

## Caso clinico

# La denervazione renale nella ipertensione resistente

G. Morelli Coppola<sup>1</sup>, F. Arienzo<sup>1</sup>, R. Rossano<sup>2</sup>, L. Apicella<sup>2</sup>, M. Terribile<sup>1</sup>,  
 M. Morelli Coppola<sup>1</sup>, M. Maglione<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Radiologia Vascolare ed Interventistica, Ospedale dei Pellegrini, Napoli

<sup>2</sup>Cattedra di Nefrologia Medica, Università Federico II, Napoli

## RENAL DENERVATION IN RESISTANT HYPERTENSION

**Abstract.** New treatment for resistant hypertension is catheter-based renal denervation. We have submitted to this treatment 3 hypertensive patients. These patients had severe hypertension, although using at least 5 different lowering pressure drugs. We obtained a blood pressure reduction > 10 mmHg after 12 months without any side effect. Other literature experiences agree with our results. Anyway other studies are necessary to confirm these positive results. But the cost of the technique is high.

**KEY WORDS.** Resistant hypertension, Renal denervation, Sympathetic nervous system



Giuseppe Morelli Coppola

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle cause principali di morbosità e mortalità nella popolazione generale con alti rischi di ictus cerebrali, cardiopatia coronarica e IRC in caso di ipertensione mal controllata. È ampiamente dimostrato che è possibile ridurre in maniera significativa l'incidenza di tali gravi complicanze in presenza di livelli pressori moderatamente più bassi. I risultati di studi epidemiologici hanno evidenziato come sia sufficiente una riduzione della PA diastolica di 10 mmHg per ottenere un decremento pari al 56% degli ictus cerebrali e del 37% delle cardiopatie coronariche. Tuttavia, come riscontrato da Calhoun et al (1) nella popolazione statunitense, circa il 20-30% dei pazienti ipertesi necessita di almeno 3 farmaci anti-ipertensivi e un'alta percentuale degli stessi non raggiunge il target pressorio.

È pertanto sempre più evidente la necessità di un approccio terapeutico alternativo finalizzato alla riduzione della pressione arteriosa nei pazienti affetti da ipertensione resistente.

Il ruolo del rene e del Sistema Nervoso Simpatico (SNS) nella patogenesi dell'ipertensione è documentato da

un'ampia mole di lavori scientifici e sperimentazioni cliniche (2, 3).

I segnali provenienti dal SNS e diretti ai reni svolgono azione di controllo sul flusso ematico renale, sulla ritenzione dei sali e sull'attivazione del sistema renina-angiotensina. A loro volta, i segnali afferenti al SNS provenienti dai reni e diretti al SNC scatenano meccanismi di regolazione globali, ma possono anche causare una stimolazione eccessivamente elevata. L'eccessiva attivazione del SNS è strettamente correlata all'ipertensione. Questo presupposto fisiologico di fondo fa dell'interruzione di queste vie nervose l'oggetto di un logico target terapeutico (4).

All'inizio degli anni Trenta del Novecento la simpatectomia renale chirurgica è stata studiata e utilizzata in pazienti affetti da ipertensione maligna.

In questi studi, i nervi venivano recisi a livello della radice spinale, impedendo agli stimoli provenienti dal SNS di raggiungere la parte inferiore del corpo. I risultati clinici di tali studi hanno evidenziato una significativa riduzione della pressione arteriosa oltre a benefici protratti nel tempo nei pazienti sottoposti a tale procedura (5, 6). Tuttavia, questa metodica, pur ottenendo dei buoni risultati in termini di obiettivo terapeutico, non era scevra da seri effetti collaterali e gravi co-morbidità associate a

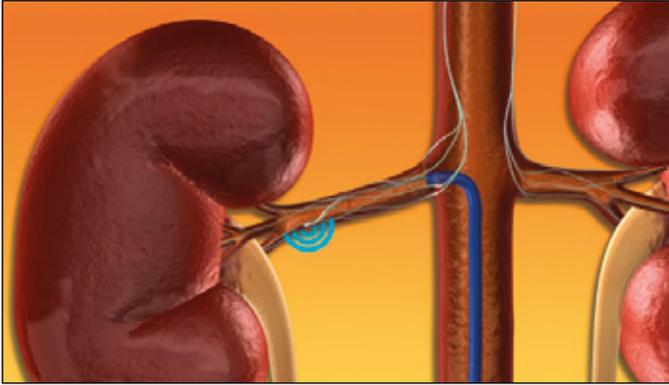


Fig. 1

denervazione chirurgica semi-totale non selettiva. È stata quindi resa obsoleta dall'avvento della terapia farmacologica anti-ipertensiva.

La refrattarietà alla terapia farmacologica anti-ipertensiva in pazienti con rischio cardiovascolare elevato ha imposto la necessità di una rivalutazione della simpaticectomia.

La simpaticectomia renale mediante catetere con tecnica ARDIAN rappresenta un'importante evoluzione con possibilità di efficace trattamento nella gravi ipertensioni. Essa utilizza moderne tecniche interventistiche per agire selettivamente in maniera localizzata e minimamente invasiva a livello dei reni.

### Tecnica

L'approccio endovascolare alla base della tecnica ARDIAN (7) consiste nel posizionamento in arteria renale di un catetere che eroga energia a radiofrequenza attraverso la parete dell'arteria stessa mediante un elettrodo monopolare in platino posto sulla punta distale (Fig. 1). La procedura con catetere Symplicity Ardian viene eseguita nel laboratorio di cateterismo endovascolare utilizzando tecniche interventistiche standard simili a quelle delle procedure di angioplastica e stenting.

Durante l'intervento, che dura in genere meno di un'ora, vengono trattate entrambe le arterie renali. Il catetere Symplicity viene collegato a un generatore dedicato riutilizzabile che mediante un algoritmo programmato eroga energia a RF nelle zone da trattare. Sono effettuate 3-4 applicazioni per ogni singola arteria con erogazione di potenza fino a 8 watt. La singola ablazione con radiofrequenza ha una durata di circa 2 minuti. Non è monitorizzata la P.A. in modo cruento e il decremento pressorio non si verifica acutamente ma è lento e graduale nei mesi successivi.



Fig. 2

### Caso 1

Paziente F.G. di anni 53, sesso femminile, giunta alla nostra osservazione ambulatoriale nel 2008 per ipertensione maligna presente da oltre 10 anni. La paziente aveva normofunzione renale. Era altresì presente nefrolitiasi, ipertrofia ventricolare sinistra, aterosclerosi carotidea. Aveva previamente effettuato ripetuti accertamenti che escludevano una ipertensione secondaria. La P.A. era controllata a domicilio b.i.d. con apparecchio automatico di misurazione dei valori pressori. I valori di P sistolica variavano tra i 150 e 170 mmHg e quelli di P diastolica erano tra i 100 e i 120 mmHg. Tali alti valori pressori permanevano malgrado la terapia con 5 diversi farmaci anti-ipertensivi. Infatti la paziente assumeva telmisartan, idroclorotiazide, atenololo, clonidina e nefedipina al più alto dosaggio consentito. La supplementazione della terapia con aliskiren, da noi effettuata, non aveva apportato benefici in riferimento ai valori pressori. Vi era la frequente necessità di accessi al Pronto Soccorso per gravi crisi ipertensive. Sulla base di tale grave ipertensione maligna, nel maggio 2011 la paziente veniva sottoposta a simpaticectomia mediante termoablazione con tecnica radiologica vascolare ARDIAN (Fig. 2). La P.A. continuava ad essere controllata b.i.d. con apparecchio automatico di misurazione dei valori pressori. Dopo 2 mesi, nel luglio 2011 i valori di P sistolica erano pressoché immutati e oscillavano tra i 150 e i 170 mmHg. Vi era invece una importante riduzione dei valori di P

diastolica in quanto oscillavano tra gli 80 e i 90 mmHg. Il monitoraggio dei valori pressori, fino ai 12 mesi successivi evidenziava una riduzione della P sistolica di circa 10 mmHg, con valori tra i 140 e i 160 mmHg. La P diastolica non evidenziava ulteriori modifiche. In conclusione, dopo 1 anno di osservazione è stato sicuramente rilevato un importante miglioramento, ma non una normalizzazione dei valori pressori, pur continuando la terapia con 5 farmaci anti-ipertensivi. La paziente non aveva però più la necessità di accessi al Pronto Soccorso per crisi ipertensive.

### Caso 2

Paziente S.G. di anni 63, sesso femminile, giunta alla nostra osservazione ambulatoriale nel 2006 per ipertensione maligna presente da oltre 10 anni. La paziente aveva normofunzione renale. Era altresì presente rene a spugna midollare, nefrolitiasi, ipertrofia ventricolare sinistra. Aveva previamente effettuato ripetuti accertamenti che escludevano una ipertensione secondaria. La P.A. era controllata a domicilio b.i.d. con apparecchio automatico di misurazione dei valori pressori. I valori di P sistolica variavano tra i 180 e i 200 mmHg e quelli di P diastolica erano tra i 100 e i 110 mmHg. Tali alti valori pressori permanevano malgrado la terapia con 6 diversi farmaci anti-ipertensivi. Infatti la paziente assumeva bisoprololo, valsartan, idroclorotiazide, doxazosin, clonidina e nefedipina al più alto dosaggio consentito. La supplementazione della terapia con aliskiren, da noi effettuata, non apportava benefici in riferimento ai valori pressori. Sulla base di tale grave ipertensione maligna, nel maggio 2011 la paziente veniva sottoposta a simpaticectomia mediante termoablazione con tecnica radiologia vascolare ARDIAN (Fig. 3). La P.A. continuava ad essere controllata b.i.d. con apparecchio automatico di misurazione dei valori pressori. Dopo 2 mesi, nel luglio 2011 i valori di P sistolica erano significativamente ridotti, oscillando tra i 150 e i 160 mmHg. Vi era altresì una importante riduzione dei valori di P diastolica in quanto oscillavano tra gli 80 e i 90 mmHg. Il monitoraggio dei valori pressori, fino ai 12 mesi successivi evidenziava una riduzione della P sistolica di circa 10 mmHg, con valori tra i 140 e i 150 mmHg. La P sistolica non subiva ulteriori modifiche. In conclusione, dopo 1 anno di osservazione, anche in questa paziente è stato sicuramente rilevato un importante miglioramento, fino a quasi una normalizzazione dei valori pressori, ma era necessario continuare la terapia con 6 farmaci anti-ipertensivi.

### Caso 3

Paziente E.G. di anni 48, sesso maschile, affetto da ipertensione maligna presente da oltre 5 anni, con



Fig. 3

normofunzione renale. Era altresì presente ipertrofia ventricolare sinistra e dislipidemia. Aveva previamente effettuato ripetuti accertamenti che escludevano una ipertensione secondaria. La P.A. era controllata a domicilio b.i.d. con apparecchio automatico di misurazione dei valori pressori. I valori di P sistolica variavano tra i 160 e i 180 mmHg e quelli di P diastolica erano tra i 100 e i 110 mmHg. Tali alti valori pressori permanevano malgrado la terapia con 5 diversi farmaci anti-ipertensivi. Infatti il paziente assumeva olmesartan, idroclorotiazide, atenololo, clonidina e amlodipina al più alto dosaggio consentito. Sulla base di tale grave ipertensione maligna, nel dicembre 2011 il paziente veniva sottoposto a simpaticectomia mediante termoablazione con tecnica radiologia vascolare ARDIAN. La P.A. continuava ad essere controllata b.i.d. con apparecchio automatico di misurazione dei valori pressori. Dopo 6 mesi di controllo, nel giugno 2012 i valori di P sistolica erano diminuiti di circa 10 mmHg ed oscillavano tra i 150 e i 170 mmHg. Anche i valori di P diastolica presentavano una riduzione di circa 10 mmHg in quanto oscillavano tra i 90 e i 100 mmHg. In conclusione, dopo circa 6 mesi di osservazione, anche in quest'ultimo paziente è stato sicuramente rilevato un miglioramento, ma non una normalizzazione dei valori pressori. Era necessario continuare altresì la terapia con 5 farmaci anti-ipertensivi.

## Discussione e Conclusioni

Gli studi finora pubblicati evidenziano un eccellente profilo di sicurezza della denervazione renale con tecnica ARDIAN e non riportano significative complicanze associate alla procedura (8, 9).

Nella Tabella I sono riportati i criteri di inclusione per il trattamento.

**TABELLA I** - CRITERI PER LA SIMPATICTOMIA RENALE NELLA IPERTENSIONE RESISTENTE

Ipertensione resistente malgrado l'uso di almeno 3 farmaci anti-ipertensivi
Ipertensione resistente per intolleranza ai farmaci
Assenza di gravidanza
Età > 18 anni
Assenza di ipertensione arteriosa secondaria
GFR > 45 mL/min
Assenza di alterazioni renovascolari (stenosi arteria renale, presenza di stent)

Krum et al (9) in un follow-up a 12 mesi su 45 pazienti sottoposti a denervazione simpatica hanno rilevato un graduale e progressivo decremento dei valori pressori. Dopo 12 mesi la P.A. sistolica era diminuita di 27 mmHg mentre la P.A. diastolica era diminuita di 17 mmHg. Come effetti collaterali, l'unico di rilievo era un caso di dissezione dell'arteria renale prima dell'erogazione di energia a RF, risolta senza alcuna conseguenza.

La sicurezza a lungo termine è stata comprovata da successivi studi di imaging diagnostico che non hanno fatto rilevare alcuna lesione nei siti trattati ed esaminati. Non si è verificata alcuna variazione dei valori di funzionalità renale. Schlaich et al (10) hanno rilevato altresì un miglioramento del metabolismo glicidico e della sensibilità insulinica nei 45 pazienti sottoposti alla procedura.

Lo stesso gruppo di lavoro (11) ha poi pubblicato nel 2010 un altro studio clinico su una casistica più ampia di 100 pazienti, monitorati per 6 mesi, confermando i positivi riscontri del primo studio.

Hering et al (12) hanno studiato l'efficacia della denervazione renale simpatica in 15 pazienti con IRC allo stadio 3 e 4. È stato riscontrato un miglioramento dei valori pressori senza significativa modifica del GFR. Con la denervazione renale è stato altresì rilevato un miglioramento della ipertrofia ventricolare sinistra (13).

In conclusione non sono numerosi gli studi riportati in letteratura anche se i risultati sono ampiamente soddisfacenti. È però da rilevare che sono quasi tutti riconducibili allo stesso gruppo di lavoro (8-13). Nei nostri 3 pa-

zienti, pur avendo una riduzione della P.A. > 10 mmHg, non si è raggiunto il target pressorio né si è potuta ridurre la terapia farmacologica. Da rilevare però che i nostri pazienti avevano una ipertensione molto più marcata rispetto a quella dei pazienti studiati in letteratura. Inoltre essi assumevano almeno 5 farmaci anti-ipertensivi contro i 3 farmaci dei pazienti degli studi clinici. Da rilevare che il costo di ogni singolo trattamento è molto elevato, essendo attualmente di circa 6.000 Euro. Tuttavia i risultati positivi con la conseguente riduzione del rischio di complicanze ipertensive, l'assenza di ospedalizzazione, di anestesia generale, la media invasività e i modesti effetti collaterali sono tutti elementi che ne possono consentire una più ampia diffusione e possono altresì comportare una diminuzione complessiva di costi per il SSN. Riteniamo però che bisognerà valutare meglio su una casistica più ampia sia la efficacia che la convenienza economica di tale tecnica.

## Riassunto

Un nuovo trattamento per l'ipertensione resistente è la denervazione renale simpatica con tecnica ARDIAN mediante catetere che emette energia a radiofrequenza. Abbiamo sottoposto a tale trattamento 3 pazienti con ipertensione mal controllata malgrado l'utilizzo di almeno 5 farmaci anti-ipertensivi. Non vi sono stati effetti collaterali di rilievo ed è stata riscontrata una diminuzione dei valori pressori > 10 mmHg a 12 mesi. Tali dati concordano con i positivi risultati riportati in letteratura che confermano l'efficacia di tale innovativa terapia. Le esperienze sono però insufficienti per risultati conclusivi. Da rilevare inoltre il costo elevato del singolo trattamento.

**Parole Chiave.** Ipertensione resistente, Denervazione renale, Sistema nervoso simpatico

### Indirizzo degli Autori:

Dott. Giuseppe Morelli Coppola  
Unità Operativa di Radiologia Vascolare  
ed Interventistica  
Ospedale dei Pellegrini  
Via Portamedina alla Pignasecca 41  
80134 Napoli  
gmorellico@gmail.com

## BIBLIOGRAFIA

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2008; 51: 1403-19.
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-81.
3. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 1979; 59: 919-57.
4. Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96: 3423-29.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
6. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-8.
7. DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension* 2004; 43: 147-50.
8. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169-75.
9. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-81.
10. Mahfoud F, Schlaich MP, Kindermann I, Sobotka P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2011; 123: 1940-6.
11. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-09.
12. Hering D, Mahfoud F, Krum H, et al. Renal Denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1250-7.
13. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932-4.

## TEST di VERIFICA - 4

**1) Le maggiori difficoltà riguardanti l'utilizzo della denervazione simpatica renale sono rappresentate da:**

- a) Gli importanti effetti collaterali
- b) Il costo elevato della procedura
- c) La difficoltà tecnica della procedura
- d) Tutte le precedenti

**2) La denervazione simpatica renale può migliorare:**

- a) Il metabolismo lipidico
- b) Il metabolismo glicidico
- c) Il metabolismo proteico
- d) Nessuno dei precedenti

**3) In base ai dati della letteratura, la denervazione simpatica renale può migliorare la pressione arteriosa con una riduzione pressoria sia della P.A. sistolica che diastolica:**

- a) > 10 mmHg
- b) > 20 mmHg
- c) > 30 mmHg
- d) I dati sono notevolmente discordanti tra i diversi studi

Le risposte corrette alle domande sono pubblicate sul prossimo numero del *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche* Vol. 24, no. 4, pag. 41