

# Un caso di ipertensione refrattaria in donna con insufficienza renale

A. Zuccalà<sup>1</sup>, F. Losinno<sup>2</sup>, S. Fiorenza<sup>1</sup>, F. Lifrieri<sup>1</sup>, R. Rapanà<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Maria della Scaletta, Imola (BO)

<sup>2</sup> Servizio di Cardiagnostica, Policlinico S. Orsola, Bologna

## Refractory hypertension in a female patient with renal failure

*We report one sixty-seven years-old female who presented with hypertension refractory to antihypertensive drugs. She had an elevated BP for approximately 15 years. In the last 8-10 months her hypertension had become difficult to control. Her BP ranged between 180/100 mmHg and 220/120 mmHg on atenolol 100 mg once daily, methyldopa 500 mg three times daily, furosemide 25 mg twice daily, doxazosine 4 mg twice daily. When she was referred to our unit serum creatinine was 2.3 mg/dL and she had a mild proteinuria (70 mg/dL) without microematuria. Ultrasonography showed a left kidney size in the low-normal range (LD 11 cm) and a small right kidney (LD 9 cm). Renal angiography showed a severe, ostial stenosis of the left renal artery and a total thrombosis of the right renal artery with a blood supply to the right kidney provided by collateral channels. An ACE-I was added to the therapy but a sharp increase in serum creatinina (up to 6.4 mg/dL) prompted us to withdraw the drug.*

*She underwent a renal angioplasty on the left side and a Palmaz stent was placed. The control angiography showed a good anatomical result.*

*Three months after the manoeuvre the patient was again referred to our unit with headache, nausea vomiting and hypertension refractory to amlodipine 10 mg/day, doxazosine 4 mg twice a day, atenolol 50 mg/day, furosemide 50 mg/day. A doppler ultrasonography and a magnetic resonance angiogram showed no restenosis on the treated artery.*

*An ACE-I was again administered and BP on this drug was 145/90 mmHg after one month and 130/85 after three months. Headache, nausea and vomiting disappeared. Serum creatinina kept unchanged (2.2 mg/dL).*

**Comment.** *In this case the benefit of angioplasty on blood pressure control was indirect. Apparently the manoeuvre showed no effect on blood pressure, but the angioplasty allowed us to use of an ACE-Inhibitor, without any negative effect on renal function, and thus to adequately control blood pressure. (G Ital Nefrol 2005; 22: 617-20)*

**KEY WORDS:** *Renal artery stenosis, Renovascular hypertension, Ischaemic nephropathy, Hypertensive nephrosclerosis, ACE-inhibitor*

**PAROLE CHIAVE:** *Stenosi arteria renale, Ipertensione renovascolare, Nefropatia ischemica, Nefroangiosclerosi, ACE-inibitori*

Caso clinico: Donna di 67 anni ricoverata per ipertensione refrattaria, sintomatica. La paziente risultava ipertesa da circa 15 anni e negli ultimi tempi il controllo pressorio era diventato particolarmente difficile con valori pressori oscillanti tra i 180/100 ed 220/120 mmHg nonostante una terapia a base di atenololo 100 mg/die, alfametildopa 500 mg tre volte al dì, furosemide 40 mg/die, doxazosina 4 mg due volte al dì.

All'ingresso in reparto l'esame fisico risultava sostanzialmente negativo, in particolare erano assenti, soffi

vascolari, edemi periferici ed i polsi arteriosi erano presenti. La pressione arteriosa era elevata (220/115 mmHg); il fundus oculi era di 2° grado. Un elettrocardiogramma mostrava segni di ipertrofia ventricolare sinistra (indice di Sokolow positivo, con segmento ST-T da sovraccarico) Il laboratorio mostrava una creatinemia pari a 2.3 mg/dL e una proteinuria moderata 70 mg/dL in assenza di microematuria. Una ecografia addominale mostrava una asimmetria renale significativa (diametro longitudinale del rene destro 9 cm, del rene sinistro 11 cm).

## Test di verifica

### 1) Quale è la vostra diagnosi?

- Glomerulonefrite cronica
- Stenosi bilaterale delle arterie renali
- Stenosi monolaterale dell'arteria renale sinistra
- Stenosi monolaterale destra associata a pielonefrite cronica sinistra.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Veniva effettuato uno studio funzionale separato dei due reni con radioisotopi che dava i seguenti risultati: filtrato glomerulare totale 26 mL/min, contributo funzionale del rene destro 19% pari a 5 mL/min, del rene sinistro 81% pari a 21 mL/min. Fu eseguita un'angiografia addominale che mostrava un'arteria renale di destra completamente trombizzata ed una stenosi dell'85%, ostiale dell'arteria renale sinistra (Fig. 1).

## Test di verifica

### 2) Cosa avreste fatto?

- Avreste optato per una terapia con ACE-inibitore
- Avreste effettuato un intervento chirurgico di nefrectomia a destra e by-pass a sinistra
- Avreste effettuato un'angioplastica a sinistra
- Avreste effettuato un'angioplastica più stent a sinistra.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Fu in effetti aggiunto alla terapia un ace-inibitore con una discreta risposta dei valori pressori che si portarono sui 170/95 ma un brusco aumento della creatinemia fino a 6.2 mg/dL ci costrinse a sospendere il farmaco. Fu quindi effettuata una angioplastica con posizionamento di stent a carico dell'arteria renale sinistra con buon successo tecnico (Fig. 2) (completo rimodellamento del vaso) senza effetti importanti sulla pressione arteriosa che restava elevata 180/105 nonostante la terapia. La terapia antipertensiva fu modificata con l'aggiunta di amlodipina 10 mg (al posto della alfametidopa) e fu aggiunta cardioaspirina. Tre mesi dopo l'intervento i valori pressori restavano fuori controllo con pressione media delle 24 ore pari a 175/100 e picchi pressori fino a 230/140 mmHg). Fu effettuato un controllo della stenosi con angioRM ed un eco-colorDoppler ma entrambi gli esami confermarono l'assenza di ristenosi a carico dell'arteria renale sinistra che risultava completamente pervia.

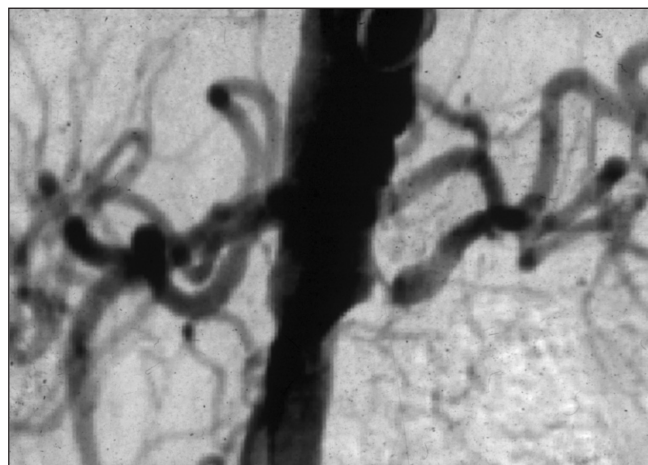


Fig. 1 - Stenosi dell'arteria renale sinistra prima dell'angioplastica.



Fig. 2 - La stessa stenosi dopo trattamento con angioplastica e stent.

## Test di verifica

### 3) Cosa avreste fatto?

- Avreste asportato chirurgicamente il rene sinistro
- Avreste tentato un'angioplastica anche a sinistra
- Avreste introdotto in terapia un ace-inibitore
- Avreste aumentati le dosi degli altri farmaci (perché l'ace-inibitore in questo paziente è pericoloso per la funzione renale).

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Fu quindi reintrodotta in terapia un ACE-inibitore con buona risposta dei valori pressori (PA 145/90). Tre mesi più tardi la PA era ancora migliorata (130/85) e si cominciò a

ridurre la terapia antipertensiva sospendendo la doxazosina e riducendo le dosi di amlodipina. La PA restava assolutamente controllata (130/80) ed il benessere del paziente era decisamente aumentato. La funzione renale restava sostanzialmente invariata (creatininemia 2.2 mg/dL). Lo studio della funzione separata dei due reni mostrava l'assenza completa di funzione a carico del rene destro ma un miglioramento funzionale a carico del rene sinistro il cui filtrato passava da 21 a 27 mL/min pari al 100% della funzione globale.

Dopo un anno la paziente mostrava sempre un buon controllo della pressione arteriosa (130/80) con funzione renale stabile (creatininemia 2.2-2.3 mg/dL).

## Interpretazione e commento

Questo caso dimostra la complessità dei rapporti che intercorrono tra la stenosi dell'arteria renale, il danno dei reni tributari ed il controllo pressorio.

Al momento del primo ricovero il paziente presentava una ipertensione verosimilmente multifattoriale (ipertensione essenziale, insufficienza renale, stenosi bilaterale), ma ciò che rendeva la pressione refrattaria era la presenza della stenosi bilaterale. Tali stenosi attivavano con ogni probabilità due meccanismi diversi e complementari la ritenzione sodica parzialmente refrattaria alla terapia diuretica tipica delle stenosi bilaterali ed una secrezione inappropriata di renina. La somministrazione di ACE inibitore eliminava uno dei due meccanismi (l'inappropriata secrezione di renina) ma aggravava l'insufficienza renale eliminando la vasocostrizione compensatoria dell'arteriola efferente.

Dopo angioplastica-stent la patogenesi dell'ipertensione refrattaria cambiava e veniva a dipendere dalla secrezione di renina da parte del rene destro. Si aveva una trasformazione che, fatte le debite differenze tra la complessità della clinica e la semplicità dei modelli sperimentali, corrispondeva al passaggio da una ipertensione renovascolare two-kidneys-two-clips ad una di tipo two-kidneys-one-clip. Tale ipertensione è legata alla liberazione di renina e quindi è responsiva all'ACE-inibizione che in effetti ha indotto nella paziente un buon controllo pressorio. Altro effetto importante dell'angioplastica è stato l'aver eliminato la dipendenza del filtrato glomerulare del rene sinistro, dall'attivazione del sistema renina-angiotensina intrarenale. Pertanto la somministrazione di ACE-I dopo la manovra non induceva più l'aumento della creatininemia che si aveva prima di effettuarla.

Lo studio della funzione renale separata con radioisotopi mostra un altro interessante fenomeno: il comportamento opposto che assume la funzione dei due reni con la somministrazione dell'ACE-I. A destra dove la presenza della occlusione con circolazione sanguigna sostenuta dai circoli collaterali rendeva il filtrato dipendente dall'attivazione del sistema renina-angiotensina si ha la completa scompar-

sa della filtrazione. A sinistra dove la vasocostrizione dei vasi preglomerulari da parte dell'angiotensina II secreta dal rene trombizzato controlaterale induceva verosimilmente una caduta del flusso plasmatico glomerulare si ha un aumento della filtrazione glomerulare.

Da notare che l'insufficienza renale resta sostanzialmente invariata dopo angioplastica (creatininemia 2.3 mg/dL al momento del ricovero versus 2.2 mg/dL dopo angioplastica) e quindi è da attribuire alla nefroangiosclerosi.

## Riassunto

Viene descritto il caso di una donna di 67 anni, ricoverata per una ipertensione refrattaria alla terapia antipertensiva. La paziente era ipertesa da circa 15 anni ma negli ultimi 8-10 mesi la sua pressione arteriosa (PA) era diventata di difficile controllo con valori oscillanti tra i 180/100 ed i 220/120 mmHg nonostante una politerapia (atenololo 100 mg/die, alfametildopa 500 mg 3 volte al dì, furosemide 25 mg 2 volte al dì, doxazosina 4 mg 2 volte al dì). Al momento del ricovero la creatininemia era pari a 2.3 mg/dL presentava una modesta proteinuria (70 mg/die) senza microematuria. Una ecografia renale mostrava reni ridotti di volume soprattutto a destra (DL 9 cm) ma anche in minor misura a sinistra (DL 11 cm). Fu aggiunto alla terapia un ACE-inibitore che portò ad un discreto miglioramento della PA ma un netto aumento della creatininemia (fino a 6.4 mg/dL) ci costrinse a sospendere tale farmaco.

Fu quindi effettuata un'angiografia che mostrò una stenosi ostiale severa dell'arteria renale sinistra con trombosi completa dell'arteria renale destra e parenchima omolaterale irrorato da abbondanti circoli collaterali. Nella stessa seduta fu effettuata una angioplastica con posizionamento di stent a sinistra ed il risultato anatomico della manovra fu buono. La creatininemia dopo la manovra si stabilizzava sui 2.2 mg/dL.

Dopo un transitorio miglioramento dell'ipertensione, la paziente fu nuovamente ricoverata dopo tre mesi con ipertensione non controllata, nausea e cefalea. Un eco-color Doppler ed un'angio-risonanza esclusero una ristenoasi dell'arteria dilatata. Fu aggiunto alla terapia un ACE-inibitore e la pressione arteriosa divenne perfettamente controllata (130/85) senza nessuna variazione della creatininemia (2.2 mg/dL).

Indirizzo degli Autori:  
Dr. Alessandro Zuccalà  
Servizio di Nefrologia e Dialisi "Laerte Poletti"  
Ospedale S. Maria della Scaletta  
Via Montericco, 4  
40026 Imola (BO)  
e-mail: a.zuccala@ausl.imola.bo.it

## **Bibliografia**

1. Anderson WP, Denton KM, Woods RL, Alcorn D. Angiotensin II and the maintenance of GFR and renal blood flow during renal artery narrowing. *Kidney Int* 1990; 38 (suppl 30): S109-13.
2. Imanishi M, Akabane S, Takamiya M, et al. Critical degree of renal arterial stenosis that causes hypertension in dogs. *Angiology*. 1992 Oct; 43: 833-42.
3. Anderson S, McNay JL, Kishimoto T. Association between autoregulation and pressure dependency of renal vascular responsiveness in dogs. *Circ Res*. 1969 May; 24: 599-605.
4. Textor SC, Novick AC, Tarazi RC, Klimas V, Vidt DG, Pohl M. Critical perfusion pressure for renal function in patients with bilateral atherosclerotic renal vascular disease. *Ann Intern Med*. 1985 Mar; 102: 308-14.
5. van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, Beek FJ, Mali WP, Koomans HA. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 1998; 53: 986-93.
6. Suresh M, Laboi P, Mamtora H, Kalra PA. Relationship of renal dysfunction to proximal arterial disease severity in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 631-6.
7. Plouin P-F, Rossignol P, Bobrie G. Atherosclerotic renal artery stenosis: to treat conservatively, to dilate, to stent, or to operate? *JASN* 2001; 12: 2190-6.
8. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Deinum J, Steyeberg EW, Habbema JDF. Which patients with hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis benefit from immediate intervention? *J Hum Hypertens*. 2004 Feb; 18: 91-6.