

## РЕНОВАСКУЛАРНА ХИПЕРТЕНЗИЈА КОД ДЕЦЕ СА НЕУРОФИБРОМАТОЗОМ ТИП 1

Амира ПЕЦО-АНТИЋ<sup>1</sup>, Зоран КРСТИЋ<sup>1</sup>, Живко БОРИЋ<sup>1</sup>, Драган САГИЋ<sup>2</sup>, Мирјана КОСТИЋ<sup>1</sup>,  
Олга ЈОВАНОВИЋ<sup>1</sup>, Дивна КРУШЧИЋ<sup>1</sup>, Бранкица СПАСОЈЕВИЋ<sup>1</sup>, Душан ПАРИПОВИЋ<sup>1</sup>

1. Универзитетска дечја клиника, Медицински факултет, Београд;
2. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Код деце са неурофиброматозом тип 1 (НФ 1) артеријска хипертензија је обично последица стенозе реналне артерије (RAS), углавном на њеном почетном делу. Лечење умногоме зависи од индивидуалних потреба и могућности болесника. Код јако тешке и/или обостране RAS, антихипертензивни лекови су или неефикасни, или су потенцијално ризични за настанак акутне бубрежне инсуфицијенције, а перкутана транслуминална ангиопластика (ПТА) има ограничен успех због остијалне позиције RAS и због жилавог фиброзног ткива које је отпорно на дилатацију. Ауто-трансплантација бубрега је потенцијално корисна у случајевима када лекови и/или ПТА, односно реконструктивне бајпас (*bypass*) технике нису успешне. Овде је дат приказ петогодишње девојчице са НФ 1 и хипонатремијским хипертензивним синдромом, који се развио због тешке, обостране реноваскуларне болести, потпуног запушења проксималног дела десне реналне артерије и стенозе (80%) на самом исходишту леве реналне артерије. На динамској сцинтиграфији (99 *mTc* DTPA) приказан је само леви бубрег, а десни се једино видео на реналној ултрасонографији и у касној фази реновазографије, захваљујући добро развијеној колатералној циркулацији. Многобројни антихипертензивни лекови (нифедипин, лабетолол, миноксидил) у максималним дозама и ПТА леве реналне артерије нису нормализовали крвни притисак, а краткотрајна примена инхибитора ангиотензин I конвертирајућег ензима (ACEI), каптоприла, изазвала је пролазну акутну бубрежну инсуфицијенцију. Ауто-трансплантација десног бубрега спасла је његову функцију и побољшала контролу крвног притиска. Случај наше болеснице показује како је тешко лечење реноваскуларне хипертензије код деце са НФ 1. Ово је први и једини до сада случај ауто-трансплантације бубрега у Југославији.

**Кључне речи:** неурофиброматоза тип 1, реноваскуларна хипертензија код деце, стеноза реналне артерије, хипонатремијски хипертензивни синдром.

### УВОД

Реноваскуларна хипертензија настаје као последица једне или више лезија које ремете проток крви делимично или у целини, у једном или у оба бубрега. Инциденција реноваскуларне хипертензије у терцијарном педијатријском центру износи два нова болесника годишње [1], а преваленција 8-10% од свих хипертензивних педијатријских болесника [2], односно 5-25% оних са секундарном хипертензијом [3]. Код одраслих реноваскуларна хипертензија је ређа, свега 1-5% од свих хипертензивних, а њен најчешћи узрок (у око 60% случајева) је артериосклероза [4]. Код деце у Европи најчешћи узрок реноваскуларне хипертензије је фибромускуларна дисплазија (70%) [5], а у Азији и Африци то је аортоартерис (50-70%) [6]. Реноваскуларна хипертензија се често налази у саставу клиничких синдрома, укључујући неурофиброматозу тип 1 (НФ 1) [7], Вилимсов (*Wilms*) синдром [8], Фојерстајн-Мимсов (*Feuerstein-Mims*) [9], Клипер-Тренонеј-Веберов (*Klippel-Trenaunay-Weber*) [10] и Марфанов (*Marfan*) синдром [11].

Код деце са НФ 1 хипертензија се налази код 18% када се крвни притисак мери класичном методом [12], а када се он мери аутоматски, континуирано у току 24 сата (24 *h* АВРМ), поремећаји крвног притиска се налазе код трећине болесника (33,3%) [12]. За разлику од фибромускуларне дисплазије, код које се стеноза реналне артерије налази већином у њеном средњем и дисталном делу, код НФ 1 стеноза се најчешће налази у

проксималном делу или на самом исходишту реналних артерија. Често је удружена са екстрареналном васкуларном болешћу мезентеричних, хепатичних и спланхичних судова и стенозом абдоминалне аорте (синдром „средње аорте”). Лечење реноваскуларне хипертензије код деце са НФ 1 је врло сложено јер је најчешће недовољна медикаментозна антихипертензивна терапија, па се примењују друге методе, укључујући перкутану транслуминалну ангиопластику, реваскуларизацију и ауто-трансплантацију бубрега. Искуства са применом перкутане транслуминалне ангиопластике, а нарочито ауто-трансплантације код мале деце са НФ 1 су оскудна, а у нашој средини о томе до сада није било извештаја.

### ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да уз приказ наше болеснице са НФ 1, која је због тешке билатералне стенозе реналних артерија лечена перкутаном транслуминалном ангиопластиком и ауто-трансплантацијом бубрега, изнесемо досадашња слична искуства која су саопштена у светској литератури.

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Девојчица стара пет година и десет месеци примљена је на Универзитетску дечју клинику у Београду

због главобоље, повраћања, болова у трбуху, полиурије, полидипсије, малаксалости и губитка на телесној тежини. Шест недеља пре пријема код болеснице се јавила парализа фацијалиса са десне стране, а три недеље после тога јака жеђ и обилно мокрење у количини од три до пет литара течности дневно. У локалној болници примала је интравенску рехидратацију, која је довела до привременог побољшања.

Прву епизоду главобоље и повраћања болесница је имала у другој години, а од треће године периодично ју је контролисао кардиолог због сумње да има примарну кардиомиопатију.

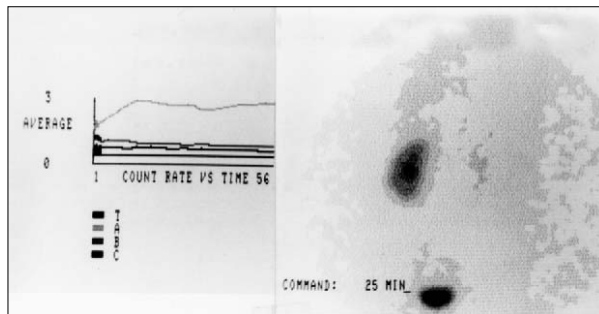
Више чланова мајчине фамилије, мајка и млађа сестра болују од НФ 1.

Клинички налаз на пријему: висока 106 *cm* (на три перцентилу за висину), телесне масе 14,5 *kg* (-2,5 *kg* у односу на висину), умерено дехидрирана. На кожи присутне многобројне мрље боје беле кафе („*café au lait*“) и ретки неурофиброми. У прекордијуму, у епигастријуму и обострано паравертебрално у лумбалном делу чујан систолни шум. Срчана радња ритмична и убрзана са фреквенцијом од 124/*min*. Крвни притисак измерен на руци био је 230/200 *mmHg*. Неуролошким прегледом се налази периферна парализа фацијалиса са десне стране, позитиван Ромбергов тест са заносењем удесно, појачан поплитеални рефлекс десно и Бабински слабо позитиван на десној страни.

Биохемијски лабораторијски налази су показали хипонатремију, хипокалијемiju, нормалну глобалну бубрежну функцију, натриурезу и протеинурију (Табела 1). Периферна плазмаренинска активност (PRA) је била јасно повишена (22,7 *ng/ml/h*, нормална је до 2,8 *ng/ml/h*), као и алдостерон у плазми (61 *ng/dl*, нормалан до 16 *ng/dl*). Налази осталих испитивања су били следећи:

Преглед очног фундуса је показао обострано присуство хеморагије и едем папила. Електрокардиографски и ехокардиографски прегледи су потврдили постојање тешке хипертрофије миокарда леве коморе. Кранијална радиографија и компјутеризована томографија мозга су били нормалних налаза. Ултразвучни преглед бубрега је показао да је десни бубрег смањених димензија (68×27 *mm*), а да је леви увећан (90×46 *mm*) са хиперехогеним ободом пирамида. Доплер ултрасонографски преглед није открио проме-

не на крвним судовима бубрега. На динамској сцинтиграфији бубрега (99 *m Tc DTPA*) десни бубрег није идентификован, док се леви јасно приказао са продуженим проласком и елиминацијом радиофармака (Слика 1а).

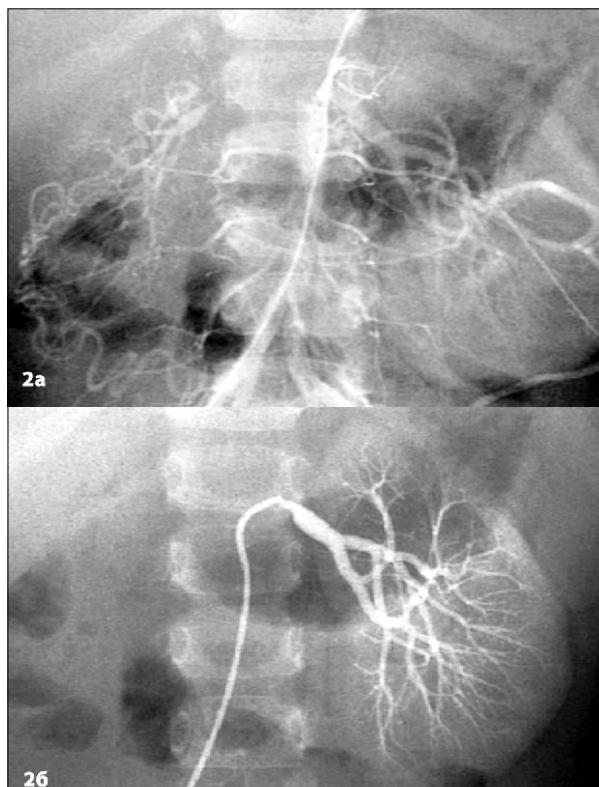


СЛИКА 1а. Сцинтиграфија бубрега у реноваскуларној хипертензији пре лечења.

Дијагноза болести је постављена реновазографијом, која је показала да је десна ренална артерија потпуно непролазног лумена у проксималном делу, док се њен дистални део и сегментне гране приказују у касној артеријској фази преко изражене колатералне циркулације. На почетном делу леве реналне артерије је нађено сужење од око 80% (Слика 2).

#### Ток болесџи

Интравенска рехидратација је примењена у току првих пет дана. На примењену антихипертензивну терапију у максималним дозама (нифелат, лабетолол и

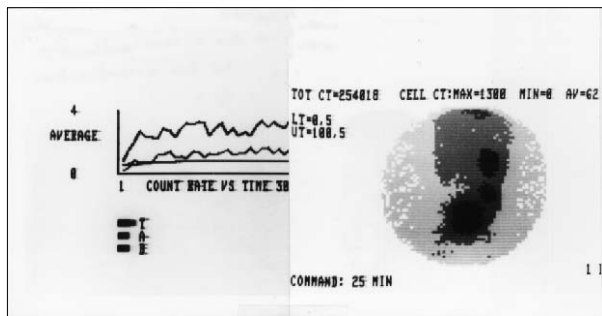


СЛИКА 2. Реноваскуларна хипертензија код деце са неурофиброматозом тип 1 (2а - рана фаза болести; 2б - касна фаза болести).

ТАБЕЛА 1. Клинички и лабораторијски налази.

Дани хоспитализације	2	5	12
Телесна маса, <i>kg</i>	14,5	14,7	15,5
Крвни притисак, <i>mm Hg</i>	230/200	200/140	150/100
Серум <i>Na</i> , <i>mmol/l</i>	131	136	148
Серум <i>K</i> , <i>mmol/l</i>	2,24	4,6	4,5
Серум уреа, <i>mmol/l</i>	3,0	2,6	2
Серум креатинин, <i>μmol/l</i>	57	59	54
Диуреза, <i>ml/24 h</i>	2305	1400	1010
Урин <i>Na</i> , <i>mmol/l</i>	није мерен	66,1	24,7
Урин <i>K</i> , <i>mmol/l</i>	није мерен	14,9	24,5
Протеини, <i>mg/24 h</i>	није мерен	430	199
Албумен урина	+++	++	+/-
Седимент урина	5-6 <i>Er</i> , 8-10 <i>Le</i>		2-3 <i>Le</i>

миноксидил), крвни притисак се значајно смањио, али је и даље био у рангу тешке артеријске хипертензије. Диуреза и натриуреза су се нормализовале, као и концентрације електролита у серуму. У тежњи да се крвни притисак нормализује уведен је каптоприл, на који је болесница одреаговала нормализацијом крвног притиска и ануријом због које је дијализирана један дан. После искључења каптоприла, врло брзо се нормализује диуреза и бубрежна функција, а крвни притисак се повећава на ниво тешке артеријске хипертензије. Примењена је затим перкутана транслуминална ангиопластика леве реналне артерије, која није смањила хипертензију, па је урађена аутотрансплантација десног бубрега у току које су направљене анастомозе десне реналне артерије и вене са левом унутрашњом илијачном артеријом и веном. Непосредни ефекат аутотрансплантације био је значајно побољшање крвног притиска. На контролној ДТРА, месец дана после аутотрансплантације, десни бубрег, који се раније није видео, јасно се приказао испод левог бубрега, у односу на којег је показао бољу функцију (Слика 1b). На контролној реновазографији је констатовано сужење леве реналне артерије од 40 до 50% са постстенотичном дилатацијом, а анастомоза десне реналне артерије са илијачним крвним судовима била је нормалног лумена. После пет месеци поновљена је реновазографија, која је сада показала сужење леве реналне артерије од 75% са псотенотичном дилатацијом, као и суспектну стенозу десне реналне артерије са унутрашњом илијачном артеријом.



СЛИКА 1b. Сцинтиграфија бубрега у реноваскуларној хипертензији после аутотрансплантације.

У току праћења од две године, девојчица се добро осећала, није имала криза главобоље, нити повраћања, нормално се развија и редовно похађа школу. Лабораторијске анализе из крви и урина су нормалне, а средњи 24-часовни крвни притисак износи 137/76 mmHg.

## ДИСКУСИЈА

Болесница коју смо описали имала је малигну хипертензију због тешке, билатералне реноваскуларне болести у саставу НФ 1. Примењена је на клиничко лечење у фази хипонатремијског хипертензивног синдрома, који се ретко налази код деце [13], а карактерише се полиуријом, хипонатремијом, хипокалије-

мијом, дехидратацијом и хиперренинским хипералдостеронизмом.

Неурофиброматозу тип 1 први је описао Фон Реклингхаузен (*Von Recklinghausen*) 1882. године, па се често ова болест назива по њему. Наслеђује се аутозомно доминантно. Ген за НФ 1 се налази у периферичној регији хромозома 17. У 50% случајева болест је последица спонтаних мутација. Преваленција болести је 1:3000, а њена појава не показује разлике у односу на пол и етничку припадност.

Повећање крвног притиска у НФ 1 може бити последица феохромоцитома, коарктације аорте или стенозе реналне артерије. Код деце је ренална стеноза седам пута чешћи узрок хипертензије од феохромоцитома, који је чешћи код одраслих болесника [14]. За откривање артеријске хипертензије у НФ 1 најсензитивнија је метода аутоматског амбулаторног мониторинга крвног притиска у току 24 часа (24 h ABPM), па се ова метода препоручује за праћење деце са НФ 1. Код деце са НФ 1 реноваскуларна болест је чешћа од хипертензије и открива се у 61,5% случајева [12]. Реноваскуларна болест се по Грину (*Greene*) и сарадницима [15] дели на два типа. Први тип обухвата велике крвне судове (аорту, каротидне крвне судове и проксималне реналне артерије) који су окружени неурофиброматозним или ганглионеуроматозним ткивом. Пролиферација интима, истањење медије и фрагментација еластичног ткива изазивају стенозу или формирање анеуризме. Други тип представља дисплазију малих крвних судова и није везан за неуралну малформацију.

Удруженост НФ 1 са реноваскуларном хипертензијом описана је у енглеској литератури код 93 деце [16]. Углавном се ради о опису појединачних болесника. Код деце, нарочито ако су мала, лечење је тешко са обзиром на проксималну позицију стенозе на реналним артеријама, фиброзно промењен зид оболелог крвног суда, честу појаву рестенозе, као и честу удруженост са стенозом екстрареналних крвних судова. Медикаментозна терапија је обично вишеструка, јер се контрола крвног притиска тешко постиже једним леком, осим ако то није лек из реда инхибитора ангиотензин I конвертирајућег ензима (ACEI). Међутим, ACEI треба избегавати јер могу изазвати акутну бубрежну инсуфицијенцију која је описана у 38% случајева кад је стеноза била на солитарном бубрегу, код 17-23% болесника када је била присутна билатерална ренална стеноза и код 6% болесника који су имали унилатералну стенозу реналне артерије [17]. Код наше болеснице ACEI је нормализовао крвни притисак, али је изазвао акутну бубрежну инсуфицијенцију са ануријом. Срећом, ова бубрежна дисфункција је реверзибилна ако се одмах прекине лечење са ACEI.

Код болесника млађих од две године конзервативно лечење је метода избора јер се други видови лечења, укључујући хируршку и транслуминалну ангиопластику, тешко технички изводе због малих крвних судова [1]. Када је у питању транслуминална ангиопластика, она није тако успешна код НФ 1 као код фибромуску-

ларне дисплазије, првенствено због проксималне позиције стенозе код НФ 1 [17]. Према подацима из литературе [18], перкутана транслуминална ангиопластика је била успешна код пет од 16 болесника са НФ 1 који су у узрасту од три до двадесет година били подвргнути овој процедури ради лечења стеноза реналне артерије. Ако се примени пре оперативног лечења, у 33,3% случајева се постиже потпуни, а у 33,3% делимични успех. Међутим, када се примени после хируршке корекције, има већи успех. Код наше болеснице перкутана ангиопластика примењена на левој реналној артерији није утицала на смањење крвног притиска.

Хируршко лечење реноваскуларне болести код НФ 1 обухвата нефректомију афункционалног бубрега, ревакуларизацију путем аутологог или синтетичког графта и аутотрансплантацију бубрега. Са нефректомијом не треба журити, јер бубрег који се не приказује на сцинтиграфији или појелографији не мора бити потпуно афункционалан с обзиром на могућност његове васкуларизације путем колатералне циркулације, што је био случај код наше болеснице. Стога се препоручује биопсија бубрега пре него што се уради нефректомија. Васкуларизација уз помоћ синтетичког графта ређе се примењује код деце из техничких разлога и због тога што у току раста графт постаје инсуфицијентан.

Аутотрансплантација бубрега је метода која се примењује код деце млађе од две године код којих је ревакуларизација *in situ* тешко изводљива, кад постоји „остијална“ стеноза реналних артерија и њених хиларних грана, кад постоје мултиплне стенозе реналних артерија, када се на реналној артерији истовремено налази стеноза и анеуризма, код синдрома „средње аорте“ са очуваном илијачним крвним судовима, кад постоји тешка стеноза реналне артерије у солитарном бубрегу и код прогресивног оштећења бубрега и поред примењених осталих мера лечења. Код наше болеснице се радило о остијалној атрезии реналне артерије сцинтиграфски „немог“ бубрега, који се само на овај начин могао евентуално спасти. Подаци из литературе о примени ове методе нису многобројни, а резултати нису сасвим уједначени. У целини, они су охрабрујући. Код 19 болесника узраста 0,9-16 година извршена је аутотрансплантација 29 бубрега. После праћења у току 37±11 месеци крвни притисак је био нормалан или побољшан код 89 % болесника [17].

У нашој средини ово је први опис аутотрансплантације бубрега код детета са реноваскуларном хипертензијом. У овом случају аутотрансплантација је спасла функцију бубрега. Примена ове методе, као и медикаментозне антихипертензивне терапије су побољшале крвни притисак и омогућиле нормалан раст и развој болеснице.

## ЗАКЉУЧАК

Реноваскуларна хипертензија је озбиљна компликација НФ 1. Најбоље се открива периодичним праћењем крвног притиска. Њено лечење обухвата медикаментозну антихипертензивну терапију, перкутану транслуминалну ангиопластику, ревакуларизацију и нефректомију. Аутотрансплантација је индикована код најтежих случајева реноваскуларне болести у НФ 1.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bendel-Stenze MI, Najarian JS, Sinaiko A.R. Renal artery stenosis in infants; long-term medical treatment before surgery. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:147-151.
2. Dillon MJ. Investigation and management of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 1987;1:59-68.
3. Watson AR, Balfe JW, Hardy BE. Renovascular hypertension in childhood: a changing perspective in management. *J Pediatr* 1985. 106:366-372.
4. Berglund G, Andersso O, Wilhelmsen L. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in random population sample. *BMJ* 1976; 2:554-556.
5. Fry WJ, Ernst CB, Stanley JC, Brinnk B. Renovascular hypertension in the pediatric patient. *Arch Surg* 1973; 107:692-698.
6. Arora P, Kher V, Singhal MK, Kumar P, Gulati S, Bajjal S.S., Jain S, Kumar A. Renal artery stenosis in aortoarteritis; Spectrum of disease in children and adults.
7. Mena E, Bookstein JJ, Holt JF, Fry WJ. Neurofibromatosis and renovascular hypertension in children. *Am J Roentgenol* 1973; 112:113-118.
8. Wiltse HE, Goldbloom RB, Asuquo AU, Antina AU, Ottesen OE, Rowe RD, Cooke RE. Infantile hypercalcemia syndrome in twins. *N Engl J Med* 1966; 1157-1160.
9. Deal JE, Snell ME, Barratt TM, Dillon MJ. Renovascular disease in childhood. *J Pediatr* 1992; 25: 55-65.
10. Proesmans W. Syndrome de Klippel-Trenaynay avec hypertension arterielle et insuffisance renale chronique. *Ann Pediatr (Paris)* 1982; 29:671-674.
11. Loughridge LW. Renal abnormalities in the Marfan syndrome. *Q J Med* 1959; 531-544.
12. Fossali E, Signorini E, Intermitte RC, Casali E, Lovaria A, Maninetti MM, Rosi LN. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:806-810.
13. Peco-Antić A, Dimitrijević N, Jovanović O, Marsenić M, Kostić M. Hypotatremic hypertensive syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:286-289.
14. Nakhoul F, Green J, Angel A, Ofer A, Ben-Izhak O, Lewin M. Renovascular hypertension associated with neurofibromatosis: two cases and review of the literature. *Clin nephrol* 2001; 55: 322-326.
15. Greene JF, Fitzwater JE, Burgess J. Arterial lesions associated with neurofibromatosis. *Am J Clin Pathol* 1974; 62:481-487.
16. Craddock Jr Gr, Challa VR, Dean RH. Neurofibromatosis and renal artery stenosis : a cse of familial incidence. *J Vasc Surg* 1988; 8:489-494.
17. Ellis D, Shapiro R, Scantlebury VP, Simmons R, Towbin R. Evaluation and management of bilateral renal artery stenosis in children: a case series and review. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:259-267.
18. Booth C, Preston R, Clark G, Reidy J. Management of renal vascular disease in neurofibromatosis type 1 and role of percutaneous transluminal angioplasty. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1235-1240.

## RENOVASCULAR HYPERTENSION IN CHILDREN WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

Amira PECO-ANTIĆ<sup>1</sup>, Zoran KRSTIĆ<sup>1</sup>, Živko BORIĆ<sup>1</sup>, Dragan SAGIĆ<sup>2</sup>, Mirjana KOSTIĆ<sup>1</sup>, Olga JOVANOVIĆ<sup>1</sup>,  
Divna KRUŠČIĆ<sup>1</sup>, Brankica SPASOJEVIĆ<sup>1</sup>, Dušan PARIPOVIĆ<sup>1</sup>

1. University Children's Hospital, Belgrade; 2. Institute for Cardiosurgery "Dedinje", Belgrade

Arterial hypertension in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF 1) is usually due to renal artery stenosis (RAS) mainly involving the proximal part of the vessel. The treatment modalities are highly individualized. In severe and/or bilateral RAS, antihypertensive drugs are either ineffective or have the potential risk for acute renal failure, while percutaneous transluminal angioplasty (PTA) has limited success due to the ostial localization of RAS and the tough fibrotic tissue involved that is refractory to dilatation. Renal autotransplantation has potential advantages when medical control and PTA/or bypass techniques failed. Here we report 5 year-old girl with NF 1 and hyponatremic hypertensive syndrome due to severe bilateral disease, occluded proximal part of the right artery and ostial stenosis (80%) of the left one. Only left kidney was identified on 99 m Tc DTPA, but the right one was visualized on the renal ultrasonography and in the late phase of arterial renography due to well developed collateral circulation. Multiple antihypertensive drugs (nifedipine, labetalol and minoxidil) in maximal doses and PTA failed to normalize BP while short term therapy with ACEI with NF1 and hyponatremic hypertensive syndrome due to severe bilateral renovascular disease; occluded proximal part of the right renal artery and ostial stenosis (80%) of the left one. Only left

kidney was identified on 99m Tc DTPA, but the right one was visualized on the renal ultrasonography and in the late phase of arterial renography due to well developed collateral circulation.

Multiple antihypertensive drugs (nifedipine, labetalol and minoxidil) in maximal doses and PTA failed to normalize BP while short term therapy with ACEI, captopril induced transient acute renal failure. Autotransplantation of right kidney saved its function and improved BP control. Our current case Autotransplantation of right kidney saved its function and improved BP control.

Our current case is illustrative for a difficult management of renovascular hypertension in children with NF1. This is the first and up to now the only case of autotransplantation performed in Yugoslavia.

*Key words:* Neurofibromatosis type 1, pediatric renovascular hypertension, renal artery stenosis, hyponatremic hypertensive syndrome.

Amira PECO-ANTIĆ  
Univerzitetska dečja klinika  
Tiršova 10, 11000 Beograd  
E-mail: amipecob@eunet.yu

\* Рукопис је достављен Уредништву 11. 3. 2003. године.