



Tratamento endovascular da hipertensão arterial renovascular em idade pediátrica

Alberto Berenguer¹, Marta Contreiras², Carolina Constant³, Nuno Carvalho⁴, Rui Anjos⁴

1. Serviço de Pediatria, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira
2. Serviço de Pediatria, Hospital Beatriz Ângelo, Loures
3. Serviço de Pediatria, Departamento da Criança e da Família, Clínica Universitária de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
4. Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Resumo

Introdução: A hipertensão renovascular constitui uma causa rara de hipertensão arterial na criança. A publicação dos resultados das intervenções percutâneas endovasculares em crianças com hipertensão arterial é escassa. Foi objectivo avaliar o sucesso e a segurança do tratamento endovascular da hipertensão renovascular em idade pediátrica.

Metodologia: Estudo casuístico, unicêntrico, de doentes com idade inferior a 18 anos, com hipertensão renovascular, submetidos a tratamento endovascular entre 1997 e 2011. Foram incluídos transplantados renais e portadores de doenças sistémicas.

Resultados: Foram tratados sete doentes. A média de idade foi de oito anos. Todos apresentavam hipertensão arterial grave sob terapêutica farmacológica múltipla. Clinicamente, apresentaram-se com cefaleias (n=3), agravamento de hipertensão arterial conhecida (n=1) ou assintomáticos (n=3). A angiografia renal confirmou estenose artéria renal unilateral em seis doentes e bilateral num caso. Três doentes apresentaram alterações compatíveis com displasia fibromuscular. Os restantes tinham patologia sistémica associada: arterite de Takayasu (n=1), neurofibromatose (n=2) e cistinose nefropática (n=1). Foram efetuadas treze intervenções percutâneas endovasculares. A mediana do acompanhamento foi de 26 meses. Três doentes ficaram normotensos e dois apresentaram melhoria da hipertensão arterial. O tratamento foi ineficaz em dois doentes, ambos com patologia sistémica associada e com necessidade de nefrectomia posteriormente. Não ocorreram complicações *major* ou mortalidade relacionada com o procedimento.

Conclusões: A angioplastia percutânea constituiu uma técnica segura e uma boa opção terapêutica, de primeira linha, em particular nos casos estenose da artéria renal por displasia fibromuscular. Nas situações secundárias a doença sistémica

os resultados são variáveis dependendo da etiologia e gravidade da situação.

Palavras-Chave: Hipertensão renovascular, tratamento endovascular, criança

Acta Pediatr Port 2012;43(6):251-6

Endovascular treatment for renovascular hypertension in children

Abstract

Introduction: Renovascular hypertension is an unusual cause of hypertension in children. The long-term results of percutaneous transluminal renal angioplasty have been less extensive reported in children than adults. Our aim was to evaluate the safety and success of PTRA for RVH in children.

Patient and Methods: A retrospective review of data for all children with renovascular hypertension, who underwent endovascular treatment at a single centre, between 2007 and 2011, was performed. Patients with renal transplant and multisystem diseases were included.

Results: Endovascular procedures were performed in seven children. All patients had high blood pressure despite the use of an optimal multiple drug regimen. Three patients presented with headache, blood hypertension was incidentally diagnosed in three and one presented with worsening of known hypertension. The mean age was 8 years. Renal angiography showed unilateral renal artery stenosis in six children and bilateral in one. Three patients had fibromuscular dysplasia. Other four patients had systemic diseases: neurofibromatosis (n=2), Takayasu's arteritis (n=1) and nephropathic cystinosis (n=1). The median follow-up period was 26 months. Cure of hypertension was achieved in three patients and improvement was established in two. There was a failed hypertension response in two patients, both with systemic diseases and

Recebido: 29.07.2012

Aceite: 13.05.2013

Correspondência:

Alberto Berenguer
Hospital Dr. Nélio Mendonça
Serviço de Pediatria - UCINP
Avenida Luís de Camões
9000-Funchal
berenguer.alberto@gmail.com

with nephrectomy in the follow-up. There were no procedure-related deaths or major complications.

Conclusions: Percutaneous angioplasty was a safe and successful first-line treatment option in children with renal artery stenosis, specially in patients with fibromuscular dysplasia. In situations secondary to systemic disease the outcomes vary depending on the etiology and severity of the conditions.

Key words: renovascular hypertension, endovascular treatment, children

Acta Pediatr Port 2012;43(6):251-6

Introdução

A Hipertensão Arterial (HTA) afecta cerca de 1% da população em idade pediátrica^{1,2}. Contrariamente aos adultos, em que a maioria das situações corresponde a HTA primária, nas crianças é frequentemente secundária^{1-3,4}. Das crianças com HTA secundária, cerca de 10% têm hipertensão renovascular (HTRV)¹⁻⁶. A HTRV é uma causa importante de HTA reversível e define-se como aquela que resulta de lesões que limitam o fluxo sanguíneo para um ou para ambos os rins, total ou parcialmente⁷. Do ponto de vista fisiopatológico, resulta da diminuição da pressão de perfusão renal que induz a redução da pressão e hipoperfusão do segmento distal à estenose. Como consequência, é ativado o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A progressão da estenose acelera a redução do fluxo sanguíneo renal, com elevação da pressão arterial culminando em hipertensão grave, por vezes maligna⁸. Enquanto nos adultos a natureza das lesões é quase invariavelmente aterosclerótica, nas crianças com HTRV a causa é, frequentemente, a displasia fibromuscular (DFM), com envolvimento da camada média da parede arterial renal^{4,6,9}. Outras causas de HTRV na idade pediátrica incluem a neurofibromatose (NF), a trombose pós-cateterismo da artéria umbilical, as síndromes com malformações vasculares (como a síndrome de Williams ou de Turner) ou doenças arteriais sistémicas, como a arterite de Takayasu ou a doença de Moyamoya^{2,4,6}.

A HTRV pode evoluir de modo assintomático ou, no extremo oposto, manifestar-se com encefalopatia hipertensiva e/ou insuficiência cardíaca congestiva⁶. As crianças sintomáticas têm taxas elevadas de morbidade e mortalidade⁸.

Habitualmente, o controlo adequado da HTA é difícil, apesar da terapêutica anti-hipertensora. Os efeitos secundários e os problemas de adesão à terapêutica são frequentes e, quando existe normalização da pressão arterial, a hipoperfusão renal secundária à estenose vascular pode conduzir à insuficiência renal⁷. As opções terapêuticas dirigidas à lesão primária incluem a cirurgia de revascularização ou os procedimentos endovasculares^{6,7}. Tradicionalmente, o tratamento é cirúrgico. A abordagem percutânea da estenose da artéria renal foi descrita pela primeira vez por Grüntzig *et al.* em 1978¹⁰. A experiência com a angioplastia percutânea em idade pediátrica tem sido crescente nos últimos anos, com vários casos clínicos e pequenas séries publicadas^{2,5,7-9,11-12}.

Objetivos

Avaliar o sucesso e a segurança da angioplastia percutânea da artéria renal, em crianças e adolescentes com hipertensão renovascular.

Metodologia

Estudo casuístico, unicêntrico, através da análise dos processos clínicos de crianças e adolescentes com HTRV tratada entre 1997 e 2011. Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: idade ≤ 18 anos, HTRV documentada por angiografia e submetidos a tratamento endovascular. Foram incluídos doentes transplantados renais e portadores de doenças sistémicas.

Registaram-se os dados demográficos, as doenças associadas, o modo de apresentação, o método de diagnóstico, os fármacos anti-hipertensores, os detalhes do procedimento endovascular, os resultados imediatos e a médio/longo prazo.

As decisões relativamente ao tratamento foram baseadas na idade e no tamanho da criança, extensão da lesão, história natural da lesão e complexidade técnica. A indicação para angioplastia foi colocada pela possibilidade de cura, pela necessidade em reduzir o número de fármacos anti-hipertensores e/ou necessidade de preservar a função renal.

No que respeita à técnica de angioplastia, todos os procedimentos foram realizados sob sedoanalgesia, e a via de acesso preferencial foi a artéria femoral direita. Após angiografia diagnóstica, a artéria renal foi cateterizada com um fio guia introduzido através de um cateter. O diâmetro final dos balões utilizados foi entre 3 e os 7 mm, o correspondente ao diâmetro estimado normal do segmento estenosado. Foi administrada heparina intra-arterial (100 U/kg) durante o procedimento.

Do ponto de vista angiográfico, o procedimento foi considerado um *sucesso* quando ocorreu o aumento do diâmetro do vaso de forma a alcançar dimensões normais, confirmado por angiografia imediata. Definiu-se como *melhoria angiográfica* a diminuição do grau de estenose, sem resolução total. Como *insucesso* foi considerado a ausência de melhoria angiográfica do grau de estenose. Foi considerado aparecimento de *reestenose* quando, após angioplastia com bom resultado angiográfico, se verificou uma nova subida dos valores de pressão arterial e se documentou o reaparecimento de estenose vascular.

Do ponto de vista clínico, foram considerados casos de *sucesso* aqueles com normalização mantida dos valores de PA (<P95 para a idade, sexo e estatura), sem necessidade de terapêutica farmacológica. Foi considerada *melhoria* quando foi possível a diminuição do número de fármacos anti-hipertensores. Considerou-se *falência* de terapêutica endovascular a persistência da HTA e/ou aumento do número de fármacos necessários para o seu controlo bem como a necessidade de nefrectomia ou cirurgia de revascularização.

Resultados

De Janeiro de 1997 a Dezembro de 2011, sete crianças com HTRV foram submetidas a angioplastia da artéria renal.

A mediana da idade foi de 8 anos (mínimo: 2 anos; máximo: 16 anos). Quatro doentes eram do sexo masculino e 3 do sexo feminino. A referenciação foi feita por nefrologista pediátrico em 5 casos e por pediatra assistente nos restantes 2 casos. A caracterização geral da amostra encontra-se resumida no Quadro.

Na admissão, seis dos sete doentes apresentavam critérios de repercussão de órgão alvo: hipertrofia ventricular esquerda (n=5), microalbuminúria (n=4), insuficiência renal (n=2) e retinopatia hipertensiva (n=2).

A suspeita de estenose da artéria renal foi sugerida por um ou mais exames auxiliares de diagnóstico: ecografia/ecodoppler das artérias renais (n=3), cintigrafia renal (n=2), angiorressonância (angio RM, n=2) e angiotomografia computadorizada (angio TC, n=1).

Quadro. Características dos sete doentes com hipertensão renovascular submetidos a angioplastia da artéria renal.

	Idade (anos)	Sexo	Diagnóstico	Lateralidade	Clínica	Lesão Órgão Alvo	Nº de Angioplastias	Acompanhamento (meses)	Resultado
1	2	F	DFM	Unilateral	Encefalopatia hipertensiva	HVE, IR, MIC, RH	1	156	Cura
2	11	F	DFM	Bilateral	Assintomático	Não	2	120	Cura
3	16	F	DFM	Unilateral	Cefaleia	HVE	1	12	Cura
4	4	M	NF	Unilateral	Assintomático	MIC	2	26	Melhoria
5	4	M	AT	Unilateral	Agravamento HTA	HVE, MIC	3	94	Falência
6	13	M	CN	Unilateral (EAAR)	Encefalopatia hipertensiva Disfunção enxerto	HVE, IR, MIC, RH	3*	18	Falência
7	6	M	NF	Unilateral	Assintomático	HVE, MIC	1	9	Melhoria

AT, arterite de Takayasu; CN, cistinose nefropática; DFM, displasia fibromuscular; EAAR, estenose da anastomose arterial renal; F, feminino; HTA, hipertensão arterial; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; IR, insuficiência renal; M, masculino; MIC, microalbuminúria; NF, neurofibromatose; RH, retinopatia hipertensiva; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada; * incluída angioplastia com stent

Quatro doentes apresentavam doenças sistémicas associadas: arterite de Takayasu (AT, n=1), neurofibromatose (NF, n=2) e cistinose nefropática (CN, n=1), este último com estenose da anastomose da artéria renal dois anos após transplante renal. Nos outros três casos não havia patologia sistémica associada. Nestes, atendendo ao achado de estenose da artéria renal, foi assumido o diagnóstico de DFM na sua forma isolada, se bem que o diagnóstico definitivo desta entidade seja anátomo-patológico.

Três doentes encontravam-se assintomáticos e o diagnóstico de HTA foi feito em avaliação de rotina. Três doentes apresentavam cefaleias, dois dos quais em encefalopatia hipertensiva aguda. No doente transplantado renal, além da encefalopatia hipertensiva, verificou-se ainda disfunção do enxerto e presença de sopro abdominal. Por último, um dos doentes apresentou-se com agravamento de HTA em contexto de arterite de Takayasu conhecida.

Um doente encontrava-se medicado com apenas um fármaco anti-hipertensor enquanto os restantes estavam medicados com 2 ou mais fármacos (máximo 4), com associações de várias classes - beta bloqueantes, alfa bloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio e/ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Do ponto de vista angiográfico, um doente apresentava estenose bilateral da artéria renal e em seis a estenose era unilateral (em quatro à esquerda, num à direita). Por último, no doente transplantado, tratava-se de estenose arterial do enxerto. Salienta-se, no doente com AT, o envolvimento de outros territórios vasculares (carotídeo, aórtico torácico e abdominal).

Foram realizadas treze angioplastias (min: 1 e max: 3 por doente), uma das quais com colocação de um stent. A mediana do tempo que decorreu entre o diagnóstico de HTA e a primeira intervenção endovascular foi de 4 meses (1- 9 meses). Verificou-se um bom resultado angiográfico inicial em quatro doentes: DFM (n=3) e NF (n=1) (Figuras 1, 2 e 3). Os restantes três doentes (NF, AT, CN) apresentaram resultados angiográficos insatisfatórios, com estenoses residuais significativas no final do primeiro procedimento.

Verificou-se o aparecimento de reestenose num doente com DFM e com estenose bilateral da artéria renal. Clinicamente apresentava cefaleias e HTA. Foi feita nova angioplastia com balões de alta pressão, com resolução da estenose. Um dos doentes com NF manteve HTA apesar do bom resultado angiográfico inicial.

Nas situações em que houve estenose residual (n=3), foram efetuados novos procedimentos. No doente com AT verificou-se agravamento da HTA tendo sido submetido a dois procedimentos adicionais, constatando-se progressão da doença, com compromisso do território intrarrenal. No doente com CN, pós transplante renal, foi colocado um *stent*. Um dos casos com NF manteve estenose residual resistente a dilatação com balões de alta pressão após segunda dilatação.

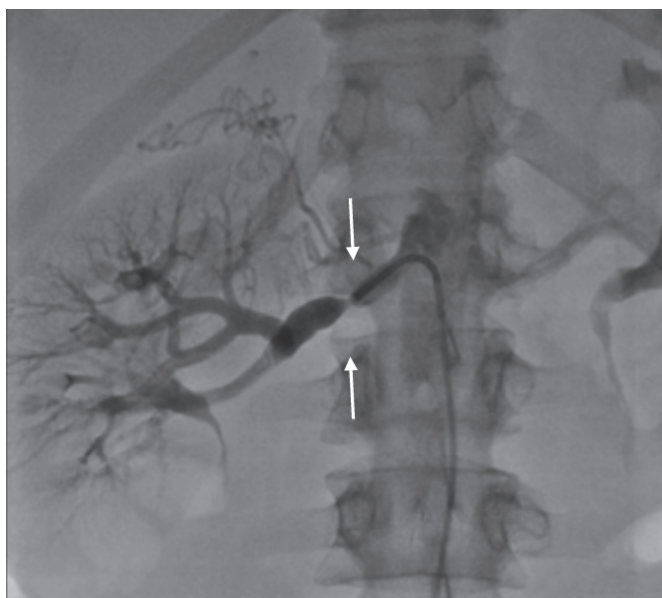


Figura 1. Doente com displasia fibromuscular: angiografia diagnóstica revelando estenose localizada da artéria renal direita (setas)



Figura 2. Displasia fibromuscular: angioplastia

Não houve complicações *major* (infecções, hemorragias, aneurismas ou dissecções arteriais) ou mortes direta ou indiretamente relacionadas com o procedimento. Como complicação

minor salienta-se, durante o procedimento, a formação de trombos no local da estenose, imediatamente após a dilatação, que resolveram com a administração de heparina e abciximab intra-arterial, seguida de aspiração do trombo (n=1).



Figura 3. Displasia fibromuscular: aspeto angiográfico imediato pós angioplastia demonstrando resolução da estenose.

Houve necessidade de nefrectomia em dois doentes. No doente com AT, 10 meses após o último procedimento, por progressão da doença de base levando a agravamento generalizado e oclusão total da artéria renal. No doente com CN, 2 meses após o último procedimento, foi realizada cirurgia de revascularização com *bypass* aorto-renal. Como complicação operatória destaca-se a ocorrência de hemoperitônio com necessidade de nefrectomia. Apresentava rejeição aguda do enxerto.

Todos os doentes foram reavaliados, com uma mediana do tempo de seguimento de 26 meses (9 -156 meses). Três dos sete doentes ficaram normotensos e dois apresentaram melhoria da HTA. O tratamento foi ineficaz nos restantes dois doentes: um com estenose residual refractária à dilatação (AT) e um (CN) por estenose residual e reestenose pós-colocação de *stent*. O envolvimento extrarrenal e a doença vascular parenquimatosa intrarrenal foram responsáveis pelos maus resultados obtidos nestes casos, respetivamente.

Os três doentes com DFM foram considerados casos de sucesso pois permanecem sem HTA e sem medicação. Houve melhoria da HTA nos dois doentes com NF, com valores tensionais controlados através de um menor número de fármacos. Dos doentes nefrectomizados, um (com AT) mantém HTA medicado com três fármacos; outro (CN) mantém-se em diálise peritoneal, com HTA grave, medicado com quatro fármacos.

Discussão

Apresentamos o resultado do tratamento endovascular de HTRV em sete crianças com estenose da artéria renal.

A estenose da artéria renal é uma das principais causas de HTA na criança depois das cicatrizes renais e da doença glomerular^{1,2,4-7}. A prevalência precisa não é conhecida mas é estimada em 5-10% das crianças com HTA^{1,2,4-6}. Nesta faixa etária, a estenose da artéria renal corresponde a um espectro de doenças, observando-se uma clara diferença na distribuição mundial, com um número significativamente maior de casos de estenoses relacionadas com processos inflamatórios sistêmicos descritos em países africanos e asiáticos^{5,6,13}. Nesta série, a principal etiologia foi a DFM, de acordo com o esperado.

Documentámos, à semelhança dos relatos na literatura, o espectro da apresentação clínica, desde as situações assintomáticas até às situações com encefalopatia hipertensiva e repercussão em órgão alvo, presentes em seis dos sete doentes, paradigmático da gravidade da situação⁶.

Nos doentes com suspeita de HTRV o diagnóstico estenose da artéria renal implica um estudo imagiológico detalhado^{6,13,14}. Nesta série, em cerca de metade dos doentes, a ecografia com Doppler foi o método utilizado. Porém, é de realçar as limitações deste método e salientar que, apesar das capacidades diagnósticas da angio RM e angio TC, a angiografia permanece como o método de diagnóstico de eleição^{2,6,13}. Todos os doentes foram submetidos a angiografia para confirmação diagnóstica. Nesta série de doentes, com estenose inequívoca angiográfica, não foi necessário a confirmação diagnóstica através do doseamento da renina nas veias renais e veia cava inferior. No nosso centro, à semelhança de outros, reservamos esta técnica aos casos em que há dúvidas de diagnóstico, nomeadamente quando a estenose é muito distal, intraparenquimatosa e/ou de difícil identificação⁶.

O tratamento ideal deve ser individualizado atendendo à doença renal específica de cada criança. As opções terapêuticas da doença renovascular na criança incluem as medidas farmacológicas, a angioplastia percutânea, a cirurgia de revascularização ou mesmo a nefrectomia unilateral em casos selecionados^{6,7,13,15}.

A elevada incidência de doença sistémica neste grupo de doentes condicionou uma elevada taxa de estenose residual após a primeira dilatação, que, no entanto, não se observou em casos de estenose unilateral da artéria renal, que são comprovadamente os melhores candidatos a esta técnica^{2,5,7,8,12}.

O tratamento por angioplastia percutânea apresenta taxas de sucesso que dependem da patologia de base, com prognóstico muito favorável nas situações de DFM 2,6,9. No nosso estudo, a angioplastia foi também um sucesso nestes casos, com resolução completa da HTA em 100% dos doentes com DFM. Nos doentes com NF, apesar do bom resultado angiográfico inicial num doente, permitiu apenas a melhoria do controlo da HTA. No doente com AT houve progressão da doença com oclusão completa da artéria renal e necessidade de nefrectomia. O doente com CN manteve HTA mesmo após a colocação de *stent*, tendo sido submetido a cirurgia de revas-

cularização com *bypass* aorto-renal e mais tarde a nefrectomia. À semelhança de outras séries descritas, nos doentes com quadros clínicos associados a doenças sistêmicas a evolução não foi tão favorável^{6,16}. Como avaliação global podemos afirmar que o tratamento endovascular da HTRV foi um sucesso terapêutico em três dos sete doentes e melhoria noutros dois.

Conclusões

A angioplastia percutânea constituiu uma técnica segura e uma boa opção terapêutica de primeira linha nas crianças com estenose da artéria renal. A angioplastia percutânea permitiu a obtenção de bons resultados a curto e a longo prazo nas situações de DFM. Neste estudo, as situações secundárias a doença sistémica tiveram resultados variáveis dependendo da etiologia e gravidade da situação com um prognóstico menos favorável nas situações com envolvimento extra renal ou intraparenquimatosa. Salientamos a importância da avaliação da pressão arterial por rotina em todas as crianças, atendendo a que uma parte significativa das situações de HTRV cursa de modo assintomático.

Referências

- Bernstein D. *Diseases of the peripheral vascular system*. In: Berman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Company. 2007:1987-95.
- Bayazit A, Yalcinkaya F, Cakar N, Duzova A, Bircan Z, Bakkaloglu A, et al. Reno-vascular hypertension in childhood: a nationwide survey. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1327-33.
- Lindblad B. Renovascular Hypertension in children – time to further centralise handling? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:778-9.
- Matto T. *Epidemiology, risk factors, and etiology of hypertension in children and adolescents*. In: UpToDate, DS Basow (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2012.
- Srinivasan AGK, Fontalvo-Herazo L, Nijs E, Keller MS, Meyers K, Kaplan B, Cahill AM. Angioplasty for Renal Artery Stenosis in Pediatric Patients: An 11-year Retrospective. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:1672-80.
- Tullus K, Brennan E, Hamilton G, Lord R, McLaren CA, Marks SD, et al. Renovascular hypertension in children. *Lancet*. 2008;371(9622):1453-63.
- Shroff R, Roebuck DJ, Gordon I, Davies R, Stephens S, Marks S, et al. Angioplasty for Renovascular Hypertension in Children: 20-Year Experience. *Pediatrics* 2006;118:268-75.
- König K, Gellermann J, Querfeld U, Schneider M. Treatment of severe renal artery stenosis by percutaneous transluminal renal angioplasty and stent implantation. *Pediatr Nephrol* 2006;21:663-71.
- Alfonzo JP UC, Banasco J, Fraxedas R, Gutiérrez F, Lahera J. Renovascular hypertension in children and adolescents: diagnosis and treatment over 19 years. *Nefrologia* 2006;26:573-80.
- Grüntzig A VW, Meier B, Kuhlmann U, Lütolf U, Siegenthaler W. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis. *Lancet* 1978;i:801-2.

11. Towbin RB PD, Cahill AM, Baskin KM, Meyers KE, Kaplan BS, McClaren CA, et al. Cutting balloon angioplasty in children with resistant renal artery stenosis. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:663-9.
12. Huang Y DA, McKusick MA, Milliner DS, Bower TC, Kalra M, Gloviczki P, et al. Renal artery intervention in pediatric and adolescent patients: a 20-year experience. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;41(6):490-9.
13. Tullus K. Renal artery stenosis: is angiography still the gold standard in 2011? *Pediatr Nephro* 2011;26:833-7.
14. Marshalleck F. Pediatric arterial interventions. *Tech Vasc Interv Radiol* 2010;13:238-43.
15. Juan Pablo C, Durán V, Burek C, Weller S, Sager C, Dingevan R, et al. Renal autotransplantation for the treatment of renovascular hypertension in the pediatric population. *J Pediatr Urol* 2011;7:378-82.
16. Booth C, Preston R, Clark G, Reidy J. Management of renal vascular disease in neurofibromatosis type 1 and the role of percutaneous transluminal angioplasty. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1235-40.