



LE CRISI IPERTENSIVE NEL PAZIENTE NEFROPATICO

Jacopo Scrivano, Anna Giuliani, Laura Pettorini, Giorgio Punzo, Paolo Menè, Nicola Pirozzi

Cattedra di Nefrologia - Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, "Sapienza", Università di Roma, Roma
UOC Nefrologia e Dialisi, A.O. Sant'Andrea, Roma

Hypertensive crisis in kidney patients

The classification and management of hypertensive crisis have been recently reviewed in the context of both European and American guidelines. The key points for proper blood pressure control in severe arterial hypertension are:

1 - Distinction between urgent intervention and emergencies

2 - Choice of the best drug(s)

3 - Choice of the correct route of administration

In patients with renal disease, beside the common causes of hypertension/hypertensive crises, kidney-specific causes should be taken into account such as renal parenchymal hypertension, renovascular hypertension, sclerodermic crises, and preeclampsia.

Conflict of interest: None

Financial support: The Authors have received no financial support for the preparation of this article.

KEY WORDS:

Hypertensive crises, Antihypertensive therapy, Renal parenchymal hypertension, Renovascular hypertension, Preeclampsia, Sclerodermic crisis

PAROLE CHIAVE:

Crisi ipertensiva, Farmaci antipertensivi, Ipertensione nefroparenchimale, Ipertensione nefrovascolare, Preeclampsia, Sclerodermia

Indirizzo degli Autori:

Dr. Jacopo Scrivano
UOC Nefrologia e Dialisi
AO Sant'Andrea
Via di Grottarossa 1035-1039
00189 Roma
e-mail: jacopo.scrivano@gmail.com

INTRODUZIONE

La prima descrizione di una condizione clinica che associava una severa ipertensione a vasculopatia renale, cerebrale e cardiaca potenzialmente fatale risale al lavoro di Volhard e Fahr del 1914.(1).

Nel 1939, Keith portò a termine il primo studio sulla storia naturale della crisi ipertensiva, mettendo in evidenza il deciso aumento della mortalità a un anno (79%) nei pazienti che andavano incontro a tale evento (2).

Sebbene il termine *crisi ipertensiva* non corrisponda a una specifica definizione, classicamente esso viene usato per identificare un innalzamento dei valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) >180 mmHg e/o di pressione arteriosa diastolica (PAD) >110 mmHg.

La classificazione odierna delle crisi ipertensive comprende la divisione in due categorie: l'urgenza ipertensiva e l'emergenza ipertensiva (Fig. 1).

L'urgenza ipertensiva è caratterizzata da elevati valori di pressione arteriosa (>180/120 mmHg), as-

sociati o meno alla presenza di sintomatologia clinica, in assenza di danni acuti agli organi bersaglio. La presenza di danni d'organo caratterizza, invece, l'emergenza ipertensiva. Da ciò dipende il differente approccio clinico, diagnostico e terapeutico che sarà corretto seguire nelle due condizioni (JNC VII report, 2003).

Le emergenze ipertensive possono essere identificate nelle varie tipologie di danno acuto che le caratterizzano (3):

1. Encefalopatia ipertensiva
2. Ictus cerebrale ischemico/Emorragia cerebrale
3. Infarto acuto del miocardio
4. Edema polmonare acuto associato a insufficienza ventricolare sinistra
5. Dissezione acuta dell'aorta
6. Preeclampsia severa, *HELLP syndrome*, eclampsia
7. Insufficienza renale acuta
8. Anemia emolitica microangiopatica

- 9. Crisi adrenergica (p. es., overdose di cocaina)
- 10. Ipertensione post-operatoria

Ciò che determina la disfunzione d'organo nel danno ipertensivo acuto è l'ischemia tissutale dovuta all'ipoperfusione. Questa viene generata da un iniziale aumento delle resistenze vascolari a cui fa seguito un aumento della pressione sanguigna con conseguente stress endoteliale. A seguito dell'iperattivazione endoteliale si verifica un fenomeno di attivazione piastrinica e della cascata coagulativa che permette il deposito di fibrina nelle pareti arteriolari, portando a un ulteriore incremento delle resistenze periferiche e dei valori di pressione arteriosa, con il conseguente perpetuarsi del danno fino al fenomeno terminale del-

la necrosi fibrinoide della parte arteriolare. A livello del parenchima renale, questo meccanismo innesca un'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) (4-6).

Le gestioni dell'urgenza e dell'emergenza ipertensiva differiscono sia nella tempistica che nelle modalità d'intervento terapeutico.

Una valutazione clinica celere e un'attenta anamnesi farmacologica della terapia antipertensiva domiciliare sono i primi passaggi comuni in entrambe.

Nell'urgenza ipertensiva, bisognerà puntare a un ripristino dei normali valori pressori in maniera graduale e nell'arco di 24-48 h con una terapia orale che prediliga formulazioni farmacologiche a durata d'azione intermedia.

Nell'emergenza ipertensiva, invece, cercheremo una riduzione dei livelli pressori a 160/100-110 mmHg nelle prime 2-6 h con un abbattimento, nella prima ora, del 25% dei valori pressori iniziali utilizzando agenti antipertensivi a rapida azione, scelti in base alla tipologia di danno d'organo, e da sostituire, alla fine dell'emergenza, con terapia orale (Tab. I) (7, 8).

In caso di dissecazione aortica, si dovrà intervenire più energicamente per prevenire il rischio di propagazione e di rottura con una riduzione della PAS a valori inferiori ai 120 mmHg (3).

Nell'ictus ischemico, per l'aumentato rischio di marcati fenomeni ipoperfusivi, il controllo pressorio farmacologico deve essere molto prudente. Qualora sia necessario un intervento terapeutico immediato, per consentire una procedura di trombolisi (non ese-

Definizione	
Crisi Ipertensive	<ul style="list-style-type: none"> • SBP > 179 mmHg • SDP > 109 mmHg
Urgenze Ipertensive	<ul style="list-style-type: none"> • BP > 180/120 • No danno d'organo
Emergenze Ipertensive	<ul style="list-style-type: none"> • BP > 180/120-130 • Danno d'organo

Fig. 1 - Crisi, urgenza ed emergenza ipertensiva.

TABELLA I - TERAPIE SPECIFICHE PER TIPOLOGIA DI EMERGENZA IPERTENSIVA

Condizione clinica	Farmaci antipertensivi di scelta
Edema polmonare acuto	Nicardipina: 5 mg/h (max: 15 mg/h) Fenoldopam: 0.1 mcg/kg/min da aumentare ogni 15' Nitroprussiato: 0.25 mcg/kg/min (max 10 mcg/kg/min) per 10' + Diuretico dell'ansa
Ischemia acuta del miocardio	Labetalolo: bolo 20 mg seguito da boli 20-80 mg ogni 10' fino a 300 mg o 0.5-2 mg/min in infusione continua Esmololo: bolo 1 mg/kg ogni 30'' seguito da 150 mcg/kg/min, se necessario + Nitroglicerina: 5 mcg/min (max 100 mcg/min)
Encefalopatia ipertensiva	Nicardipina/Labetalolo/Fenoldopam
Ictus ischemico/emorragico	Nicardipina/Labetalolo/Fenoldopam
Dissezione acuta dell'aorta	Labetalolo/Nicardipina+Esmololo Nitroprussiato+Esmololo o Metoprololo (50-100 mg/die)
IRA/Anemia microangiopatica	Nicardipina/Fenoldopam
Crisi simpatica/overdose cocaina	Verapamil/Diltiazem/Nicardipina + benzodiazepine
Crisi ipertensiva postoperatoria	Esmololo/Nicardipina/Labetalolo

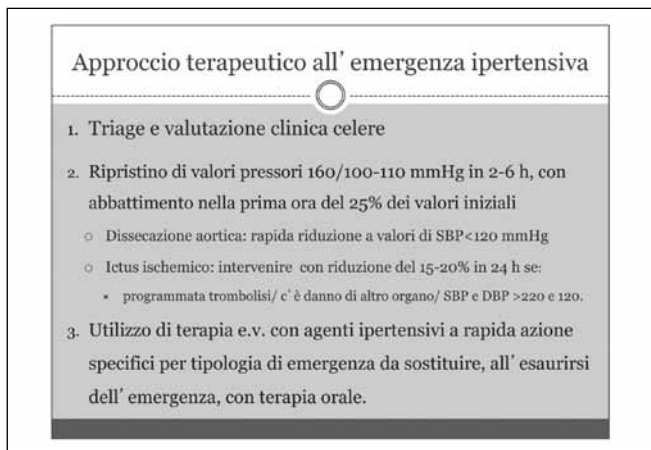


Fig. 2 - Approccio all'emergenza ipertensiva.

guibile in corso di crisi ipertensiva), o se è coinvolto nell'emergenza un altro organo bersaglio, sarà necessario limitarsi a una riduzione dei valori pressori <20% nelle prime 24 h (Fig. 2) (9, 10).

La somministrazione endovenosa prolungata e il sovradosaggio della terapia antipertensiva possono costituire un rischio importante nel paziente iperteso poiché, come noto dallo studio di Kaplan (11), l'autoregolazione delle resistenze arteriolarie nel circolo cerebrale del paziente iperteso, volta a mantenere stabile il flusso cerebrale per valori crescenti di pressione arteriosa, non riesce ad adattarsi velocemente a un brusco abbassamento di questi ultimi, portando a fenomeni ischemici a carico del tessuto cerebrale.

CRISI IPERTENSIVE DI ORIGINE RENALE

Le crisi ipertensive possono prendere origine da quadri già noti di ipertensione arteriosa renale, come nel caso dell'ipertensione nefrovascolare e nefroparenchimale, oppure possono essere le manifestazioni primarie di patologie che coinvolgono il rene, come la crisi sclerodermica renale e la preeclampsia severa.

L'ipertensione nefroparenchimale è una forma di ipertensione dovuta alla ridotta funzionalità del parenchima renale in termini di: i. alterata escrezione del Na⁺ ed espansione del volume plasmatico; ii. iperattivazione del SRAA; iii. aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico; iv. aumento della [Ca⁺⁺] intracellulare conseguente all'iperparatiroidismo secondario; v. diminuita produzione di vasodilatatori endoteliali.

L'ipertensione nefrovascolare (INV), invece, è una forma di ipertensione causata dalla riduzione della perfusione del parenchima renale associata a steno-

si emodinamica dell'arteria renale, con conseguente iperattivazione del SRAA.

La displasia fibromuscolare e la malattia aterosclerotica sono le cause più frequenti di stenosi dell'arteria renale.

La displasia fibromuscolare è una patologia genetica, a trasmissione autosomica dominante con minore penetranza nel sesso maschile, caratterizzata da displasia della parete arteriosa. Essa si presenta con maggiore frequenza in pazienti di sesso femminile e di età inferiore ai 50 anni e può avere un esordio clinico più brusco rispetto ad altre cause di stenosi dell'arteria renale. L'immagine arteriografica a "corona di rosario" del segmento medio-distale è caratteristica della patologia (12).

La stenosi aterosclerotica dell'arteria renale si presenta come una lesione che predilige i soggetti maschi di età superiore ai 50 anni. L'esordio clinico può variare notevolmente ed è lecito ricercare la presenza di tale patologia in tutti i pazienti, soprattutto anziani, che presentino: ipertensione arteriosa a esordio apparentemente improvviso, ipertensione refrattaria alla terapia farmacologica, episodi ripetuti di edema polmonare acuto iperteso, riduzione della funzione renale dopo inserimento in terapia di ACE-i o sartani, riscontro di una differenza ecografica tra i diametri longitudinali dei due reni >1.5 cm e presenza di ipokaliemia e alcalosi metabolica.

Tale patologia è spesso da inquadrarsi nell'ambito di un'arteriopatia ateromasica polidistrettuale con interessamento anche del circolo cerebrale, coronarico e periferico in pazienti che presentano comorbidità per diabete mellito, dislipidemia, obesità e tabagismo (13).

L'approccio clinico all'INV consta nella dimostrazione della lesione anatomica responsabile della stenosi, della sua significatività emodinamica e del possibile effetto sulla funzione renale.

L'angiografia selettiva dell'arteria renale rappresenta il *gold-standard* nella diagnosi della lesione. L'utilizzo intraprocedurale di mezzo di contrasto intrarterioso e il rischio di embolismo colesterinico e di sanguinamenti limitano l'utilizzo di questa procedura diagnostica e ne escludono l'utilizzo come esame di prima linea.

L'eco-color-Doppler (ECD) delle arterie renali è un esame non invasivo che permette una valutazione sia della presenza che della significatività emodinamica della lesione, mediante lo studio flussimetrico. Per tali caratteristiche è indicato come studio diagnostico di prima scelta.

L'angio-TC spirale e l'angio-RM delle arterie renali sono metodiche molto sensibili e specifiche che possono essere utilizzate qualora le informazioni derivanti

dallo studio ECD siano insufficienti o esso non sia tecnicamente eseguibile (p. es., pazienti obesi).

Lo studio più indicato per dimostrare la significatività funzionale della stenosi è la scintigrafia renale sequenziale con *test* di stimolazione con ACE-i (14).

Il trattamento farmacologico dell'INV da stenosi aterosclerotica dell'arteria renale si basa sull'utilizzo delle statine e degli antagonisti del SRAA.

Come ampiamente dimostrato nella letteratura, l'incidenza di eventi cardiovascolari, dell'inizio del trattamento dialitico cronico e di morte è maggiore nei pazienti affetti da stenosi arteriosclerotica dell'arteria renale, soprattutto se anziani, rispetto a soggetti coetanei non affetti (15).

L'utilizzo degli antagonisti del SRAA ha dimostrato un effetto significativo in termini di diminuzione della mortalità, di incidenza di patologie cardiovascolari e di nefroprotezione con riduzione della velocità di progressione del danno renale.

È da sottolineare la necessità di uno stretto monitoraggio clinico e della funzionalità renale, perché è stato dimostrato anche un aumento dell'incidenza di episodi di insufficienza renale acuta e iperkaliemia in pazienti trattati con tale categoria di farmaci (16).

Le indicazioni alla rivascolarizzazione con angioplastica percutanea + *stenting* sono circoscritte a quei pazienti che presentano un quadro clinico di un'ipertensione resistente alla terapia farmacologica massimale, rapido decadimento della funzione renale, intolleranza agli ACE-i o ai sartani ed episodi ricorrenti di edema polmonare acuto iperteso. Ampio è il dibattito in merito al confronto di efficacia tra terapia medica e rivascolarizzazione. Il *trial* DRASTIC (17) non ha dimostrato una differenza tra angioplastica e terapia medica in termini di controllo della pressione arteriosa e declino della funzione renale. I *trials* STAR (18) e ASTRAL (19), confrontando la terapia medica con l'angioplastica + *stenting*, pur con alcuni limiti metodologici che ne limitano la generalizzazione delle conclusioni, avrebbero confermato che non c'è differenza tra le due scelte terapeutiche in termini di controllo della pressione arteriosa, di progressione del danno renale, di morbilità cardiovascolare e di mortalità.

CRISI SCLERODERMICA RENALE (CSR)

La crisi sclerodermica renale è una possibile complicanza dello scleroderma sistemico che colpisce circa il 10-20% dei pazienti affetti da tale patologia.

Essa si presenta come una crisi ipertensiva (fino al quadro di ipertensione maligna) associata a insufficienza renale rapidamente progressiva, proteinuria dosabile e microematuria.

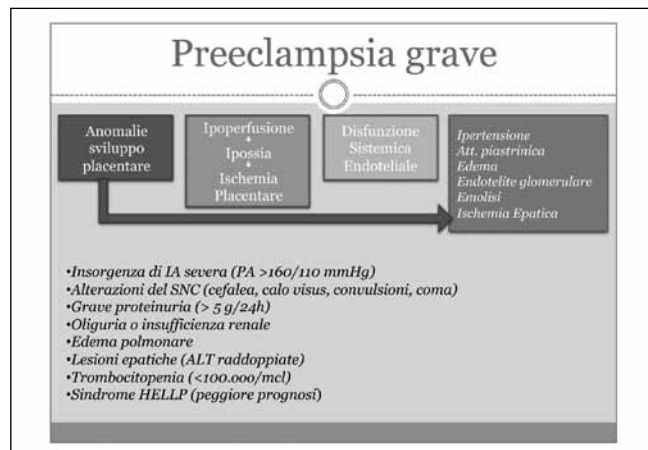


Fig. 3 - Preeclampsia severa.

La caratteristica anatomopatologica della CSR è l'accumulo di materiale fibrinoide nella parete arteriole con una progressiva sostituzione della tonaca muscolare. Il quadro morfologico, descritto come aspetto della parete vasale a bulbo di cipolla, è quello della necrosi fibrinoide con ispessimento intimale mucoso concentrico. Ciò porta a un aumento delle resistenze periferiche e all'innescare del meccanismo patogenetico proprio del danno d'organo acuto in corso di crisi ipertensiva (20).

Il cortisone ad alte dosi (>15 mg/die) e la ciclosporina (effetto vasocostrittore a livello del circolo renale), terapie proprie dello scleroderma sistemico, possono giocare un ruolo nel favorire lo sviluppo della CSR (21, 22).

La terapia della CSR è centrata sugli ACE-i (captopril, enalapril, ramipril), dei quali è stata provata l'efficacia in termini di controllo della pressione arteriosa, di stabilizzazione e recupero della funzione renale e di aumento della sopravvivenza. In caso di emergenza ipertensiva in corso di CSR è necessario associare a tali farmaci un agente antipertensivo per via endovenosa e a rapida azione terapeutica. Come seconda scelta terapeutica, possono essere usati farmaci quali i calcioantagonisti (amlodipina) o il minoxidil (22-23).

PREECLAMPSIA SEVERA

La preeclampsia è una complicanza del 2°-3° trimestre di gravidanza, caratterizzata dalla comparsa di ipertensione arteriosa e proteinuria, variamente associati a riduzione del filtrato glomerulare, edema, anemia emolitica, piastrinopenia, disturbi della coagulazione ed epatopatia. Il quadro clinico è causato da un danno endoteliale sistemico che, secondo l'ipo-

tesi patogenetica più attuale, è associato all'azione di fattori pro-infiammatori prodotti dalla placenta in risposta all'ischemia cui è soggetta, per un'anomalia di sviluppo della sua vascolarizzazione nel primo trimestre (Fig. 3).

La sintomatologia che caratterizza l'esordio di una preeclampsia grave può essere molto varia e comprende l'insorgenza di ipertensione arteriosa severa (PA >160/110 mmHg), alterazioni a carico del SNC (cefalea, calo del *visus*, convulsioni, coma), grave proteinuria (>5 g/24 h), oliguria o insufficienza renale acuta, edema polmonare, sindrome HELLP, trombocitopenia e lesioni epatiche con innalzamento delle transaminasi (24).

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (25, 26) ha formulato le seguenti raccomandazioni in tema di preeclampsia:

1. Somministrare magnesio solfato come prevenzione della crisi eclamptica
2. Iniziare il trattamento per SBP >140-160 mmHg e DBP >90-105 mmHg
3. Prediligere come prima linea Labetalolo o Nicardipina e.v.
4. Considerare come seconda linea Idralazina e.v.
5. Farmaci come Nitroprussiato di sodio, ACE-i e sartani sono controindicati

CONCLUSIONI

L'avvento della terapia antipertensiva efficace ha ridotto enormemente la frequenza dei quadri di ipertensione "maligna" o "accelerata".

La crisi ipertensiva, in termini di emergenza ipertensiva, è una condizione clinica sovrastimata. Nella maggior parte dei casi vengono confuse reazioni aspecifiche di allarme con eventi clinici rischiosi per l'apparato cardiovascolare e il circolo cerebrale.

È importante, come da segnalazione nelle Linee Guida europee e statunitensi, offrire al paziente, in corso di crisi ipertensiva, una valida sedazione e un ambiente dedicato che possa ridurre al minimo lo stress emotivo e ambientale.

Alla luce di ciò, è necessario avere un approccio rigoroso al paziente iperteso, saper discriminare tra urgenza ed emergenza ipertensiva e impostare una terapia antipertensiva adeguata che sia rispettosa delle cause specifiche dell'ipertensione, come nel caso del paziente nefropatico, e dei tempi clinici di un'adeguata correzione dei valori pressori.

TEST DI VERIFICA

1) Quale elemento permette di discriminare tra urgenza ipertensiva ed emergenza ipertensiva?

- a. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) maggiori di 200 mmHg
- b. La presenza di danno d'organo acuto
- c. Valori di pressione arteriosa diastolica (PAD) maggiori di 110 mmHg
- d. Normalizzazione dei valori di pressione arteriosa con la sola terapia antipertensiva orale.

2) Farmaco utile nelle emergenze ipertensive:

- a. Idroclorotiazide
- b. Labetalolo
- c. Dopamina
- d. Imipenem.

3) Quale dei seguenti segni o sintomi è suggestivo di ipertensione renovascolare?

- a. Edema polmonare "flash"
- b. Iperpotassiemia
- c. Acidosi metabolica
- d. Tachicardia, sudorazione, "flushing" del volto.

4) Quale delle seguenti manifestazioni cliniche non caratterizza l'emergenza ipertensiva?

- a. HELLP syndrome
- b. Crisi adrenergica
- c. Infarto del miocardio
- d. Nessuna delle precedenti.

5) Nel corso di un'urgenza ipertensiva, la tempistica ottimale per il ripristino dei normali valori di pressione arteriosa è:

- a. 24-48 h
- b. 4 h
- c. 12 h
- d. 16 h.

6) Lo studio più indicato per dimostrare la significatività di una stenosi delle arterie renali è:

- a. Angio-Tc
- b. Angio-RM
- c. Scintigrafia renale sequenziale con test di stimolazione con ACE-i
- d. Eco-color Doppler.

7) La categoria farmacologica di antipertensivi da prediligere nel trattamento della crisi sclerodermica renale è:

- a. ACE-i
- b. Ca-antagonisti
- c. β -bloccanti
- d. α/β -bloccanti.

8) Quale delle cause sottoelencate non è specifica nella genesi dell'ipertensione nefroparenchimale?

- a. Perdita urinaria di proteine
- b. Iperattivazione del SRAA
- c. Alterata escrezione del sodio plasmatico
- d. Aumento dell'attività del Sistema Nervoso Simpatico.

9) È corretto associare l'uso di benzodiazepine nella gestione dell'emergenza ipertensiva associata a crisi adrenergica (p. es., overdose di cocaina)?

- a. No
- b. Sì
- c. No, se i valori di PAS e PAD sono inferiori, rispettivamente, a 200 e 110 mmHg
- d. No, se i valori di PAS e PAD sono superiori, rispettivamente, a 200 e 110 mmHg.

RIASSUNTO

La classificazione e la gestione delle crisi ipertensive sono state oggetto di numerosi studi e revisioni all'in-

terno delle Linee Guida europee e statunitensi in merito all'ipertensione arteriosa.

La differenziazione tra urgenza ed emergenza ipertensiva e la scelta del principio farmacologico e della modalità di somministrazione più adatti alla gestione delle varie manifestazioni d'organo, associate all'emergenza ipertensiva, sono i punti nodali per il successo terapeutico.

Nel paziente nefropatico devono essere sempre prese in considerazione le cause specifiche di ipertensione arteriosa e/o di crisi ipertensiva, quali l'ipertensione nefroparenchimale, l'ipertensione nefrovascolare, la crisi sclerodermica renale e, nelle gestanti, la preeclampsia severa.

Questo articolo è derivato da una presentazione tenuta al 3° incontro tra le scuole nefrologiche romane: "Le emergenze in nefrologia", Roma, 24 Marzo 2011.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto contributi economici.

BIBLIOGRAFIA

1. Volhard F., Fahr T. Die brightsche Nierenkrenbeit: Klinik, Pathologie und Atlas. Berlin, Germany: Springer, 1914.
2. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-43.
3. Chobanian AV, Barkris GL, Black HR, et al. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
4. Ault MJ, Ellrodt AG. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 10-5.
5. Wallach R, Karp RB, Reves JG, et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980; 46: 559-65.
6. Funakoshi Y, Ichiki T, Ito K, et al. Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rats vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1999; 34: 118-25.
7. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest* 2007; 131: 1949-62.
8. Mansia G, De Backer G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007; 16 (3): 135-232.
9. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83.
10. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management: update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-37.
11. Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. *Lancet* 1994; 344 (8933): 1335.
12. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004; 350 (18): 1862-71.
13. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J. Hypertens* 2009; 27: 1333-40.
14. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004; 141: 674-82.
15. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization and prognosis. *Kidney Int* 2005; 68: 293-301.
16. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, et al. Angiotensin Inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008; 156: 549-55.
17. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-

- artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342 (14): 1007-14.
18. Bax L, Mali WP, Buskens E, et al. The benefit of Stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. The STAR-study: rationale and study design. *J Nephrol* 2003; 16 (6): 807-12.
 19. ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361 (20): 1953-62.
 20. Donohoe JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int* 1992; 41: 462.
 21. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1613.
 22. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, Black CM. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 90.
 23. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352.
 24. Dekker HA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359.
 25. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002 Jan; 99(1): 159-67.
 26. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jul; 183(1): S1-S22.