

# Un caso di insufficienza renale acuta associata ad emolisi e piastrinopenia

D. Rossi<sup>1</sup>, D. Ricciardi<sup>1</sup>, M. Gaburri<sup>1</sup>, L. Pittavini<sup>1</sup>, P. Verdecchia<sup>2</sup>, U. Buoncristiani<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, <sup>2</sup> Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Ospedale R. Silvestrini, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia

## Acute renal failure, hemolysis and thrombocytopenia

*A 41-year-old male was admitted because of severe systemic hypertension and acute renal failure (ARF) that required hemodialysis (HD). Also present were hemolytic anemia, thrombocytopenia and increased plasmatic levels of aldosterone and renin activity. The diagnostic tests performed during the recovery led to the conclusion of malignant hypertension. This case dealt with a cause of ARF, which is not currently so common; physicians should be aware of this condition especially when it is present with hemolytic anemia and thrombocytopenia, which are the microangiopathy markers. (G Ital Nefrol 2005; 22: 517-20)*

**KEY WORDS:** Malignant hypertension, Acute renal failure, Hemolytic anemia

**PAROLE CHIAVE:** Ipertensione maligna, Insufficienza renale acuta, Anemia emolitica

## Descrizione del caso

Maschio di 41 anni, caucasico, è stato ricoverato presso il nostro reparto nel Marzo 2004 per indagare la recente comparsa di ipertensione arteriosa sistemica severa (pressione arteriosa media nelle 24 ore di 192/132 mmHg, valori medi diurni di 196/136, valori medi notturni di 185/125 ad un monitoraggio pressorio ambulatoriale in assenza di trattamento anti-ipertensivo) (Fig. 1) associata alla comparsa di microematuria ed al riscontro ecografico di nefropatia parenchimale. L'anamnesi patologica del paziente risultava negativa fino a tre mesi prima, epoca in cui il paziente riferiva la comparsa di una sintomatologia dispeptica e decremento ponderale significativo (circa 15 kg in tre mesi), motivo per cui aveva eseguito esami ematobiochimici (risultati nella norma, in particolare la crasi ematica e la funzione renale). Un'esofagogastroduodenoscopia evidenziava la presenza di ernia jatale da scivolamento e pertanto al paziente veniva prescritta terapia con inibitori di pompa protonica. Al momento del ricovero, il paziente era asintomatico e l'esame obiettivo rilevava marcato pallore muco-cutaneo, una pressione arteriosa clinica di 200/130 mmHg ed una frequenza cardiaca pari a 100 bpm. Veniva quindi iniziato trattamento anti-ipertensivo con calcio-antagonista diidropiridinico e

clonidina. Gli esami di laboratorio evidenziavano insufficienza renale severa (azotemia: 291 mg/dL, creatinina: 10,76 mg/dL, clearance della creatinina: 5 mL/min), iperuricemia (11.9 mg/dL), ipokaliemia (3.1 mEq/L), anemia normocromica normocitica (Hb: 7.9 g/dL, MCV: 85 fl, MCH: 29 pg), piastrinopenia (PLT: 85 000/mm<sup>3</sup>), incremento dell'LDH (1507 UI/L). Ad uno striscio di sangue periferico si evidenziava la presenza di schistociti.

## Test di verifica

### 1) Verso quale tipo di anemia orienta la presenza di schistociti?

- Anemia ferro-carenziale
- Anemia perniziosa
- Anemia da disordine cronico
- Anemia emolitica
- Mielofiosi.

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

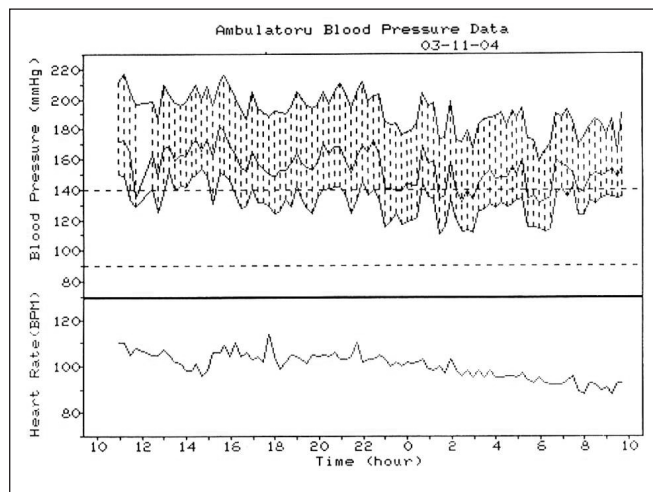


Fig. 1 - Monitoraggio pressorio ambulatoriale.

Si effettuava il dosaggio dell'aptoglobina, che risultava ridotta ( $<5.3$  mg/dL), confermando il sospetto di anemia emolitica pur risultando nella norma la bilirubinemica totale. Negativi risultavano il test di Coombs diretto ed indiretto, l'elettroforesi dell'emoglobina e il dosaggio della glucosio-6-fosfato deidrogenasi. In considerazione della presenza di piastrinopenia, è stata inoltre eseguita la ricerca degli anticorpi anti-piastrine che è risultata negativa. Nella norma era la determinazione dei seguenti markers immunologici: ANA, anticorpi anti-DNA, AMA, ASMA, anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulant, ANCA, ENA. Un esame microscopico del sedimento urinario evidenziava la presenza di rare emazie normoconformate ed alcuni cilindri grossolanamente granulari, tra cui uno cereo. La proteinuria quantitativa nelle 24 ore era pari a  $0.7$  g. L'ecografia renale mostrava reni normali per sede e forma con dimensioni inferiori alla norma (diametro longitudinale cm  $8.1$  a destra e cm  $8.5$  a sinistra), parenchima assottigliato con corticale iperecogena, piramidi normoconformate e buona differenziazione corticomidollare, non dilatazione delle vie escretrici superiori, non immagini ecografiche riferibili a calcoli. Un esame ecocardiografico trans-toracico metteva in evidenza ventricolo sinistro di diametro normale ( $48.1$  mm in telediastole,  $31.9$  mm in telesistole) e spessori parietali aumentati (setto interventricolare  $13.1$  mm, parete posteriore  $14.2$  mm), diametro atriale sinistro ai limiti alti della norma ( $39.6$  mm), frazione di eiezione stimata  $62\%$ , pattern di riempimento diastolico ventricolare sinistro di tipo restrittivo all'esame Doppler trans-mitralico, infine, era evidente un versamento pericardico diffuso, senza segni di tamponamento cardiaco. Un esame del fondo oculare evidenziava retinopatia ipertensiva di III grado, mentre un esame RM dell'encefalo non evidenziava alterazioni degne di nota.

## Test di verifica

2) A questo punto, quale tra le seguenti diagnosi è la più verosimile?

- Ipertensione maligna
- Sindrome emolitico-uremica
- Vasculite
- Porpora trombotica trombocitopenica
- Nefrite interstiziale da farmaci.

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

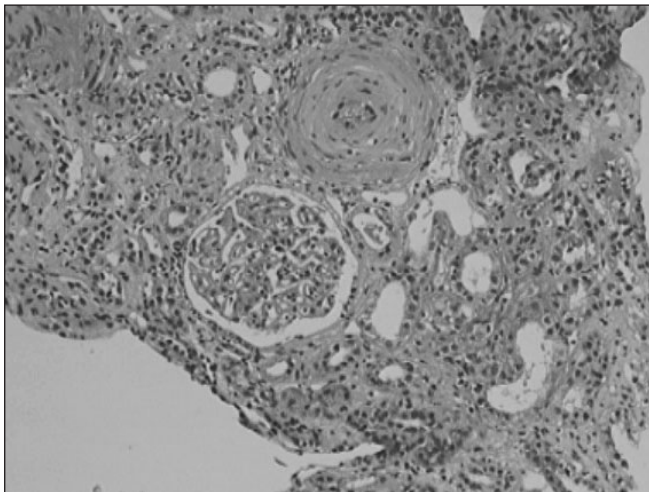
In 5° giornata di ricovero, per l'ulteriore progressivo deterioramento della funzione renale e l'instaurarsi di oligo-anuria con un quadro di scompenso cardiaco congestizio, si iniziava trattamento emodialitico sostitutivo e terapia parenterale con nitroderivati. Ottenuta la stabilizzazione cardio-circolatoria del paziente, si proseguiva con nitroderivato trans-dermico e  $\beta$ -bloccante, associati a calcio-antagonista diidropiridinico e clonidina per raggiungere un adeguato controllo pressorio. Nonostante il grado di insufficienza renale, si osservava persistenza di ipokaliemia significativa ( $\sim 2.8$  mEq/L). Per l'aggravarsi dell'anemia, il paziente veniva sottoposto ad emotrasfusioni. In 12° giornata di ricovero, si procedeva ad ago-biopsia renale sinistra percutanea ecoguidata. L'esame dei frammenti biotici in microscopia ottica mostrava nei 21 glomeruli osservati corrugamento delle anse capillari, in 3-4 collasso di alcune anse capillari associato a qualche deposito di fibrina, obsolescenza ischemica di un glomerulo; nei tubuli qualche area di collasso associato a flogosi interstiziale, diffusa reduplicazione della membrana elastica interna associata a qualche trombo endoluminale a livello delle arteriole interlobulari (Fig. 2). All'immunofluorescenza non si evidenziavano alterazioni degne di nota.

## Test di verifica

3) Quali sono le cause di ipertensione arteriosa secondaria associate ad ipokaliemia?

- Sindrome di Conn
- Ipertensione maligna
- Stenosi delle arterie renali
- Glucorticoid-remediable aldosteronism
- Tutte le precedenti.

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



**Fig. 2** - Esame di un frammento biotico in microscopia ottica con la colorazione ematossilina-eosina: si osserva un glomerulo con qualche area di corrugamento delle membrane basali, proliferazione mioendoteliale ed ispessimento mucoso dell'intima a carico del lume dell'arteriola interlobulare con pressoché completa occlusione del lume (aspetto ad "onion skin"), infiltrato aspecifico tubulo-interstiziale.

Per escludere la presenza di cause secondarie di ipertensione maligna si procedeva al dosaggio di aldosterone ed attività reninica plasmatici, riscontrati elevati in due occasioni, sia in clino- che in ortostatismo: aldosterone in clinostatismo 2228 pg/mL (vn: 15-125), in ortostatismo 2470 pg/mL (vn: 70-290); attività reninica plasmatica in clinostatismo 15.75 ng/mL/h (vn: 0.2-2.7), in ortostatismo 28.53 ng/mL/h (vn: 1.5-5.6). Tale dosaggio, seppure parzialmente inficiato dal fatto di essere stato eseguito in corso di insufficienza renale di grado severo e di trattamento anti-ipertensivo polifarmacologico, mostrava livelli talmente elevati di entrambi gli ormoni da essere comunque indicativo di uno stato di iperaldosteronismo. Nella norma è risultato il dosaggio dei seguenti ormoni: cortisolemia libera urinaria, ritmo circadiano cortisolo-ACTH, acido vanil-mandelico, 17-chetosteroidi urinari, 18-idrossi-progesterone, testosterone, DHEAs. Un esame eco-color-doppler delle arterie renali evidenziava incremento significativo delle resistenze intra-parenchimali ( $IR > 0,70$ ), ma le arterie renali risultavano non esplorabili lungo tutto il loro decorso. Un esame angiografico dei vasi renali (Fig. 3) escludeva la presenza di stenosi o alterazioni morfologiche delle arterie renali. Lo studio delle ghiandole surrenaliche mediante RMN e TC dell'addome risultava nella norma.

Attualmente il paziente presenta buon controllo pressorio (PA ~ 140/80 mmHg) con monoterapia farmacologia (nifedipina), ha diuresi conservata, ma permane uremia per cui esegue trattamento dialitico extracorporeo con ritmo bisettimanale per la presenza di un certo grado di funzione renale residua (clearance della creatinina endogena misurata sull'intervallo lungo pari a 12 mL/min); gli esami ematobio-



**Fig. 3** - Arteriografia selettiva delle arterie renali: non evidenza di stenosi o alterazioni morfologiche delle arterie renali.

chimici evidenziano una persistenza dell'incremento dell'aldosterone e dell'attività reninica plasmatici con sostenuta ipokaliemia che viene corretta con anti-aldosteronico.

## Discussione

L'ipertensione maligna è una sindrome clinica caratterizzata da ipertensione severa, encefalopatia, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale acuta, anemia emolitica microangiopatica e retinopatia ipertensiva di III-IV grado (1, 2). Tutte le manifestazioni cliniche dell'ipertensione maligna sono correlate allo sviluppo di caratteristiche lesioni vasali: la necrosi fibrinoide a carico delle arteriole e la proliferazione intimale a livello delle piccole arterie (3). Queste lesioni vascolari causano piastrinopenia ed emolisi attraverso un danno di tipo meccanico, che nel caso degli eritrociti è facilitato dalle alterazioni della membrana dei globuli rossi che si riscontrano in corso di uremia (1, 2).

L'ipertensione maligna è attualmente una condizione rara, verificandosi in circa l'1% dei pazienti ipertesi; coinvolge più spesso i soggetti di sesso maschile e la popolazione Afro-americana (1, 2). La malattia può svilupparsi *de novo* in pazienti precedentemente normotesi oppure complicare una ipertensione arteriosa sistemica pre-esistente. L'ipertensione essenziale è l'origine di circa un terzo dei casi

di ipertensione maligna nei soggetti di razza bianca, mentre è la causa principale nei soggetti di razza nera (3).

Si ritiene che l'attivazione del sistema renina-angiotensina sia fortemente implicata nella genesi o nel mantenimento dell'ipertensione maligna (3). L'ipotesi eziopatogenetica dell'ipertensione maligna prevede che il processo sia innescato da un iniziale danno microvascolare che determina ischemia renale. L'ipoperfusione renale causando un massivo rilascio di renina esercita un'azione vasocostrittiva e sodio-ritentiva, con aumento della pressione arteriosa sistemica. Normalmente esiste un meccanismo di feedback inibitorio per cui l'aumento della pressione arteriosa inibisce la produzione di renina. Tuttavia, in corso di ipertensione maligna, per la perdita di questo meccanismo regolatorio, si instaura un circolo vizioso per cui l'aumentata secrezione di renina causa vasocostrizione e quindi gravi incrementi di pressione sanguigna, che accentuano la necrosi vascolare a carico delle arteriole renali. Ne consegue danno endoteliale, trombosi piastrinica e coagulazione intra-vascolare che causano a loro volta ischemia e quindi ulteriore secrezione di renina. Gli aumentati livelli di renina e di angiotensina II sono causa di iperaldosteronismo secondario (4-6), che rende necessario attuare una diagnosi differenziale con le altre cause di iperaldosteronismo complicato da ipertensione maligna.

Il controllo dei valori pressori è la misura più efficace per il trattamento di questa condizione, permettendo di risolvere l'emolisi e di migliorare la funzione renale (1, 3). La terapia iniziale prevede l'uso di anti-ipertensivi per via parenterale (ad es. fenoldopam, nitroprussiato) (1, 2, 7). Per quanto riguarda l'outcome renale, esiste una ridotta casistica, la quale mostra che un valore di creatinina iniziale < 2 mg/dL rappresenta un fattore prognostico favorevole; mentre se è presente un deterioramento della funzione renale avanzato (creatinina > 3.4 mg/dL), il rischio di progressione ad insufficienza renale terminale è alto (3, 8, 9). In assenza di trattamento, la mortalità in corso di ipertensione maligna era molto alta, variando dal 65 al 90% (10), e l'uremia rappresentava la principale causa di morte; attual-

mente il trattamento anti-ipertensivo e dialitico hanno notevolmente migliorato la prognosi di questi pazienti, raggiungendo un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 75% (1, 2) diventando così fondamentale una diagnosi adeguata e l'avvio di una terapia appropriata.

In conclusione, questo caso riporta l'attenzione su una causa di insufficienza renale acuta, attualmente non comune, determinata da ipertensione arteriosa sistemica, da tenere in particolare considerazione qualora si associ alla presenza di anemia emolitica e piastrinopenia, markers del danno endoteliale microangiopatico che caratterizza l'ipertensione maligna.

## Riassunto

Presentiamo il caso di un uomo di 41 anni ricoverato per ipertensione arteriosa sistemica severa ed insufficienza renale acuta tale da richiedere trattamento dialitico extra-corporale. Durante il ricovero si evidenziava la presenza di anemia emolitica associata a piastrinopenia ed incremento dei livelli plasmatici dell'aldosterone e dell'attività reninica plasmatici. Gli accertamenti eseguiti durante la degenza hanno portato a concludere per ipertensione arteriosa maligna. Questo caso riporta l'attenzione su una causa di insufficienza renale acuta, attualmente non comune, da tenere in particolare considerazione qualora si associ alla presenza di anemia emolitica e piastrinopenia, markers del danno endoteliale microangiopatico che caratterizza l'ipertensione maligna.

Indirizzo degli Autori:  
Dr. Davide Rossi  
S.C. Nefrologia e Dialisi  
Ospedale Silvestrini  
Azienda Ospedaliera di Perugia  
S. Andrea delle Fratte  
06100 Perugia  
e-mail: rossidav72@virgilio.it

## Bibliografia

1. Khanna A, McCullough PA. Malignant hypertension presenting as hemolysis, thrombocytopenia, and renal failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (4): 255-9.
2. Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 133-42.
3. Stefansson B, Ricksten A, Rymo L, Aurell M, Herlitz H. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in malignant hypertension. *Blood press* 2000; 9: 104-9.
4. Samani NJ, Ruprai AK, Brammar WJ, Swales JD. The renin gene in patients with malignant hypertension and raised plasma renin activity. *Clin Sci* 1989; 76: 151-5.
5. Laragh JH, Blumenfeld JD. Essential Hypertension. In: *The Kidney*, Brenner BM, 6th ed: Saunders; 2000; 1983-4.
6. Kawazoe N, Eto T, Abe I, et al. Pathophysiology in malignant hypertension: with special reference to the renin-angiotensin system. *Clin Cardiol* 1987; 10: 513-8.
7. Panacek EA, Bednarczyk EM, Dunbar LM, Foulke GE, Holcslaw TL. Randomized prospective trial of fenoldopam vs sodium nitroprusside in the treatment of acute severe hypertension. Fenoldopam Study Group. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 959-65.
8. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 915-24.
9. Scarpelli PT, Gallo M, De Cesaris F, et al. Continuing follow-up of malignant hypertension. *J Nephrol* 2002; 15:431-7.
10. Harrington M, Kincaid-Smith P, Mc Michael J. Results of treatment in malignant hypertension. A seven-year experience in 94 cases. *Br Med J* 1959; 2: 969.