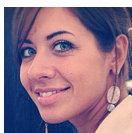


NEFROLOGO IN CORSIA

Un caso eccezionale di denervazione renale in paziente affetto da ADPKD



Eleonora Riccio¹, Antonella Di Nuzzi¹, Antonio Mancini¹, Fortunato Petrillo¹, Cristina Marchetiello¹, Silvia Migliaccio¹, Antonio Pisani¹

(1) Dipartimento di Nefrologia, Università di Napoli Federico II

Corrispondenza a: Eleonora Riccio; Dipartimento di Nefrologia, Università di Napoli Federico II, via Pansini 5, 80131, Napoli; Tel:+39 3396770124 Fax:+39 081/7462149 Mail: elyriccio@libero.it

Abstract

L'iperattività simpatica svolge un ruolo patogenetico cruciale nella genesi e nell'aggravamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da Malattia Renale Policistica Autosomica Dominante (ADPKD). La denervazione renale si è dimostrata essere efficace e sicura nel ridurre la pressione arteriosa (PA) in pazienti con ipertensione resistente al trattamento, anche con insufficienza renale cronica (IRC). Tuttavia, non sono stati riportati casi in pazienti ipertesi con ADPKD. Riportiamo il caso eccezionale di una donna con IRC 4 stadio secondaria ad ADPKD ed ipertensione incontrollata resistente al trattamento. A causa della inefficacia di tutte le strategie terapeutiche farmacologiche e chirurgiche, compresa la mononefrectomia, è stata eseguita la denervazione renale mediante ablazione a radiofrequenza dell'arteria renale. La paziente ha ridotto la necessità di ricorrere al trattamento antiipertensivo e la PA ha mostrato una riduzione notevole, che è risultata stabile a 12 mesi dalla procedura.

Parole chiave: denervazione renale, ipertensione arteriosa, malattia policistica autosomica dominante dell'adulto

Renal denervation in ADPKD: an exceptional case

Sympathetic overactivity plays a crucial role in the genesis and aggravation of arterial hypertension in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Renal denervation has been shown to be effective and safe in reducing blood pressure (BP) in patients with treatment-resistant hypertension, even with chronic kidney disease (CKD). However, there are no cases in hypertensive patients with ADPKD. We report the exceptional case of a woman with stage 4 CKD secondary to ADPKD and uncontrolled treatment-resistant hypertension. Because of the ineffectiveness of all pharmacological and surgical therapeutic strategies, including the uninephrectomy, renal denervation by radiofrequency ablation of the renal artery was performed. The patient decreased the requirement of antihypertensive medication and the BP showed a remarkable reduction, that resulted stable 12 months after the procedure.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease, hypertension, renal denervation

Introduzione

La Malattia Renale Policistica Autosomica Dominante (ADPKD) è la più frequente patologia renale monogenica, caratterizzata da coinvolgimento cistico renale ed extrarenale. Clinicamente, essa si manifesta con ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica (IRC), ed

altri sintomi principalmente derivanti dal coinvolgimento cistico extra-renale. Nonostante recenti evidenze sembrano suggerire un effetto favorevole di nuove strategie terapeutiche sulla progressione della malattia policistica [1] [2], il controllo dell'ipertensione arteriosa resta ad oggi un caposaldo della gestione della ADPKD. L'ipertensione, infatti, è estremamente comune nei pazienti affetti da ADPKD. La prevalenza varia dal 50% al 62%, quando la funzione renale è ancora normale, e aumenta a quasi il 100% in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) [3]. Inoltre, nonostante l'impiego di terapie multi-farmacologiche, il perseguimento di livelli pressori <130/80 mmHg si verifica in meno del 30% dei pazienti affetti da ADPKD [4]. La patogenesi dell'ipertensione nella ADPKD è complessa e dipende da molti fattori correlati tra loro, che si influenzano a vicenda. Quando le cisti renali si ingrandiscono, comprimono il sistema vascolare renale e causano ischemia intra-renale, assottigliamento del sistema vascolare renale, stimolazione simpatica e attivazione intra-renale del sistema renina-angiotensina-aldosterone [5] (full text). In particolare, Klein et al. hanno dimostrato che i pazienti ipertesi con ADPKD hanno un aumento dell'attività simpatica, indipendentemente dalla funzione renale [6] (full text). Il riscontro di livelli significativamente più elevati di adrenalina e noradrenalina in pazienti ipertesi con ADPKD, indipendentemente dalla loro funzione renale, rispetto ai pazienti ipertesi non ADPKD, è in linea con queste osservazioni. Recenti studi clinici hanno dimostrato che la denervazione renale è efficace e sicura nel ridurre la pressione arteriosa (PA) nei pazienti con IRC e ipertensione resistente al trattamento [7] (full text); tuttavia, non sono riportati in letteratura dati in pazienti affetti da ADPKD o monorene. Riportiamo il primo caso eccezionale di una denervazione renale mediante ablazione con radiofrequenza della singola arteria renale, in una paziente monorene affetta da ADPKD, ipertensione resistente ed IRC.

Caso clinico

La nostra paziente, una donna di 50 anni affetta da IRC 4 stadio secondaria ad ADPKD, presentava valori di PA di 190/110 mmHg, nonostante l'uso di 7 differenti farmaci antiipertensivi di classi diverse. Il riscontro di ipopotassiemia ed alcalosi metabolica, inusuale per pazienti affetti da IRC 4 stadio, ha suggerito una diagnosi di iperaldosteronismo, che è stato poi indagato. Sebbene i test di laboratorio effettuati non correlassero con il quadro di una stenosi dell'arteria renale, una scintigrafia renale con la valutazione della funzione renale individuale ha mostrato una buona perfusione del rene destro, con una funzione conservata del 93%, ed il rene sinistro con scarsa perfusione ed escrezione ed una funzione relativa del 7%. Una angio-RM ha mostrato una stenosi dei due terzi prossimali dell'arteria renale sinistra. Infine, una arteriografia renale, eseguita per confermare la diagnosi di stenosi dell'arteria renale sinistra e al fine di eseguire un'angioplastica renale, ha mostrato un'arteria renale sinistra ipoplastica. A causa dei valori pressori costantemente elevati, l'impossibilità di effettuare un'angioplastica per l'anomalia anatomica dell'arteria renale sinistra, la riduzione della capacità funzionale del rene sinistro a meno del 10% della funzione totale, e l'assenza, in letteratura, di dati che dimostrino un'accelerazione della progressione della malattia renale secondaria alla mono-nefrectomia nei pazienti ADPKD confrontati con pazienti non mono-nefrectomizzati, è stata eseguita la rimozione del rene sinistro, senza complicanze o peggioramento della funzione renale. Tuttavia, tre mesi dopo la nefrectomia, la paziente ha mostrato un progressivo peggioramento dell'ipertensione (PA >180/100 mmHg).

A causa dell'inefficacia di tutte le strategie terapeutiche farmacologiche e chirurgiche, è stata infine eseguita la denervazione renale mediante ablazione con radiofrequenza dell'arteria renale destra. In anestesia locale, tramite accesso femorale destro, l'angiografia preliminare selettiva dell'arteria renale destra non ha mostrato lesioni aterosclerotiche si-

gnificative e ha evidenziato un diametro del lume >4 mm; sotto fluoroscopia, è stato inserito un catetere guida da 6 French nell'arteria renale per consentire il posizionamento della punta di un catetere appositamente progettato, collegato ad un generatore di radiofrequenza, nel segmento distale del vaso (Figura 1). L'energia di radiofrequenza (8 watt) è stata erogata secondo un protocollo prestabilito, ruotando e angolando la punta del catetere nel sito dell'ablazione iniziale, dopo che erano state misurate l'impedenza, la temperatura e la resistenza (Figura 2). L'energia è stata poi riapplicata 6 volte (120 secondi ciascuna) dopo la rotazione circonferenziale e la retrazione del catetere all'interno dell'arteria. Questo metodo provoca l'interruzione circonferenziale dei nervi simpatici situati nello strato avventiziale del vaso. Dopo l'ablazione, iniezioni di mezzi di contrasto non ionici non hanno mostrato segni di anomalie delle arterie renali (vasospasmo, stenosi o dissezione). La paziente ha ridotto la necessità di trattamento antiipertensivo e, nonostante l'utilizzo di due soli farmaci antiipertensivi, la PA ha mostrato una notevole riduzione a 140/80 mmHg dopo 3 mesi, ulteriormente ridotta a 135/70 mmHg dopo 6 mesi. Non abbiamo osservato alcun evento avverso incontrollabile durante la procedura o durante il breve periodo di follow-up di 12 mesi, e la paziente non ha subito un deterioramento significativo della funzione renale, nonostante la nefrectomia e la denervazione renale.

Discussione

Recenti studi clinici hanno dimostrato che la denervazione renale è efficace e sicura nel ridurre la PA in pazienti con IRC e ipertensione resistente al trattamento [7] (full text); tuttavia, non sono riportati dati in letteratura in pazienti con ADPKD o con singolo rene. Gli unici dati attualmente disponibili sono quelli su pazienti affetti da ADPKD con storia di dolore cronico al fianco, in cui la procedura, eseguita con lo scopo di controllare il dolore, è stata associata ad una diminuzione ritardata della PA e ad un miglioramento della funzione renale [8]. Inoltre, in un modello di ratto policistico, la denervazione renale bilaterale ha portato alla normalizzazione della PA ed ha rallentato la progressione della malattia renale, sia strutturalmente che funzionalmente [9]. Analogamente ai risultati ottenuti in questo modello sperimentale, la nostra paziente non ha subito un significativo deteriora-



Figura 1. Immagine fluoroscopica in proiezione antero-posteriore che mostra il catetere di ablazione con radiofrequenza in arteria renale destra distale

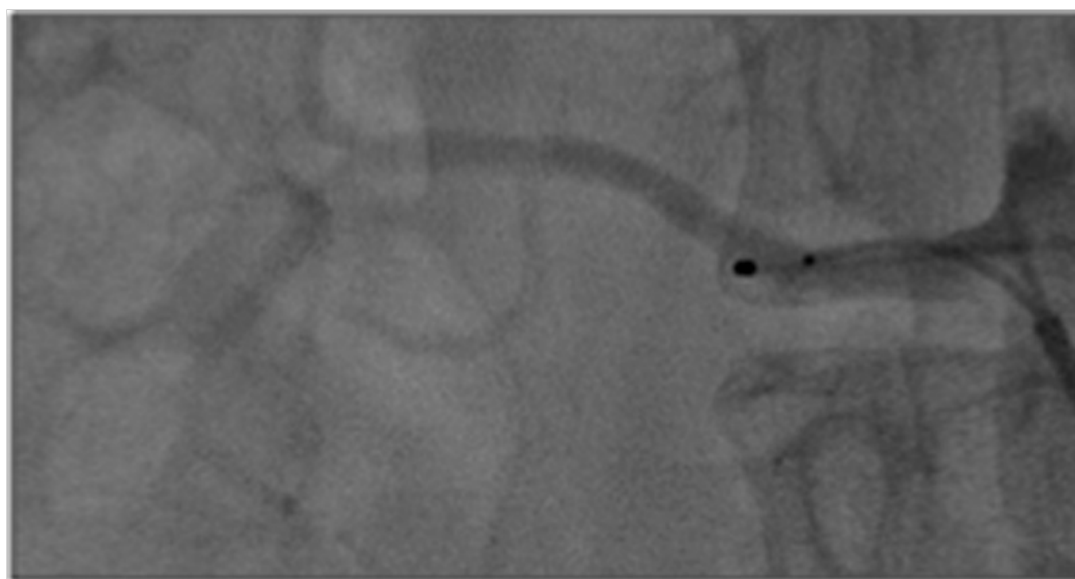


Figura 2.
La punta del catetere di ablazione a radiofrequenza ruotato e angolato nel sito dell'ablazione iniziale

mento della funzione renale nonostante la nefrectomia e la denervazione renale, probabilmente grazie alla modulazione del rilascio di renina renale e all'attività dell'angiotensina II. Possibili spiegazioni del limitato deterioramento della funzione renale in seguito a denervazione possono derivare dalla riduzione della PA e da un miglioramento del flusso renale [10] (full text). Inoltre, un altro possibile meccanismo potrebbe derivare dalla stessa riduzione dell'attività dell'angiotensina II, un noto mitogeno per le cellule epiteliali renali [11] [12]. In accordo con queste osservazioni, la nostra paziente non ha subito un significativo peggioramento della funzione renale, nonostante la denervazione.

Come primo caso proof-of-concept, abbiamo potuto dimostrare che la denervazione renale sembra essere una procedura sicura ed efficace per il controllo della PA in pazienti monorene con ipertensione resistente al trattamento, affetti da ADPK e IRC. Tuttavia, sono necessari studi prospettici più ampi per esaminare la sicurezza e l'efficacia di questa procedura.

Bibliografia

[1] Caroli A, Perico N, Perna A et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013 Nov 2;382(9903):1485-95

[2] Stallone G, Infante B, Grandaliano G et al. Rapamycin for treatment of type I autosomal dominant polycystic kidney disease (RAPYD-study): a randomized, controlled study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Sep;27(9):3560-7

[3] Valvo E, Gammaro L, Tessitore N et al. Hypertension of polycystic kidney disease: mechanisms and hemodynamic alterations. *American journal of nephrology* 1985;5(3):176-81

[4] Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international* 1990 Dec;38(6):1177-80

[5] Chapman AB, Johnson A, Gabow PA et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 1990 Oct 18;323(16):1091-6 (full text)

[6] Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL et al. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001 Nov;12(11):2427-33 (full text)

[7] Hering D, Mahfoud F, Walton AS et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012 Jul;23(7):1250-7 (full text)

[8] Walsh N, Sarria JE Management of chronic pain in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease by sequential celiac plexus blockade, radiofrequency ablation, and spinal cord stimulation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Jun;59(6):858-61

[9] Gattone VH 2nd, Siqueira TM Jr, Powell CR et al. Contribution of renal innervation to hypertension in rat autosomal dominant polycystic kidney disease. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.) 2008 Aug;233(8):952-7

[10] Torres VE, King BF, Chapman AB et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007 Jan;2(1):112-20 (full text)

[11] Keith DS, Torres VE, Johnson CM et al. Effect of sodium chloride, enalapril, and losartan on the development of polycystic kidney disease in Han:SPRD rats. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1994 Sep;24(3):491-8

[12] Ogborn MR, Sareen S, Pinette G et al. Cilazapril delays progression of hypertension and uremia in rat polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1995 Dec;26(6):942-6