dell'arteria renale è una manifestazione comune di aterosclerosi, associata con molte altre forme aterosclerotiche [17,18]. I lavori in letteratura sono concordi nel mostrare che ha prognosi negativa (deterioramento di funzione renale, perdita di massa renale, tassi di sopravvivenza minori, aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare) [6,16,18], ma non sono, invece, in grado di fornire dati univoci e solidi sull'approccio terapeutico migliore (terapia medica o rivascularizzazione) nel prevenire la progressione del danno renale, nel controllare i valori pressori e nel migliorare la prognosi. Gli studi di confronto fra rivascularizzazione (con o senza terapia medica) e solo terapia medica non hanno evidenziato, infatti, differenze significative sulla preservazione della funzione renale e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, mostrando beneficio non sempre significativo unicamente sul controllo pressorio [19-25]; l'approccio con angioplastica e stenting, se confrontato con l'angioplastica semplice, sembra essere vantaggioso nel mantenere la pervietà del vaso (in particolare per le lesioni ostiali) e nel controllo pressorio, ma non nel preservare la funzione renale [26-28]. Vari Autori hanno ricercato parametri in grado quantomeno di predire l'effetto della rivascularizzazione

sul controllo pressorio e sulla preservazione della funzione renale, in modo da poter orientare la scelta verso tale approccio. Sembrano avere capacità predittiva sull'inefficacia dell'intervento endovascolare:

- durata e accelerazione dell'ipertensione [29,30];
- presenza di valori di BNP (*B-type Natriuretic Peptide*) inferiori a 80 pg/ml [31];
- presenza all'ecodoppler di IR superiore a 80 [32] (tale evidenza non è stata, peraltro, confermata da successive osservazioni [28]).

La debolezza delle evidenze disponibili sull'efficacia della rivascularizzazione fa preferire la terapia medica come primo approccio per la stenosi significativa dell'arteria renale (i valori soglia per severità anatomica e funzionali includono i pazienti con stenosi superiore al 70% alla valutazione doppler o angiografica o con stenosi compresa fra 50 e 70% e gradiente translesionale di picco di almeno 20 mmHg o medio di almeno 10 mmHg, misurato con catetere \leq 5 Fr) [16,31].

La terapia medica si basa sull'uso di più farmaci antipertensivi necessari per ottenere gli obiettivi pressori (classe di raccomandazione I e livello di evidenza A per ACE-inibitori, calcio-antagonisti e beta-bloccanti, classe di raccomandazione I e livello di evidenza B per antagonisti recettoriali per l'angiotensina II), a cui vanno associate terapia ipolipidizzante, aspirina ed eventuale cessazione del fumo di tabacco [16].

La rivascularizzazione va considerata in presenza di sintomi collegati a una stenosi significativa dell'arteria renale: nelle Tabelle II e III sono elencate le indicazioni a tale trattamento [16,31,33].

Indipendentemente dalle indicazioni fornite dalle linee guida, ogni paziente va valutato

Quadro clinico	Indicazione	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
Asintomatica in rene vitale (lunghezza > 7 cm)	Può essere presa in considerazione (utilità non provata)	IIb	C
Sintomatica con			
Ipertensione accelerata, maligna, resistente; ipertensione in terapia non tollerata; ipertensione con rene piccolo monolaterale non spiegabile	È ragionevole	IIa	B
Malattia renale cronica in stenosi bilaterale o monolaterale su monorene funzionante	È ragionevole	IIa	B
Stenosi monolaterale e insufficienza renale cronica	Può essere presa in considerazione	IIb	C
Scompenso cardiaco congestizio o edema polmonare improvviso, non spiegabili	È indicata	I	B
Angina instabile	È ragionevole	IIa	B

attentamente, considerando il quadro clinico nel suo contesto (età, comorbidità, difficoltà per ottimizzare la terapia) per poter fare la scelta migliore [34]. La nostra paziente è stata indirizzata all'intervento di angioplastica con stenting, sicuramente per l'impossibilità di tenere sotto controllo i valori pressori nonostante cinque farmaci antipertensivi (l'ipertensione di per sé è un importante fattore di rischio cardiovascolare [14]), ma anche consi-

derando il quadro clinico generale decisamente buono a dispetto degli 83 anni, nell'intento di prevenire probabili complicanze quali uno scompenso ventricolare sinistro.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

Tabella III

Indicazione a rivascolarizzazione della stenosi dell'arteria renale significativa [16,31]

BIBLIOGRAFIA

1. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87
2. Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 543-7
3. Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, Bucci A, Di Gioacchino M et al. White-coat resistant hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1302-7
4. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 1441-4
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52
6. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Progr Cardiovasc Dis* 2009; 52: 184-95
7. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005; 68: 203-301
8. Moser M, Setaro JF. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355: 385-92
9. Dworkin LD, Cooper CJ. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1972-8
10. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 443-51
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
12. O'Rourke JE, Richardson WS. Evidence based management of hypertension: what to do when blood pressure is difficult to control. *BMJ* 2001; 322: 1229-32

13. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension. An overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57
14. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510-e526
15. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-42
16. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 2006; 113: e463-e654
17. Fava C, Minuz P, Patrignani P, Morganti A. Renal artery stenosis and accelerated atherosclerosis: which comes first? *J Hypertens* 2006; 24: 1687-96
18. Colyer WR Jr, Cooper CJ. Cardiovascular morbidity and mortality and renal artery stenosis. *Progr Cardiovasc Dis* 2009; 52: 238-42
19. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 329-35
20. Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD 002944 DOI: 10.1002/14651858.CD002944
21. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44-50
22. Pizzolo F, Mansueto G, Minniti S, Mazzi M, Trabetti E, Girelli D et al. Renovascular disease: effect of ACE gene deletion polymorphism and endovascular revascularization. *J Vasc Surg* 2004; 39: 140-7
23. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2006; 145: 901-12
24. Bax L, Woittiez AJJ, Kouwemberg HJ, Mali WPTM, Buskens E, Beek FJA et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 840-8
25. The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1953-62
26. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 282-6
27. Rocha-Singh K, Jaff MR, Rosenfield K; ASPIRE-2 Trial Investigators. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty: the ASPIRE-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 776-83
28. Zeller T, Müller C, Frank U, Bürgelin K, Horn B, Schwarzwälder U et al. Stent angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis in patients with diabetes mellitus and nephrosclerosis. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003; 58: 510-5
29. Hughes JS, Dove HG, Gifford RW Jr, Feinstein AR. Duration of blood pressure elevation in accurately predicting surgical cure of renovascular hypertension. *Am Heart J* 1981; 101: 408-13
30. Textor SC. Progressive hypertension in a patient with "incidental" renal artery stenosis. *Hypertension* 2002; 40: 595-600
31. White CJ. Management of renal artery stenosis: the case for intervention, defending current guidelines, and screening (drive-by) renal angiography at the time of catheterization. *Progr Cardiovasc Dis* 2009; 52: 229-37
32. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzhum A, Stoess B, Gebel MJ et al. Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-7
33. Rocha-Singh KJ, Eisenhauer AC, Textor SC, Cooper CJ, Tan WA, Matsumoto AH et al; American Heart Association Writing Group 8. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II: Intervention for renal artery disease. *Circulation* 2008; 118: 2873-8
34. Textor SC, McKusick MM, Misra S, Glockner J. Timing and selection for renal revascularization in an era of negative trials: what to do? *Progr Cardiovasc Dis* 2009; 52: 220-8