

# L'ipertensione renovascolare

**Vito Cagli**

*Libero Docente Università di Roma "La Sapienza"*

## Riassunto

I notevoli progressi delle ricerche di immagine, della farmacoterapia anti-ipertensiva e delle tecniche di rivascolarizzazione renale hanno cambiato negli ultimi dieci anni il panorama della malattia renovascolare. Ciò è particolarmente vero per quanto riguarda la stenosi arteriosclerotica dell'arteria renale che resta una delle cause più frequenti di ipertensione arteriosa secondaria.

La presente rassegna riassume le attuali vedute sulla malattia renovascolare, con particolare riguardo alla stenosi arteriosclerotica dell'arteria renale. La conclusione principale è che, così come in ogni condizione morbosa complessa, la scelta circa il trattamento da intraprendere nella ipertensione arteriosa renovascolare deve essere decisa caso per caso.

## Summary

Major improvements in imaging, medical therapy, and techniques of renal revascularization have changed the landscape of renovascular disease during the past decade.

This has been particularly true for atherosclerotic renal artery stenosis, which remain one of the most common detected causes of secondary hypertension.

This review summarized the current state of renovascular disease, focusing primarily on the problem of atherosclerotic renal artery stenosis. The main conclusion is that as with most complex disorders, management decisions must be highly individualized for patients with renovascular hypertension.

**Parole chiave:** Ipertensione renovascolare, Nefropatia ischemica, Rivascolarizzazione

**Key words:** Renovascular Hypertension, Ischemic nephropathy, Revascularization

L'ipertensione renovascolare (IRV), è una delle più comuni forme di ipertensione arteriosa secondaria correggibile, in quanto causata da una stenosi dell'arteria renale che può essere modificata favorevolmente con mezzi diversi. Di qui l'interesse per il suo riconoscimento e per un suo adeguato trattamento.

Alla base di questa condizione morbosa sta nel più gran numero dei casi una stenosi dell'arteria renale determinata da un restringimento del lume per alterazioni di tipo arteriosclerotico; solo più raramente il processo che causa la stenosi è una displasia fibromuscolare. Ancora più raramente la stenosi è determinata o da altre cause intrinseche, come un aneurisma dell'arteria renale, o da compressione estrinseca per processi morbosi di differente natura<sup>1</sup>.

La **stenosi dell'arteria renale** può avere due diverse conseguenze:

- La **nefropatia ischemica**, quando il quadro clinico è dominato dall'insufficienza renale;
- L'**ipertensione renovascolare** quando invece l'e-

lemento dominante è costituito dall'ipertensione arteriosa.

La stenosi dell'arteria renale può determinare insufficienza renale soltanto nel caso in cui sia bilaterale, oppure si associ ad alterazioni che coinvolgono anche il rene controlaterale (p.es nefroangiosclerosi) o in presenza di rene unico funzionante.

Quanto alla IRV va tenuto presente che non sempre la stenosi dell'arteria renale è causa di ipertensione e che la coesistenza di stenosi dell'arteria renale e di ipertensione arteriosa non significa che necessariamente la prima sia la causa della seconda.

Pertanto, la diagnosi di IRV non può discendere unicamente dall'accertamento della esistenza di una stenosi dell'arteria renale, perché questa condizione patologica può essere un semplice rilievo accidentale anche in pazienti asintomatici. In sostanza, alla stenosi dell'arteria renale possono corrispondere quattro condizioni diverse, accomunate dal termine di "malattia renovascolare":



- 1) nefropatia ischemica, quando domina l'insufficienza renale cronica;
- 2) ipertensione renovascolare, quando domina l'ipertensione arteriosa;
- 3) una combinazione delle due forme precedenti;
- 4) forma asintomatica, quando al rilievo di una stenosi dell'arteria renale (in genere con modesto restringimento del lume arterioso) non corrispondono né insufficienza renale, né ipertensione arteriosa.

Il meccanismo che lega la stenosi dell'arteria renale alla IRV è costituito dalla ischemia renale. Quando la stenosi raggiunge un grado sufficiente di riduzione del lume dell'arteria (70% o più), si viene a determinare una ipoperfusione del rene, capace di attivare la produzione di renina, a sua volta in grado di stimolare la produzione di angiotensina I, che, trasformata in angiotensina II, eserciterà la sua azione ipertensivante, mediante arteriolocostrizione generalizzata, in associazione con altri meccanismi (stimolo all'increzione di aldosterone, attivazione simpatica, stress ossidativo, endotelina, prostaglandine vasocostrittrici, ecc). Qualora l'entità della stenosi dell'arteria renale non sia tale da innescare, attraverso l'ischemia, il complesso meccanismo ora sinteticamente ricordato non vi sarà ipertensione. Se si considera però che nel soggetto adulto le stenosi sono in enorme prevalenza legate a processi arteriosclerotici e che in soggetti dai 50 anni in su la prevalenza dell'ipertensione arteriosa essenziale è molto elevata, non stupirà il fatto che in non pochi casi ci si trovi di fronte ad una ipertensione arteriosa *con* stenosi dell'arteria renale e non *da* stenosi dell'arteria renale. È dunque evidente che la diagnosi di IRV è notevolmente delicata e non può accontentarsi del rilievo, per quanto importante, di una stenosi dell'arteria renale<sup>2</sup>.

Nella diagnosi della IRV dobbiamo distinguere **tre fasi**.

La prima di queste è quella che porta al **sospetto diagnostico**. Nel maggior numero dei casi l'IRV decorre come una comune ipertensione arteriosa essenziale, ma taluni elementi possono indurre a sospettarla: età del paziente inferiore a 30 anni; inizio o viraggio brusco dell'ipertensione, con valori elevati; rilievo di soffio addominale; resistenza alla terapia con dosi piene di un'associazione con tre farmaci anti-ipertensivi, compreso un diuretico; presenza di stenosi arteriose periferiche in fumatore; progressivo peggioramento della funzione renale in un paziente iperteso.

Una seconda fase è quella delle **ricerche atte a dimostrare la presenza di stenosi dell'arteria renale**. Da questo punto di vista sono fondamentali le tecniche di imaging<sup>3</sup>, tra cui il primo esame da richiedere è quello di un *ecodoppler delle arterie renali* (sempre che sia possibile disporre di un operatore esperto in questo specifico campo di indagine), tenuto conto del fatto che si tratta di un'indagine non invasiva che, con stenosi di almeno il 50%, possiede una sensibilità e una specificità che giungono al 90% e oltre, salvo che non ci si trovi di fronte a pazienti obesi. Se l'esame ecodoppler ha messo in evidenza una stenosi, o se, nonostante la sua negatività, si hanno fondate ragioni per sospettare la IRV, l'ulteriore esame cui di preferenza ci si indirizza è l'*angiorisonanza magnetica* con somministrazione di gadolinio (angio RM). Infatti, la possibilità che questa tecnica offre, rispetto alla TC spirale, di evitare l'uso di mezzi di contrasto iodati, potenzialmente nefrotossici, ne fa l'indagine di scelta. Tuttavia, come è stato ribadito ancora di recente<sup>4</sup>, l'*angiografia digitale* con sottrazione di immagine rimane il metodo diagnostico più affidabile, anche se esso è indubbiamente più invasivo rispetto alla TC e alla RM, esponendo, tra l'altro, anche al rischio di malattia ateroembolica, per distacco di emboli colesterolici da una placca arteriosclerotica. Una terza fase è volta a stabilire se la stenosi messa in evidenza sia o no emodinamicamente rilevante, tanto da poter avere **importanza causale nella genesi dell'ipertensione** e da far ritenere probabile che la correzione della stenosi conduca alla normalizzazione della pressione arteriosa o, quanto meno, ad una sua sensibile riduzione. È questa una fase molto importante, tenuto conto del fatto che sulla base di essa viene stabilito se trattare il paziente con anti-ipertensivi o se invece ricorrere ad angioplastica o ad intervento chirurgico per ristabilire un flusso ematico al rene quanto più possibile normale.

I criteri proposti per aiutare in questa scelta sono molti, ma, tra essi, solo alcuni sono di corrente impiego, sia perché più facili, sia perché sufficientemente affidabili. Anzitutto va ricordata la necessità di una attenta valutazione clinica, che tenga nel dovuto conto l'età, le condizioni generali, la coesistenza di arteriopatía ostruttiva in altre sedi ed anche il tipo di stenosi, dato che in quelle causate da displasia fibromuscolare l'angioplastica fornisce risultati migliori in confronto con quelli ottenuti nelle forme arteriosclerotiche (rispettivamente 58%

contro 22% di normalizzazioni; 35% contro 57% di miglioramenti; 7% contro 21% di insuccessi)<sup>5</sup>. Anche la funzione renale è un elemento importante di giudizio, poiché un'insufficienza renale piuttosto avanzata (clearance della creatinina inferiore a mL 35/min) rende quanto meno improbabile il conseguimento di un risultato positivo. L'esame eco-doppler ci offre alcuni criteri di rilevante importanza, infatti se il diametro polare del rene è inferiore a cm 8, o se all'esame doppler l'indice di resistenza delle arterie segmentarie intrarenali è eguale o superiore a 80 la rivascolarizzazione fornirebbe risultati insoddisfacenti nel 97% dei casi<sup>6</sup>; tuttavia sembra maggiormente importante trovare un indice di resistenza inferiore a 0.6 come indicatore di un buon risultato della rivascolarizzazione, che non un indice eguale o superiore a 0.8 come indicatore di un cattivo risultato<sup>3</sup>.

L'alternativa alla rivascolarizzazione, oggi condotta prevalentemente con **angioplastica transluminale e applicazione di stent**, piuttosto che con intervento chirurgico di **bypass aorto-renale**, è quella della terapia medica. Alcuni studi, prospettici randomizzati secondo i quali la rivascolarizzazione mediante angioplastica transluminale non presenterebbe vantaggi rispetto alla terapia medica<sup>7</sup>, sono criticabili per il non sistematico impiego di stent. Indubbiamente l'applicazione di stent e anche di stent medicati con sirolimus o taxol ha notevolmente ridotto la frequenza delle restenosi<sup>8</sup>. Tuttavia sotto il profilo non della persistenza della pervietà del lume arterioso, ma dei risultati sull'ipertensione arteriosa resta il fatto che stando ai risultati delle casistiche più recenti la guarigione (possibilità di sospendere la terapia anti-ipertensiva) si registra in meno del 10% dei casi, la percentuale di miglioramenti viene segnalata tra il 29 e il 75% e il completo fallimento della terapia intorno al 30% dei casi<sup>9</sup>.

È pertanto evidente che, analogamente a quanto detto per la diagnosi di IRV, in presenza di stenosi dell'arteria renale, anche per la decisione di procedere alla rivascolarizzazione è necessaria una ponderata valutazione del singolo caso. L'alternativa infatti, quella della **terapia medica**, che si vale principalmente di ACE-inibitori o di inibitori recettoriali dell'angiotensina II (sartanici), per lo più in associazione a diuretici e/o a calcio-antagonisti, non è esente da limitazioni, soprattutto in ordine al possibile peggioramento della funzione renale legato principalmente all'effetto sulla emodinamica glo-

merulare dei farmaci che inibiscono la vasocostrizione dell'arteriola efferente legata appunto all'azione dell'angiotensina II.

**Indicazioni alla terapia di rivascolarizzazione** (angioplastica transluminale o intervento chirurgico) vengono considerate anzitutto la resistenza alla terapia medica anti-ipertensiva e questo anche nei confronti della IRV da stenosi fibromuscolare dell'arteria renale<sup>10</sup>, a dimostrazione del fatto che neppure per questa condizione morbosa l'intervento di rivascolarizzazione viene dato per scontato. Se poi la terapia con ACE-inibitori o con sartanici determina un preoccupante calo della funzione renale (diminuzione della clearance della creatinina del 30% o più; aumento della creatinemia di mg 0.5/dL o più), in genere dimostrabile già nei primi giorni di trattamento, anche questo costituisce un'indicazione a passare dalla terapia medica alla rivascolarizzazione.

Vi è infine il problema di un progressivo deterioramento della funzione renale indipendentemente dalla terapia, che fa porre il sospetto di una nefropatia ischemica e induce a prendere in esame la possibilità di una rivascolarizzazione, anche se si deve ammettere che soltanto un 25-30% dei pazienti possono ottenere un recupero della funzione renale<sup>11</sup>.

**In conclusione**, dopo gli entusiasmi di alcuni anni fa, un più sereno giudizio, fondato su osservazioni più ampie e maggiormente protratte nel tempo, ha consentito di ritenere che la IRV è evento non certo tale da spiegare il maggior numero dei casi di ipertensione arteriosa; che l'esistenza di una stenosi dell'arteria renale non è elemento sufficiente a porre diagnosi di IRV; che, infine, la diagnosi di IRV non comporta sempre e comunque l'indicazione alla rivascolarizzazione, né al fine di riportare al normale la pressione arteriosa e neppure al fine di recuperare o preservare la funzione renale. È invece apparso chiaro che diagnosi e trattamento della IRV richiedono un'attenta analisi del quadro clinico complessivo, della entità e della natura della stenosi (ecodoppler, angio RM), delle condizioni del circolo intrarenale (indice di resistenza all'eco-doppler), delle condizioni anatomiche del rene (diametro polare dell'organo all'ecografia) e delle condizioni funzionali (creatinemia e calcolo della sua clearance). In casi selezionati ulteriori e più sofisticate indagini possono essere indicate, ma nessun elemento può sostituire la valutazione critica attenta dell'insieme dei dati raccolti.

## Bibliografia

1. Kaplan N. *Clinical Hypertension*. Lippincott Williams e Wilkins, Philadelphia 2006<sup>9</sup>, pp.350-353.
2. Cagli V. *Le stenosi non sono tutte uguali: l'angiografia renale non è sufficientemente predittiva della gravità della stenosi*. In Prati P.L. (a cura di) *Conoscere e curare il cuore 2002*. Essebiemme Editore, Noceto (PR) 2002, pp. 79-85.
3. Zuccalà A. *L'imaging dell'ipertensione renovascolare*. *G.Ital.Nefrol.* 2005;22:226-234.
4. Vasbinder G.B.C., Nelemans P.J., Kessels A.G.H. et al. *Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis*. *Ann. Intern. Med.* 2004;141: 674-682.
5. Pickerig T.G., Blumenfeld J.D. *Renovascular hypertension and ischemic nephropathy*. In Brenner B. M. *The kidney*. Saunders, Philadelphia 2000<sup>6</sup>, vol.2, pp.2007-2034.
6. Radermacher J., Weinko R., Haller H et al. *Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease*. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001;10:799-805.
7. van Jaarsveld B.C., Krijnen P., Pieterman H. et al. *The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis: Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Study Group*. *N.Engl.J.Med.* 2000;342:1007-1014.
8. Bettmann M.A., Dake M.D., Hopkins L.N. et al. *Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group VI: Revascularization*. *Circulation* 2004;109:2643-2650.
9. Garovic V.D., Textor S.C. *Renovascular hypertension and ischemic nephropathy*. *Circulation* 2005;112:1362-1374.
10. Alhada A., Mattiasson I., Ivancev K. et al. *Revascularisation of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: effects on blood pressure during 7-year follow-up are influenced by duration of hypertension and branch artery stenosis*. *Journal of Human Hypertension* 2005;19:761-767.
11. Textor S.C. *Ischemic nephropathy: where are we now?* *J.Am.Soc.Nephrol.* 2004; 15:1974-1982.