

# ERITROCITOSI, STENOSI DELL'ARTERIA RENALE E IPERTENSIONE ARTERIOSA NEL TRAPIANTO DI RENE

**Annibale Marinelli, Franco Della Grotta**

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti di Anzio-Nettuno, Anzio (RM)

## **Erythrocytosis, renal artery stenosis and arterial hypertension in a kidney transplant recipient**

*A 53-year-old man with end-stage renal disease received a cadaver kidney after 15 months of peritoneal dialysis. Within one year of transplantation he developed hypertension and erythrocytosis. Percutaneous transluminal angioplasty was performed but 13 months later magnetic resonance angiography showed an anastomotic stenosis of the renal artery in the graft. In the meantime, he was submitted to venesections while the hypertension proved resistant to a multiple-drug combination. After two years, color Doppler sonography performed at our unit showed a noncritical stenosis, so we decided to start the patient on ACE inhibitors followed by angiotensin receptor blockers. A reduction of hematocrit to <50% and partial control of blood pressure with stable renal function was obtained. Later we added minoxidil at low dosage, which resulted in excellent blood pressure control. The diagnosis of hemodynamically significant stenosis is not always easy to make; in this case a correct diagnosis was helpful for the treatment of erythrocytosis.*

Conflict of interest: None

### **KEY WORDS:**

Doppler-ultrasound,  
Erythrocytosis,  
Hypertension,  
Minoxidil,  
Renal artery stenosis,  
Renal transplant

### **PAROLE CHIAVE:**

Eco-Doppler,  
Eritrocitosi,  
Ipertensione arteriosa,  
Minoxidil,  
Stenosi arteria renale,  
Trapianto di rene

### **✉ Indirizzo degli Autori:**

Dr. Annibale Marinelli  
Piazza San Domenico Savio 1  
00181 Roma  
e-mail: annibalemarinelli@virgilio.it

Si descrive il caso di un paziente maschio, caucasico, di 53 anni, sottoposto a trapianto di rene nel Maggio 2005 da donatore cadavere.

La storia clinica del paziente inizia nel 1994 quando vengono occasionalmente rilevati valori pressori elevati e si inizia terapia anti-ipertensiva con beta-bloccanti.

Clinicamente nulla da segnalare sino al Gennaio 2002, quando per comparsa di astenia e calo ponderale si ricovera in ambiente ospedaliero; in tale occasione viene posta diagnosi di insufficienza renale cronica (stadio IV DOQI). Giunge alla nostra osservazione nel Febbraio 2004, dove per ulteriore peggioramento della funzione renale viene avviato al trattamento dialitico peritoneale. Ad Aprile 2005 i valori pressori risultano controllati in modo soddisfacente (PA 120/80 mmHg) da una duplice terapia farmacologia (ramipril 5 mg e amlodipina 5 mg) mentre l'anemia, secondaria all'insufficienza renale, si mantiene nel

range terapeutico (Ht 34%) con eritropoietina a basso dosaggio (darboepoetina 10 ucg/sett.).

Il mese successivo è sottoposto a trapianto di rene da cadavere in fossa iliaca dx con anastomosi termino-laterale dei vasi renali sui vasi iliaci esterni del ricevente.

Il decorso post-operatorio è caratterizzato da una buona ripresa della diuresi e miglioramento degli indici di funzionalità renale. Non episodi di rigetto. Alla dimissione (28/05/2005) la creat è 1.9 mg/dL, l'Hb 10.4 g/dL. L'eco-Doppler del rene trapiantato risulta nella norma.

Il paziente torna alla nostra struttura nel Gennaio 2006; gli esami mostrano creat 1.6 mg/dL con valori di ematocrito del 50%; ipertensione arteriosa severa in politerapia (diuretici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti, alfa-bloccanti, clonidina).

La terapia immunosoppressiva quotidiana risulta essere la seguente: ciclosporina 75 mg x 2, micofenolato

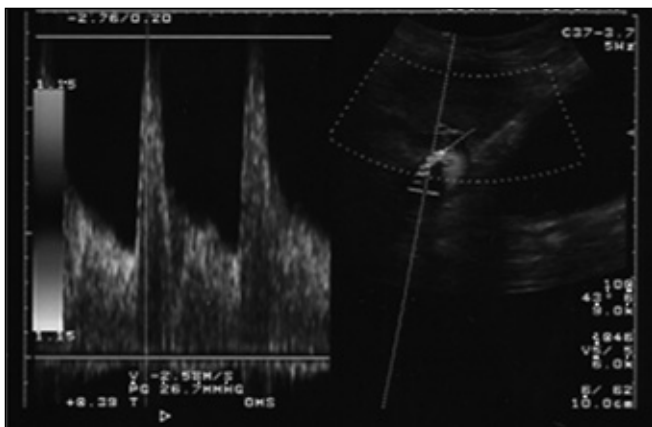


Fig. 1 - Velocità di Picco sistolico all'origine dell'arteria renale.

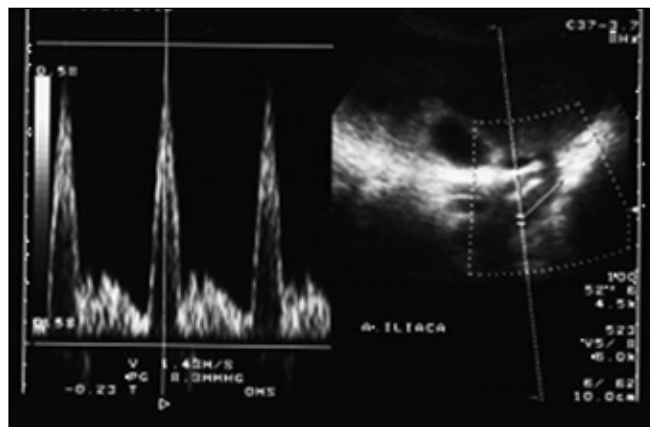


Fig. 2 - Velocità di picco sistolico dell'arteria iliaca esterna in sede pre-anastomotica (presenza di flusso diastolico).

mofetil 500 mg x 3, deltacortene 10 mg con ciclosporina basale di 126 ng/ml e alla 2<sup>a</sup> ora di 748 ng/ml.

Nel Marzo dello stesso anno si sottopone presso il proprio Centro Trapianto ad angioplastica a livello dell'anastomosi arteriosa del rene trapiantato; contestualmente inizia la prima seduta di salasso-terapia per eritrocitosi (Ht>53%), che verrà poi ripetuta successivamente a Giugno, Settembre e Novembre. Nel Gennaio 2007 viene sottoposto a nefrectomia dx per carcinoma a cellule chiare del rene (T1, Mx, Nx); sospende quindi la ciclosporina e inizia terapia con sirolimus 2 mg x 2 mentre mantiene il micofenolato mofetil (500 x 2 mg/die), e il deltacortene (5 mg/die). Nonostante il cambio di terapia immunosoppressiva non si ha un miglioramento dei valori pressori (è noto come la ciclosporina rispetto al sirolimus abbia un effetto ipertensivante). A Marzo ripete il salasso (Ht 57%) e un mese dopo esegue Angio-RM del rene trapiantato che documenta focale riduzione di calibro dell'arteria renale compatibile per stenosi segmentaria perianastomotica, suscettibile di trattamento endovascolare. Marcata tortuosità degli assi iliaci. Non si rilevano stenosi a carico dell'arteria renale sx del rene superstite. A Giugno gli esami ematochimici sono i seguenti: creatinina 1.42 mg/dL ed Ht del 48% con la seguente terapia: sirolimus 1 mg/2 mg a giorni alterni, cellcept 500 mg x 2/die, deltacortene 5 mg/die, barnidipina 20 mg/die, doxazosina 4 mg x 2, clonidina 300 mg x 2/die, labetalolo 100 mg ½ cpr/die, furosemide 25 mg/die con valori pressori di 160/110 mmHg.

Eseguiamo un eco-color-doppler del rene trapiantato nel nostro reparto (Toshiba Corevision SSA-350 A) rilevando i seguenti parametri: assenza di picco sistolico precoce, scomparsa della finestra sistolica, VPS dell'arteria renale all'anastomosi 2.58 m/s (Fig. 1) con angolo di insonazione di 43°, VD di 0.9 m/s,

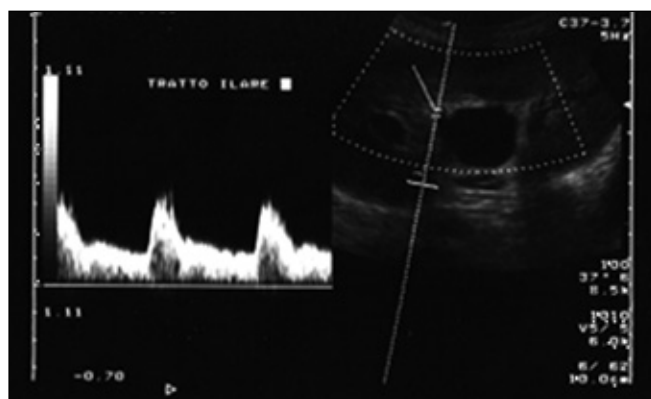


Fig. 3 - Flusso nel tratto ilare dell'arteria renale.

rapporto velocità anastomosi arteria renale/iliaca esterna di 1.8 (Fig. 2) con analisi spettrale nel tratto medio e ilare dell'arteria nei limiti (Fig. 3). A livello intraparenchimale indici di resistenza (media di 3 campionamenti) di 0.7.

Intanto, a due anni dal trapianto, il paziente continua a sottoporsi a salasso-terapia.

Il quesito che ci si pone a questo punto è il seguente: trattasi di stenosi emodinamicamente non critica, stenosi emodinamicamente significativa o kinking dell'arteria renale? (Si ricorda inoltre che il paziente era già stato sottoposto ad una prima angioplastica).

Propendendo per la prima ipotesi, si decide di iniziare terapia con ACE-inibitori (ramipril 1.25 mg/die) a dosaggio crescente in base alla risposta terapeutica, controllando nel breve i parametri della funzionalità renale. A distanza di 2 mesi, con 10 mg/die di ramipril, l'ematocrito si assesta valori del 47%, la creatinina non peggiora, (1.31 mg/dL) e i valori pres-

sori sono lievemente ridotti anche se risultano ancora scarsamente controllati (150/100 mmHg).

Ad Ottobre per valori di ematocrito del 52% si aggiunge telmisartan con titolazione sino a 80 mg (26/10 → creat 1.42) e successivamente nel Febbraio 2008, per ipertensione arteriosa ancora severa, nonostante una terapia antiipertensiva composta da 7 farmaci, minoxidil 5 mg/die (creatininemia 1.7 mg/dL, Ht 47%).

A Giugno 2008, dopo 1 anno di stabilità dell'emocromo, il paziente viene sottoposto a nuova seduta di salasso-terapia (Ht 53%); per contro, a fronte della comparsa di edemi declivi importanti, la pressione arteriosa si è normalizzata (120/80 mmHg), con 5 mg x 2/die di minoxidil e 5 mg/die di ramipril, sospendendo gli altri farmaci antiipertensivi.

L'aspetto del rene trapiantato all'eco-color-doppler e all'angio-RM resta invariato.

## DISCUSSIONE

Il caso in questione pone l'attenzione sulle difficoltà diagnostiche ed interpretative nella stenosi dell'arteria renale. L'eritrocitosi e la stenosi dell'arteria renale sono evenienze relativamente frequenti nel trapianto renale.

La stenosi dell'arteria renale si evidenzia nell'1-23% (1) dei pazienti sottoposti a trapianto di rene e può svilupparsi in tempo variabile. L'eritrocitosi (Ht > 51%) si sviluppa tra l'8.1% (2) e il 21.6% (3) dei trapianti e può contribuire all'ipertensione arteriosa, all'ipertrofia ventricolare e all'insorgenza di eventi tromboembolici.

La sede della stenosi è solitamente il punto dell'anastomosi. Una stenosi si definisce emodinamicamente significativa quando supera il 75% del lume del vaso. Nel trapianto di rene un'accelerazione di flusso può determinarsi anche per "kinking" dell'arteria renale.

La diagnosi di stenosi dell'arteria renale si basa su segni diretti ed indiretti legati all'alterazioni della curva spettrale.

Nella sede di stenosi si registra un incremento della VPS e della VD, accompagnata da marcata dispersione spettrale e scomparsa della finestra sistolica.

Secondo Meola (4) criteri diretti di stenosi sono rappresentati da VPS >180-200 cm/sec e VD >90 cm/sec con angolo di insonazione compreso tra 20 e 60 gradi.

Thalhammer (5) indica una VPS >250 cm/sec e un rapporto >2 tra velocità massima sistolica dell'arteria renale rispetto all'arteria iliaca indicativo di stenosi emodinamica.

Un appiattimento del picco sistolico precoce e l'aspetto *parvus-tardus* dell'onda delle arterie ilari,

rappresentano un segno indiretto molto sensibile di stenosi serrata mentre indici di resistenza intraparenchimali >0.50 ne escludono la presenza (6).

In questo caso criteri a favore di una stenosi critica sono costituiti da una VPS >180 cm/sec con angolo di insonazione adeguato e dall'assenza del picco sistolico precoce; di contro, la mancanza di segni indiretti quali il *parvus-tardus*, un rapporto reno-iliaco <2 e indici di resistenza intra-parenchimali di 0.7 con una VD *borderline*.

Il reperire un flusso regolare all'analisi velocimetrica nel tratto medio e ilare dell'arteria renale ci ha orientato quantomeno verso una stenosi non significativa.

L'impiego della angio-RM presenta una sensibilità e specificità variabile a seconda delle tecniche utilizzate, rimanendo una metodica valida solo per stenosi arteriose renali presenti a livello dell'anastomosi. Recentemente l'impiego del gadolinio ne ha migliorato l'attendibilità (7).

Gli ACE-inibitori (8) e i sartanici costituiscono il trattamento di scelta nell'eritrocitosi, ma sono controindicati nella stenosi dell'arteria renale per il rischio di determinare un'insufficienza renale acuta.

In questo caso si è iniziato gradualmente ad aggiungere alla terapia antiipertensiva dosaggi crescenti di ramipril e successivamente di telmisartan con frequenti e ravvicinati controlli della funzionalità renale.

Il mantenimento di parametri renali stabili nel tempo ha avvalorato la diagnosi di stenosi non critica e nel contempo ha permesso di controllare meglio i valori di ematocrito.

Dopo un iniziale miglioramento invece la pressione arteriosa si è assestata decisamente a valori ancora elevati. L'aggiunta di un farmaco quale il minoxidil, anche se poco impiegato nel trapianto di rene (9), ha determinato un controllo pressorio ottimale con sospensione di altri agenti antiipertensivi e diminuzione pertanto nell'assunzione di farmaci.

La patogenesi dell'ipertensione arteriosa nel rene trapiantato è multifattoriale (10). Oltre alla stenosi emodinamica del rene trapiantato e dei reni nativi, all'eritrocitosi, agli inibitori delle calcineurine e agli steroidi, altre possibili cause sono da ascrivere alla nefropatia da trapianto e a fattori legati al donatore. Nello specifico, si è ritenuto di escludere le cause secondarie a stenosi dell'arteria renale, a terapia con ciclosporina (sostituita con sirolimus senza modificazioni pressorie) e all'impiego dello steroide, vista l'assunzione di bassi dosaggi di daltacortene; restano possibili le altre ipotesi.

Il caso in questione pone l'attenzione sulla difficoltà nel porre diagnosi di stenosi arteriosa critica in presenza di parametri non univoci. L'impiego degli

ACE-inibitori e dei sartanici, pur non migliorando la pressione arteriosa, ha permesso di rallentare la necessità dei salassi.

## RIASSUNTO

Maschio caucasico di 53 anni sottoposto a trapianto di rene da cadavere dopo 15 mesi di dialisi peritoneale. Comparsa di ipertensione arteriosa ed eritrocitosi a distanza di 1 anno dal trapianto. Sottoposto ad una prima angioplastica, una angio-RMN 13 mesi dopo evidenziava una stenosi a livello dell'anastomosi dell'arteria renale del trapianto; nel frattempo il paziente veniva sottoposto a salasso-terapia mentre l'ipertensione risultava resistente all'associazione di più farmaci. Dopo 2 anni, un esame

eco-color-Doppler eseguito presso la nostra struttura mostrava una stenosi non critica; a questo punto abbiamo iniziato terapia con ACE-inibitori e in un secondo tempo con sartanici, ottenendo una riduzione dell'ematokrito <50%, un parziale controllo della pressione arteriosa con una stabilità della funzione renale. Successivamente abbiamo aggiunto alla terapia minoxidil a basso dosaggio con un eccellente controllo pressorio. La diagnosi di stenosi emodinamicamente significativa non è sempre così facile; in questo caso una corretta diagnosi ha permesso di trattare l'eritrocitosi.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Peteresen J. Renal artery stenosis in kidney transplants. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 142-8.
2. Sumrani NB, Daskalakis P, Miles AM, et al. Erythrocytosis after renal transplantation. A prospective analysis. *ASAJO J* 1993; 39: 51-5.
3. Qunibi WY, Barri Y, Devol E, al-Furayh O, Sheth K, Taher S. Factors predictive of post-transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 1991; 40: 1153-9.
4. Meola M. Color-Doppler of renovascular disease. *G Ital Nefrol* 2007; 24 (5): 425-45.
5. Thalhammer C, Aschwanden M, Mayr M, Staub D, Jaeger KA. Colour-coded duplex sonography after renal transplantation. *Ultraschall Med* 2007; 28: 6-21.
6. O'Neill WC, Baumgarten DA. Ultrasonography in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 663-78.
7. Law YM, Tay KH, Gan YU, Cheah FK, Tan BS. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography in renal artery stenosis: comparison with digital subtraction angiography. *Hong Kong Med J* 2008; 14: 136-41.
8. Esposito R, Giammarino A, De Blasio A, et al. Ramipril in post-renal transplant erythrocytosis. *J Nephrol* 2007; 20: 57-62.
9. De Meyer M, Pirson Y, Squifflet JP, De Plaen JF, van Ypersele de Strihou C, Alexandre GP. Minoxidil treatment of refractory arterial hypertension following a kidney transplant. *Nephrologie* 1983; 4 (1): 10-3.
10. Tedla F, Hayashi R, McFarlane SI, Salifu MO. Hypertension after renal transplant. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 538-45.

## NOTA DELL'EDITOR-IN-CHIEF

Questo caso clinico ha sollevato alcune osservazioni e perplessità da parte dei revisori che anch'io condivido. Tuttavia penso che il caso possa essere utile da un punto di vista didattico poiché esprime la complessità delle scelte cliniche e può essere un utile momento di riflessione.

I revisori segnalavano che numerosi elementi suggerivano l'esistenza di una stenosi emodinamicamente significativa:

1) dopo la prima angioplastica sulla stenosi anastomotica, la persistenza della ipertensione severissima che richiedeva 7 farmaci ipotensivi in associazione (ipertensione di entità difficile da riscontrare in trapiantati con buona funzione renale come nel presente caso e che non migliorava per nulla dopo sospensione dell'inibitore della calcineurina, noto agente ipertensivante);

2) la persistenza della eritrocitosi (nonostante l'introduzione in terapia immunosoppressiva di un m-TOR inibitore, notoriamente anemizzante) che richiedeva salassi ripetuti;

3) la mancata riduzione della creatininemia nonostante la sospensione della ciclosporina;

4) l'esito dell'angio RM che evidenziava ancora una stenosi perianastomotica suscettibile di trattamento endovascolare;

5) una elevata VPS all'ecocolordoppler della anastomosi arteriosa e in generale reperti ecodoppler non univoci;

6) la riduzione della funzionalità renale dopo terapia con bloccanti del RAAS (ultima creatininemia 1.7 mg/dL, nonostante terapia immunosoppressiva senza ciclosporina).

Tutto ciò avrebbe dovuto consigliare di ripetere l'angiografia e portare ad una possibile angioplastica od eventualmente alla correzione chirurgica.

Il fatto che la prima angioplastica non avesse dato risultati positivi non significava necessariamente che non ci si trovasse davanti ad una stenosi non critica, anzi. Le stenosi anastomotiche possono recidivare e sono anche le più resistenti al trattamento endovascolare (che a volte deve essere ripetuto) e possono richiedere più frequentemente di quelle post-anastomotiche il trattamento chirurgico.