

Criteria diagnostici e terapeutici dell'ipertensione arteriosa in età pediatrica

G. Ardissino¹, A. Edefonti¹, M.G. Bianchetti^{1,2}, C. Corti³, E. Fossali⁴, M. Gioventù⁵, S. Ghiglia⁵, S. Testa¹, P. Salice⁵

¹ U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto Pediatrico, IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico-Mangiagalli, Milano

² Servizio di Pediatria, Ospedale San Giovanni, Bellinzona - Svizzera

³ U.O. Cardiologia Pediatrica, ICP - Ospedale Buzzi, Milano

⁴ U.O. di Pediatria-Emergenza-Urgenza, IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico-Mangiagalli, Milano

⁵ U.O. Cardiologia Pediatrica, IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico-Mangiagalli, Milano

Diagnostic and therapeutic criteria of arterial hypertension in childhood

Arterial hypertension (AH), either primary or secondary, is an important issue in childhood for its short- and long-term cardiovascular morbidity. Renal diseases are the most frequent causes of AH in children, but essential hypertension can also be detected early in life. It is important for blood pressure (BP) to be checked regularly (at least once every 5 years) in healthy children and adolescents and every year in those belonging to at-risk categories (family history of AH, low birth weight, obesity, etc).

In children, AH is defined as BP recorded in three non-consecutive measurements with an appropriate device and cuff size ≥ 95 th centile for age, gender and height. Ambulatory BP monitoring is a valuable diagnostic tool and once AH is confirmed, a specific primary cause should always be ruled out (renovascular, cardiac, vascular, endocrine, pharmacologic, other).

In case of border-line or significant AH (between 90th and 99th centile) a non-pharmacological treatment should be considered, whereas severe hypertension (>99 th centile for height and age) will require pharmacological treatment (Diuretics, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers, β - and Calcium blockers). (G Ital Nefrol 2006; 23: 149-62)

KEY WORDS: Essential hypertension, Renovascular hypertension, Blood-pressure centile, Myocardic hypertrophy, ACEi and ARB

PAROLE CHIAVE: Ipertensione essenziale, Ipertensione nefrovascolare, Centili di pressione, Ipertrofia miocardica, ACE inibitori e sartanici

Commento Editoriale

Un errore molto comune non solo per i pediatri ma anche per i nefrologi è considerare che l'ipertensione arteriosa sia appannaggio degli adulti. È tanto radicata questa credenza che spesso la misura della PA non fa parte regolare dell'esame obiettivo di un bambino.

L'ipertensione arteriosa è certo meno frequente nell'età pediatrica, ma esiste, soprattutto nel bambino nefropatico, e deve essere controllata ancora più attentamente che nell'adulto.

Questa rassegna ripassa diligentemente la clinica dell'ipertensione arteriosa in età pediatrica, sottolineando gli aspetti differenziali con l'ipertensione nell'adulto, dalle

modalità di misurazione ai range di valori normali, dalla diagnosi all'approccio terapeutico. Riconoscere nel bambino, soprattutto nefropatico, un potenziale iperteso, può dare grandi benefici nell'età adulta.

Introduzione

Pur avendo una prevalenza nettamente inferiore rispetto all'adulto, l'ipertensione arteriosa (IA), primitiva o secondaria, rappresenta una problematica importante nell'età pediatrica sia dal punto di vista clinico che del rischio cardiovascolare a lungo termine.

Esistono diversi punti che differenziano chiaramente l'IA

del bambino rispetto a quella dell'adulto: a partire dalle cause, molte volte peculiari dell'età pediatrica, e dai criteri diagnostici, basati sui percentili di pressione arteriosa (PA), variabili con l'età, sino alla sintomatologia clinica, spesso aspecifica, ed ai numerosi problemi connessi con il trattamento farmacologico.

In questa rassegna verranno presi in esame gli aspetti di maggior interesse per il nefrologo riguardanti l'eziologia, la definizione, la diagnosi ed il trattamento dell'IA nel bambino e nell'adolescente.

Epidemiologia

In età adulta l'IA è una patologia ad alta prevalenza, associata a elevata morbilità e mortalità; si stima che più del 50% degli individui sviluppino IA nel corso della loro vita. Il processo ipertensivo essenziale, che si renderà evidente in età adulta, può iniziare a dare segno di sé già in età pediatrica, con rialzi pressori fugaci oppure con una risposta pressoria anomala a stress fisico o psichico.

In tutte le popolazioni, industrializzate e non, la PA aumenta progressivamente durante l'infanzia e l'incremento è più rapido nelle prime settimane di vita e alla pubertà. In ciascun individuo, già nella prima infanzia, la PA tende ad assestarsi su un centile che verrà poi seguito durante e dopo l'accrescimento (*tracking*). Dopo la pubertà la PA continua ad aumentare solo nelle popolazioni industrializzate, mentre in quelle primitive si mantiene costante.

L'IA è determinata da una componente genetica e da una componente ambientale. L'influenza della familiarità sulla PA si manifesta molto precocemente: già a 6 mesi i bambini che provengono da famiglie di ipertesi tendono ad avere valori più elevati di quelli provenienti da famiglie di normotesi e la correlazione fra rischio cardiovascolare e PA dei genitori e della prole è elevata (1, 2).

Numerosi fattori ambientali possono interagire con la predisposizione genetica e avere un effetto sulla PA, primo fra tutti l'apporto dietetico di alcuni elettroliti (elevato apporto di sodio; apporto basso di potassio, magnesio e calcio) (3, 4). L'interazione tra componente genetica e ambientale durante la vita intrauterina o nei primi mesi di vita può determinare (*programming*) modificazioni durature o permanenti della PA (5, 6).

Con l'aumentare dell'età del bambino aumenta l'incidenza di IA essenziale e diventa più rara l'IA secondaria. La causa principale di IA in età pediatrica è costituita da malattie renali, che sono responsabili del 50-85% dei casi (Tab. I). Il bambino con IA deve quindi essere sottoposto ad un iter diagnostico approfondito, per la frequente natura secondaria dell'IA stessa.

In particolare, è opportuno che la PA sia misurata almeno una volta all'anno nei bambini e negli adolescenti appartenenti alle seguenti categorie a rischio:

- Familiarità per IA (almeno 1 congiunto di I grado o più

TABELLA I - CAUSE DI IA IN ETÀ PEDIATRICA (MODIFICATA DA 9, 24)

Renali

Glomerulopatie
Sindrome emolitico-uremica
Insufficienza renale cronica
Rene policistico (AD o AR) e multicistico
Trapianto renale
Uropatie malformative
Nefrite interstiziale
Vasculiti

Vascolari

Trombosi arteria renale
Stenosi arteria renale
Coartazione aortica
Dotto arterioso pervio

Farmaci e stupefacenti

Steroidi
Ciclosporina, tacrolimus
Eritropoietina
Contraccettivi orali
Decongestionanti nasali
Anfetamine (incluso metilfenidato), cocaina
Caffeina e nicotina
β-agonisti: salbutamolo e teofillina
Sospensione di terapia antiipertensiva

Endocrine

Diabete mellito
Sindrome di Cushing
Iperplasia adrenogenitale
Neuroblastoma, Feocromocitoma
Iperparatiroidismo
Iperaldosteronismo primitivo

Traumi

Ematoma retroperitoneale
Aumento della pressione intracranica
Lesioni SNC

Altre cause

IA Essenziale
Sovraccarico di volume
Obesità
Displasia broncopolmonare
Apnee notturne
Sindrome di Guillan-Barré
Gestosi gravidica
Ipercalcemia
Convulsioni
Ansia, panico
Malattie genetiche e sindromi

- di 2 congiunti di II grado)
- PA normale-alta (90°-95° centile)
- Peso > 90° centile
- Nati di basso peso
- Soggetti affetti da specifiche patologie: diabete mellito, nefropatie, coartazione aortica, morbo di Cushing, ipertiroidismo, sindrome di Williams-Beuren, neurofibromatosi di tipo 1, sindrome adrenogenitale.

Definizione di ipertensione arteriosa

Nel bambino la PA è definita come *normale* se i valori di PA sistolica (PAS) e PA diastolica (PAD) sono entrambi < 90° centile per sesso, età e statura; *normale-alta* (o a rischio o “borderline”), se i valori di PA sistolica o PA diastolica sono compresi tra 90° e 95° centile; l’ipertensione è *significativa* se i valori di PA sistolica o PA diastolica sono compresi tra 95° e 99° centile; *severa* se i valori di PA sistolica o PA diastolica sono > 99° centile.

La “Task Force” del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) di Bethesda (MD, USA) ha determinato i centili di normalità della PA riferiti non solo al sesso e all’età ma anche alla statura. Questo consente una più precisa classificazione dei valori di PA, poiché permette di tenere conto della crescita corporea e dei suoi effetti sulla pressione (7). Per facilitare la consultazione degli standard di normalità nella pratica clinica si riporta una tabella riassuntiva che indica il limite superiore della normalità (95° centile) di PA per sesso e statura (Tab. II). Per un orientamento rapido sulla normalità dei valori pressori di un bambino è inoltre possibile l’uso delle seguenti formule (le cosiddette formule di Somu) che derivano il 95° centile dall’età, indipendentemente dal sesso (8):

- PA sistolica (95° centile): 1-17 anni: $100 + (\text{età in anni} \times 2)$
- PA diastolica (95° centile): 1-10 anni: $60 + (\text{età in anni} \times 2)$
- 11-17 anni: $70 + (\text{età in anni} \times 2)$

Il 90° centile può essere rapidamente calcolato usando le formule di Somu, poiché esso corrisponde al 95% del 95° centile: per esempio, usando la formula: $(100 + 12 \times 2) \times 0.95$, il 90° centile della PA sistolica di un ragazzo di 12 anni è 118 mmHg.

Si considera iperteso, pertanto, il bambino a cui viene riscontrata una PA superiore al 95° centile in tre misurazioni non consecutive eseguite correttamente e con strumenti adeguati.

Metodologia di misurazione della pressione arteriosa

La misurazione della PA deve essere effettuata con paziente a riposo da almeno 3 minuti, sul braccio non dominante, con bracciale che copra almeno i 2/3 della lun-

TABELLA II - LIMITI SUPERIORI DI NORMALITÀ (95° CENTILE) DELLA PRESSIONE ARTERIOSA PER STATURA E SESSO

Altezza (cm)	Maschi (mmHg)	Femmine (mmHg)
55	97/70	99/70
60	106/68	108/68
70	110/69	111/70
80	104/59	105/60
90	108/63	107/64
100	110/67	108/68
110	113/73	110/72
120	115/79	113/76
130	117/82	117/79
140	120/83	119/81
150	124/85	123/83
≥160	127/85	127/85

Sintesi dei limiti superiori di normalità della PA sistolica e diastolica (95° centile) per statura e sesso. L’acquisizione della stazione eretta costituisce un momento di grosse modificazioni cardiovascolari dovuto principalmente al variare delle resistenze periferiche (3).

ghezza del braccio e mantenuto all’altezza del cuore.

Una cuffia troppo piccola sovrastima la misura della PA, mentre l’uso di una cuffia troppo larga tenderebbe a fornire valori più bassi di quelli reali. Qualora non si disponesse di una cuffia adeguata, è preferibile utilizzarne una larga. Lo stetoscopio deve essere posizionato a livello dell’arteria brachiale, prossimalmente e medialmente alla fossa cubitale, distalmente al margine inferiore della cuffia. La cuffia deve essere gonfiata fino a 20 mmHg circa oltre la scomparsa del polso radiale, e sgonfiata alla velocità di 2-3 mmHg al secondo auscultando l’arteria brachiale. La PA sistolica è rappresentata dal I tono di Korotkoff (comparsa del battito), la diastolica è rappresentata dalla scomparsa del battito (V tono di Korotkoff). La PA dovrebbe essere rilevata almeno due volte in ogni occasione, e si dovrebbe considerare come valore effettivo l’ultima rilevazione. Le metodiche automatiche di misurazione singola della PA sono largamente utilizzate nei bambini più piccoli, nei quali l’auscultazione è più difficoltosa, e in terapia intensiva dove sono richieste valutazioni frequenti e ripetute. È indispensabile una frequente calibrazione dello strumento (9).

Il monitoraggio ambulatoriale della PA (*Ambulatory Blood Pressure Monitoring - ABPM*), usualmente delle 24 ore, offre peraltro una valutazione molto più completa rispetto alle altre metodiche, in quanto permette di ottenere valutazioni pressorie ripetute e nel corso della normale attività del soggetto, di eliminare le interferenze sulla PA derivate dalla presenza di un operatore (effetto “camice bianco”) ed infine di evidenziare alterazioni del ritmo circadiano che possono rappresentare il primo segnale di una modi-

ficata reattività vascolare, in particolare alterazioni del fisiologico calo (dip) pressorio notturno.

La ABPM trova una collocazione particolarmente importante nel monitoraggio clinico dei bambini ipertesi, per valutare l'efficacia del trattamento antiipertensivo. I valori pressori ottenuti con ABPM hanno dimostrato, nell'adulto, una migliore correlazione con il danno a carico degli organi bersaglio rispetto a misurazioni casuali (10, 11).

Si deve però notare che i soli standard di normalità attualmente disponibili per l'ABPM si riferiscono a bambini di età > 7 anni (12, 13). Inoltre, per una corretta interpretazione della registrazione ABPM è essenziale la standardizzazione delle modalità di registrazione. Si suggerisce di adottare i seguenti parametri: definizione del giorno dalle ore 8:00 alle ore 20:00 e della notte dalle ore 00:00 alle ore 6:00. Numero di misurazioni nell'unità di tempo: ogni 20 minuti durante il giorno e ogni ora durante la notte.

Si considerano ipertesi i soggetti che presentino PA sistolica e/o diastolica > 2 SDS (= 95° centile) durante l'intera registrazione e/o durante il giorno e/o durante la notte (non dippers) e/o più del 20% di misurazioni > 95°centile (carico o load pressorio).

In considerazione della complessità dell'interpretazione della registrazione ABPM nell'età pediatrica, che necessita di standard specifici per sesso ed età, si raccomanda l'uso di programmi computerizzati per una più corretta refertazione.

Test di verifica

1) Quali sono le più frequenti cause di IA in età pediatrica?

- La forma più frequente di IA in età pediatrica è quella essenziale
- Le cause più frequenti di IA in età pediatrica sono patologie renali
- Le cause più frequenti di IA in età pediatrica sono patologie vascolari
- La causa principale di IA in età pediatrica è la displasia broncopolmonare
- La causa principale di IA in età pediatrica è la coartazione aortica.

2) Quali sono i valori di riferimento per la definizione dell'IA nel bambino?

- Si definisce iperteso il bambino che presenta PA superiore al 90° centile in 3 misurazioni non consecutive
- Si parla di IA significativa se i valori di PAS e PAD sono superiori al 95° centile
- Si definisce iperteso il bambino che presenta PA superiore al 95° centile in 3 misurazioni non consecutive
- Si parla di PA normale-alta se i valori pressori sono compresi tra il 75° e il 90° centile
- Si parla di IA severa se i valori di PAS o PAD sono superiori al 95° centile.

3) Perché è importante eseguire il monitoraggio

ambulatoriale della PA nei bambini con PA superiore al 95° centile? Tutte le risposte sono corrette tranne una.

- Perché si elimina l'effetto "camice bianco"
- Per individuare eventuali alterazioni del ritmo circadiano della PA
- Per verificare i valori di PA durante la normale attività
- Perché sembra correlare meglio con il danno d'organo a carico degli organi bersaglio rispetto a misurazioni casuali
- Per verificare i valori di PA sotto sforzo.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Approfondimento diagnostico-clinico

La valutazione clinica del bambino iperteso è finalizzata a più scopi: determinare l'entità dell'IA e la sua variabilità circadiana; indagare o escludere cause secondarie di IA; valutare l'eventuale presenza di danno d'organo; impostare un'eventuale terapia e le modalità di *follow-up*.

Anamnesi

L'anamnesi può evidenziare eventuali fattori di rischio, quali:

- Familiarità per IA essenziale, malattie genetiche, renali, cardiovascolari, cerebrovascolari, endocrine (diabete mellito, feocromocitoma), dislipidemie, displasia fibrosa dell'arteria renale
- Periodo pre- e perinatale: gestosi gravidica e peso alla nascita (i neonati piccoli per età gestazionale sono a maggior rischio di IA), sofferenza neonatale, incannulazione della vena ombelicale (rischio di stenosi dell'arteria renale), ossigenazione extracorporea, broncodisplasia polmonare
- Dieta: eccessivo utilizzo di sale, scarsa assunzione di verdure e frutta, assunzione abituale di liquirizia
- Abitudini di vita (negli adolescenti, fumo, alcool, sostanze stupefacenti, fattori stressanti, attività fisica).

Possono inoltre essere evidenziate in anamnesi malattie o condizioni responsabili di IA:

- Malattie renali: glomerulonefriti, sindrome emolitico-uremica, infezioni delle alte vie urinarie, uropatie malformative, con i relativi sintomi: enuresi, poliuria, oligo-anuria, ematuria
- Malattie endocrine: ipertiroidismo, feocromocitoma, sindrome adrenogenitale
- Malattie cardiovascolari: persistenza del dotto arterioso, coartazione aortica
- Altre patologie o quadri polimalformativi e sindromici, (ad esempio neurofibromatosi di tipo 1, sindrome di Williams-Beuren)

TABELLA III - SEGNI DA VALUTARE ALL'ESAME OBIETTIVO IN PAZIENTE CON IA (MODIFICATA DA 9, 24)

	Segni	Possibile eziologia
Segni vitali	Tachicardia Riduzione polsi arti inferiori Contrazione della diuresi	Ipertiroidismo, feocromocitoma, neuroblastoma, IA essenziale Coartazione aortica Nefropatia
Peso/altezza	Ritardo di crescita Obesità Obesità al tronco	Insufficienza renale cronica IA essenziale Sindrome di Cushing
Cute	Pallore, <i>flushing</i> Acne, irsutismo, strie rubre Macchie caffè-latte Adenoma sebaceo <i>Rash</i>	Feocromocitoma Sindrome di Cushing, terapia con steroidi Neurofibromatosi di tipo 1 Sclerosi tuberosa LES
Testa e collo	<i>Facies</i> lunare <i>Facies</i> a elfo Pterigio del collo Massa tiroidea Fontanella pulsante/bombata	Sindrome di Cushing Sindrome di Williams-Beuren Sindrome di Turner Ipertiroidismo Segno di IA nel neonato
Torace	Soffio cardiaco Sfregamento pericardico	Coartazione aortica LES (pericardite)
Addome	Massa Soffio addominale* Reni palpabili	Tumore di Wilms, neuroblastoma, feocromocitoma Stenosi dell'arteria renale Rene policistico, idronefrosi
Genitali	Ambiguità, virilizzazione	Iperplasia surrenalica
Arti	Artrite Debolezza muscolare	LES Iperaldosteronismo, sindrome di Liddle
Sistema nervoso	Paralisi del facciale, segni di lato	Effetti di evento ipertensivo acuto

LES = *Lupus* eritematoso sistemico

*comprimendo il fonendo a 1 cm dall'ombelico

- Assunzione di farmaci: steroidi, inibitori della cicloneurina, vasocostrittori, contraccettivi orali, teofillina, aminofillina, antidepressivi, eritropoietina
- Traumi: possono dare crisi ipertensive acute, per meccanismo riflesso, quelli alla colonna vertebrale e la trazione femorale.

Esame obiettivo

La Tabella III (9) elenca gli elementi significativi dell'esame obiettivo focalizzato al problema ipertensione.

I segni e i sintomi di IA nel primo anno di vita sono scarsamente specifici, sino all'insorgenza di quadri clinici drammatici e più pericolosi rispetto alle età successive. Essi sono rappresentati da: inappetenza, vomito, irritabilità, ipo-reattività, convulsioni, dispnea e tachipnea.

Oltre l'anno di vita, il riscontro di IA avviene spesso nel contesto di altre malattie o nel corso di visite mediche di con-

trollo o visite sportive. Tuttavia, un'attenta anamnesi consente spesso di identificare la preesistenza di elementi clinici riconducibili all'IA, come cefalea (di solito occipitale, che peggiora al risveglio), epistassi, difficoltà di concentrazione, irritabilità, vomito, vertigini, sincope, disturbi visivi.

Alcuni segni clinici più gravi, come cefalea, convulsioni, edema polmonare acuto, alterazioni del sensorio e paralisi del nervo facciale, sono più direttamente riconducibili al processo ipertensivo e particolarmente connessi ad un acuto e grave rialzo pressorio (crisi ipertensiva).

Indagini di laboratorio e strumentali

Gli accertamenti di laboratorio e strumentali sono decisi sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, e vanno da semplici esami su sangue ed urine sino ad esami richiesti per specifici sospetti clinici:

- Esami ematochimici: emocromo, urea, creatinina, sodio,

potassio, calcio, fosfato, magnesio, equilibrio acido-base, glicemia, profilo lipidico, funzionalità tiroidea (II livello), attività reninica plasmatica, aldosterone plasmatico (II livello)

- Esami su urine: esame urine completo, proteinuria quantitativa, microalbuminuria, creatininuria, glicosuria, catecolamine urinarie e loro metaboliti
- Ecografia addominale, con particolare attenzione al rene e alle vie urinarie
 - Ecocolordoppler vascolare del distretto renale (II livello)
 - Elettrocardiogramma ed ecocardiografia, per la diagnosi di coartazione aortica, insufficienza valvolare aortica e ipervolemia; nonché per la diagnosi di danno d'organo secondario al processo ipertensivo
 - Visita oculistica; per la diagnosi di eventuale retinopatia ipertensiva
 - Test al captopril, scintigrafia renale (con o senza captopril). La letteratura recente preferisce, per la diagnosi di stenosi dell'arteria renale, l'ecografia Doppler o l'angiografia MR. L'arteriografia selettiva dell'arteria renale (con o senza dosaggio selettivo della renina dalle vene renali) rimane l'esame "gold standard" per confermare la diagnosi di stenosi dell'arteria renale, ma viene per lo più eseguita in vista di un'angioplastica transluminale (14, 15)
 - Scintigrafia con meta-iodio-benzil-guanidina (MIBG), che evidenzia il deposito di granuli delle cellule della cresta neurale ed è molto sensibile per i tumori localizzati in sedi atipiche
 - Risonanza magnetica nucleare per la localizzazione di neoplasie.

Trattamento

Data l'esiguità degli studi in età pediatrica, appare difficile delineare il trattamento moderno dell'IA in età pediatrica senza utilizzare le esperienze di trattamento dell'IA dell'adulto.

Rimane punto fermo che nel paziente con IA normale-alta o significativa, il primo approccio è preferibilmente non farmacologico. Nel paziente con IA secondaria o severa, queste misure vanno associate al trattamento farmacologico.

Trattamento non farmacologico

Esso consiste nel controllo del sovrappeso, nella riduzione del consumo di sodio, nella interruzione dell'assunzione delle sostanze eccitanti e nell'abolizione dell'esercizio fisico isometrico.

La riduzione del sovrappeso rimane uno dei più importanti presidi terapeutici (16). La dieta vegetariana, in quanto comporta un apporto più elevato di potassio, magnesio e fibre, è in grado di ridurre i livelli pressori nel soggetto adulto iperteso (17).

La restrizione di sodio a 70 mEq (1 mEq = 23 mg) o meno al giorno migliora, nell'adulto, la risposta al trattamento antiipertensivo. Nei bambini ipertesi si consigliano apporti di circa 2 mEq/kg/die da 4 a 8 anni e di circa 1.5 mEq/kg/die nelle età successive, equivalenti a modesta restrizione dei valori raccomandati per il soggetto normale (17). Va tenuto però in conto che abitualmente l'apporto salino nel nostro paese è nettamente superiore e diventa pertanto utile un'adeguata prescrizione dietetica. Sono stati suggeriti altri tipi di interventi dietetici, come la supplementazione di potassio e magnesio, ma non vi sono ancora evidenze di efficacia, soprattutto in età pediatrica.

L'attività fisica non è controindicata nel bambino iperteso, ma necessita di controlli pressori ravvicinati. La sola controindicazione riguarda l'attività fisica agonistica o di tipo isometrico nel soggetto con IA severa non controllata dalla terapia o con danno d'organo. Al contrario l'attività fisica dinamica è efficace nel ridurre l'IA. L'attività fisica dinamica è infatti un'attività aerobica sottomassimale non eseguita contro una resistenza (ad esempio nuotare, correre, pedalare in pianura). La pratica dell'attività dinamica produce un incremento della PA sistolica e un decremento della PA diastolica. L'attività isometrica, intesa come un'attività anaerobica contro una resistenza (ad esempio sollevare pesi, remare), invece, causa di solito un significativo incremento di PA. L'attività dinamica, se eseguita correttamente e per un sufficiente periodo di tempo, può essere di grande ausilio nel controllare l'IA (17-19). Tre sedute settimanali di una durata minima di trenta minuti per seduta, al 60% del massimo consumo di ossigeno, per un periodo di almeno tre mesi, determinano significative riduzioni della PA. L'esercizio fisico risulta particolarmente efficace nel paziente con eccesso ponderale, che in questo modo corregge almeno in parte il proprio sovrappeso.

È importante sottolineare che la generica raccomandazione di fare più esercizio fisico e di ridurre l'apporto alimentare risulta normalmente vana ed è quindi indispensabile elaborare, con il paziente e la sua famiglia, un programma di attività fisica e uno schema dietetico personalizzato, che tenga anche conto delle preferenze del bambino.

Trattamento farmacologico

I farmaci che devono considerarsi di prima scelta nel trattamento dell'IA del bambino sono i bloccanti del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartanici [= inibitori dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II]), β -bloccanti, calcioantagonisti, diuretici (tiazidici, dell'ansa e risparmiatori di potassio), come evidenziato nelle più recenti linee guida (20-23) per il paziente adulto, ma anche nell'ultima edizione del rapporto *Task Force* Pediatrico (17). Questi farmaci possono essere somministrati singolarmente o, se necessario, in associazione. La Tabella IV (9, 17, 24) riporta le posologie dei farmaci utilizzati in ambito pediatrico.

Nell'adulto con IA essenziale significativa, l'effetto sulla

TABELLA IV - FARMACI DI PRIMA INTENZIONE PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA (3, 11, 13). IL TERMINE R INDICA UN PRODOTTO AD EFFETTO RITARDATO ("RETARD").

Classe	Farmaco	Posologia (mg/kg/die)	Intervallo (ore)	Dose massimale (mg)
ACE-inibitori	Benzaperil	0.2-0.6	24	40
	Captopril	0.3-6.0	8	150-[300]
	Enalapril	0.08-5.0	[12]-24	40
	Lisinopril	0.07-0.6	24	40
	Ramipril	0.05-0.15	24	10
β -bloccanti	Atenololo	0.5-2	12-24	100
	Metoprololo	1-2	12	200
	Propranololo	1-4	8-12	640
	Labetalolo*	1-12	12	1200
	Carvedilolo*	0.2-1.0	12	
Calcioantagonisti	Amlodipina	0.1-0.3	24	20
	Felodipina R	0.1-0.6	12-24	
	Isradipina	0.2-0.8	6-8	20
	Nifedipina R	0.25-3.0	12-[24]	120
Diuretici tiazidi	Clortalidone	0.3-2.0	24	50
	Idroclorotiazide	0.3-3.0	24	50
Diuretici dell'ansa	Furosemide	0.5-6.0	8-12	
Diuretici risparmiatori di potassio	Amiloride	0.1-0.6	[12]-24	20
	Triamterene	1-4	12	300
	Spironolattone	1-4	[12]-24	200
Sartanici (= inibitori dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II).	Candesartan	0.1-0.5	24	32
	Losartan	0.4-2.0	12-24	150
	Irbesartan	2-5	24	300

* questo farmaco blocca anche i recettori α .

pressione di un β -bloccante, di un calcioantagonista, di un diuretico tiazidico, di un ACE-inibitore o di un sartanico è sostanzialmente identico, visto che tutti questi farmaci normalizzano la PA nel 50% dei casi circa. Solo in situazioni particolari si ricorre ad altri tre gruppi di farmaci (di seguito elencati in ordine alfabetico): inibitori adrenergici centrali; α -bloccanti periferici e vasodilatatori diretti. La Tabella V (9, 17, 24) riporta le posologie dei farmaci appartenenti a queste tre famiglie.

Sebbene nella pratica quotidiana sia consigliabile utilizzare preferibilmente farmaci con una durata d'azione di 24 ore, che possono quindi essere somministrati in una sola dose al giorno. È opportuno evitare nel bambino più piccolo, le formulazioni retard, la cui cinetica è poco nota in età pediatrica; un altro svantaggio delle preparazioni retard consiste nel fatto che la frammentazione di questi preparati, misura spesso necessaria, si associa alla perdita dell'effetto retard. Nel paziente adulto iperteso la compliance alla terapia farmacologica migliora se si usano schemi terapeutici

semplici (farmaci da somministrare una sola volta al giorno) e se si usano farmaci che provocano pochi effetti collaterali soggettivi: questi ultimi sono abbastanza frequenti in pazienti trattati con diuretici e β -bloccanti, relativamente rari nei pazienti trattati con calcioantagonisti, rari nei pazienti curati con ACE-inibitori e rarissimi in quelli curati con sartanici (25-27).

Una monoterapia spesso non controlla adeguatamente l'ipertensione arteriosa. Solo quattro associazioni medicamentose hanno dimostrato nell'adulto un effetto additivo: 1) ACE-inibitore (oppure sartanico) + diuretico; 2) ACE-inibitore (oppure sartanico) + calcioantagonista; 3) β -bloccante + calcioantagonista; 4) β -bloccante + diuretico. L'acronimo (A + B) / (C + D) è stato creato per designare le 4 associazioni vantaggiose (A per ACE-inibitore; B per β -bloccante, C per calcioantagonista e D per diuretico): un farmaco scritto al numeratore può essere associato unicamente con un farmaco indicato al denominatore, e viceversa. Se l'ipertensione non risulta controllata associando due

TABELLA V - FARMACI DI SECONDA INTENZIONE PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA (3, 11, 13)

Classe massimale	Farmaco	Posologia (kg/die)	Intervallo (ore)	Dose
Inibitori adrenergici (= α -agonisti) centrali	Clonidina	2-12 μ g	8-12	
	Metildopa	10-65 mg	8-12	300 mg
α -antagonisti periferici	Doxazosina	0.02-0.08 mg	12-24	4 mg
	Prazosina	0.05-0.4 mg	8-12	15 mg
	Terazosina	0.01-0.3	24	16 mg
Vasodilatatori periferici	Idralazina	0.25-7.5 mg	6-[8]	200 mg
	Minoxidil	0.1-0.3 mg	8-12	10-[100] mg

farmaci, se ne può aggiungere un terzo utilizzando anche associazioni meno vantaggiose (28). È opportuno usare una posologia adeguata per ogni farmaco ed evitare frequenti modificazioni terapeutiche. L'effetto massimo sulla PA si ottiene, infatti, dopo uno o due mesi dall'inizio della loro assunzione (20-23); inoltre, è consigliabile utilizzare un numero limitato di farmaci in modo da sviluppare una specifica esperienza.

Un difficile controllo dell'IA è spesso dovuto a una scarsa compliance del paziente o a errori di prescrizione, quali trattamenti a dosi inadeguate e/o una sottoutilizzazione dei diuretici da parte del medico. È doveroso ricordare che, in assenza di studi nel bambino, i farmaci antiipertensivi vengono spesso dosati estrapolando le dosi consigliate nell'adulto con IA essenziale non grave (e molto sensibile ai farmaci). Nell'80% dei casi il bambino presenta una IA secondaria grave e poco sensibile ai farmaci; di conseguenza non raramente, nella pratica clinica, si rende necessario superare le posologie (pro kg) estrapolate dall'esperienza dell'adulto. Situazioni cliniche di precario controllo pressorio possono anche essere legate al fenomeno dell'ipertensione da "camice bianco". In questi casi l'ABPM oppure la misurazione della PA a domicilio risultano normali. Tra le cause di IA refrattaria (resistenza a tre o più farmaci) va inoltre considerata, nel paziente nefropatico, l'ipervolemia.

Dosi personalizzate pediatriche per la terapia antiipertensiva

Nell'età evolutiva sono presenti peculiarità fisiopatologiche tali da determinare, per quanto concerne le terapie farmacologiche, indicazioni, controindicazioni, parametri farmacocinetici e risposte farmacodinamiche diversi da quelli di epoche successive della vita. Queste caratteristiche sono più evidenti nel periodo neonatale ed addirittura esasperate nel neonato prematuro, per poi attenuarsi progressivamente nelle epoche successive dell'infanzia.

Le terapie pediatriche rappresentano quindi sfide uniche nella loro conduzione. In particolare: 1) impongono posologie e modalità di somministrazione peculiari; 2) necessitano di continui aggiustamenti di posologia, anche nel giro di pochi giorni, in relazione al rapido accrescimento; 3) l'uso frequente nelle terapie intensive di più terapie endovenose concomitanti, compresa la NPT, pone seri problemi di compatibilità e interazione fra farmaci; 4) la mancanza di prodotti farmaceutici preparati ad *hoc* dall'industria con formulazioni adatte all'infanzia rende inevitabili complesse manipolazioni, che possono portare a gravi rischi e ad errori terapeutici e di somministrazione; 5) una buona parte dei farmaci utilizzati in molteplici patologie non ha indicazione ministeriale per l'uso in età pediatrica (uso *off-label*) oppure non è registrata. Questo significa che, in mancanza di *trials* di evidenza che ne supportino l'uso in pediatria, essi vanno usati previo consenso informato.

Due importanti criticità che si possono incontrare nell'utilizzo dei farmaci antiipertensivi in età pediatrica, riguardano la determinazione del dosaggio e del regime posologico appropriati ad ogni gruppo d'età e la scelta del preparato.

Le caratteristiche di variabilità nella fisiologia delle varie età pediatriche, e quindi nell'iter farmacocinetico e nella risposta ai farmaci, impongono che le dosi pediatriche vengano ricavate da letteratura autorevole. In assenza di riferimenti certi, si tenga presente che le variazioni richieste per il dosaggio dei farmaci durante l'infanzia rispecchiano più da vicino i cambiamenti della superficie corporea, piuttosto che del peso corporeo. Ma il metodo presenta problemi pratici nel suo utilizzo, ed è in genere riservato ai farmaci a basso indice terapeutico (inteso come rapporto dose tossica/dose terapeutica). La Tabella VII può rappresentare un utile riferimento: utilizzando criteri basati sul calcolo della superficie corporea, fornisce le percentuali della dose per adulti che devono essere utilizzate in relazione all'età e al peso del bambino. Anche gli intervalli posologici devono essere accuratamente stabiliti, in quanto devono rispecchiare le variazioni dell'eliminazione dei farmaci in funzione

TABELLA VI - FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA CRISI IPERTENSIVA E DELLE EMERGENZE/URGENZE IPERTENSIVE (3, 13)

Farmaco	Classe	Dose	Modo d'impiego	Commenti
Diazossido	Vasodilatatore	2-5 mg/kg/dose	In bolo	Inefficace per infusione lenta, durata d'effetto imprevedibile, rischio di grave ipotensione
Enalaprilato	ACE-inibitore	15 µg/kg/dose ripetibile ogni 8-24 ore	Infondere in almeno 10 min	Rischio di ipotensione prolungata e insufficienza renale acuta (in caso di deplezione di volume o di stenosi dell'arteria renale)
Esmololo	β bloccante	100-300 µg/kg/min	In infusione continua	
Itralazina	Vasodilatatore	0.75-5.0 µg/kg/min	In infusione continua	Frequente tachicardia
Labetatolo	α-β bloccante	0.25-3.0 mg/kg/h	In infusione continua	Rischio di insufficienza cardiaca, controindicato nella broncodisplasia
Nicardipina	Calcioantagonista	1-3 µg/kg/min	In infusione continua	Rischio di tachicardia e di ipotensione
Nifedipina		0.2 mg/kg/dose (dose ev. ripetibile)	Sub linguale	
Nitroprussiato	Vasodilatatore	0.5-10 µg/kg/min	In infusione continua	Rischio di tossicità da tiocianato per uso prolungato (≥ 72 h) o in nefropatia

dell'età del bambino e della sua funzione renale.

Il secondo punto critico è la mancanza in commercio di prodotti formulati e dosati in maniera consona alle esigenze della popolazione pediatrica, il che porta alla necessità di ricorrere a manipolazioni estemporanee a partire da prodotti per adulti (compresse, capsule, fiale iniettabili), sia nei reparti di degenza che al domicilio del paziente, con significativo rischio d'insuccesso terapeutico e occasionalmente gravi conseguenze per tre tipi di "malpractice":

- Dosaggi impropri per cattiva formulazione (non conoscenza di dati di biodisponibilità, stabilità chimico-fisica e microbiologica dei preparati, non sicurezza dell'uniformità di dosaggio nelle singole preparazioni del farmaco)
- Errori di terapia nel manipolare prodotti per adulti ad alto dosaggio/concentrazione, che possono portare a conseguenze anche fatali
- Scarsa palatabilità del preparato, con mancata *compliance* del bambino e fallimento del trattamento.

In più, bisogna tener presente che nei prodotti per adulti possono essere presenti eccipienti totalmente inadatti per l'infanzia, come alcool etilico, un'alta percentuale di glicole propilenico, conservanti.

Come procedere per assicurare una terapia il più possibile sicura e dosaggi accurati nelle varie fasce dell'età pediatrica?

Nell'attesa che l'industria farmaceutica fornisca farmaci dosati e formulati per bambini, che siano corredati di tutte

le indispensabili sicurezze ai fini di un buon trattamento farmacologico (formulazione farmaceutica validata, studi clinici controllati per quanto attiene a tollerabilità, efficacia e sicurezza del preparato, letteratura disponibile), si raccomanda che durante tutte le fasi del trattamento siano previste continue interazioni tra gli operatori coinvolti nella cura del paziente, in modo che possano essere predisposte le misure correttive nel caso di deviazione dal normale corso terapeutico. In particolare, il ruolo che gioca il farmacista esperto in preparazioni galeniche è di fondamentale importanza per la soluzione di ogni problema di tecnica farmaceutica e per la preparazione di formulazioni il più possibile sicure, stabili, microbiologicamente accettabili, accuratamente dosate e sufficientemente palatabili. Esistono in letteratura varie fonti autorevoli che citano formulazioni studiate e validate.

Per il successo delle terapie pediatriche che si svolgono al di fuori dell'ambiente ospedaliero è vitale una stretta comunicazione tra farmacisti ospedalieri e farmacisti territoriali per uno scambio continuo di informazioni scientifiche e di esperienze, nonché tra medico specialista, pediatra di base, farmacista e ufficio farmaceutico delle aziende sanitarie, allo scopo di fornire un'offerta di salute e un servizio di qualità ai pazienti, realizzando così quanto è stato definito, utilizzando un unico termine e scegliendo di mantenere l'espressione anglosassone, "pharmaceutical care".

TABELLA VII - DOSAGGIO FARMACI IN ETÀ PEDIATRICA: PERCENTUALE DELLE DOSI PER ADULTI IN BASE A ETÀ E PESO DEL BAMBINO

Età	Peso ottimale per l'età (kg)	Percentuale della dose per adulti
Neonato a termine	3.5	12.5
2 mesi	4.5	15
4 mesi	6.5	20
1 anno	10	25
3 anni	15	33.3
7 anni	23	50
10 anni	30	60
12 anni	39	75
14 anni	50	80
16 anni	58	90
Adulto	68	100

Test di verifica

1) Quali tra i seguenti sintomi non è indicativo di IA in età pediatrica?

- Epistassi
- Difficoltà di concentrazione, irritabilità
- Dolori addominali
- Vertigini
- Disturbi visivi, cefalea.

2) Perché nella valutazione iniziale del bambino iperteso è importante eseguire l'ecografia dell'addome?

- Perché nel 50-85% dei casi l'IA in età pediatrica è sostenuta da patologie renali
- Per escludere la presenza di aneurisma aortico
- Perché è possibile identificare la presenza di stenosi dell'arteria renale
- Per escludere la presenza di cirrosi epatica
- Per escludere la presenza di coartazione aortica.

3) Quali sono le principali misure non farmacologiche per il trattamento dell'IA?

- Riduzione del sovrappeso
- Riduzione dell'apporto di liquidi
- Riduzione dell'apporto di potassio
- Esercizio fisico isometrico
- Aumento dell'apporto calorico.

4) Tutti i seguenti sono farmaci di prima scelta nel trattamento dell'IA del bambino, tranne?

- Inibitori adrenergici centrali (p.e. clonidina)
- β -bloccanti
- ACE-inibitori
- Diuretici
- Calcio antagonisti.

Terapia della crisi ipertensiva acuta

Essa è definibile come l'IA che si accompagna a sintomi acuti di danno d'organo ed esponga il paziente a rischio di vita o a complicanze gravi nel giro di minuti o di ore.

Vista la difficoltà di evidenziare il danno d'organo acuto in età pediatrica, e particolarmente nel lattante, è stata proposta una definizione più operativa di emergenza ipertensiva per valori di PA sistolica e/o diastolica superiori a 5 SDS per l'altezza (Tab. VIII).

La condizione di emergenza ipertensiva, in particolare se associata ad encefalopatia ipertensiva e scompenso cardiocircolatorio, richiede un trattamento farmacologico immediato, (Tab. VI) (10) tenendo comunque presente che: è da evitare un calo troppo brusco della pressione arteriosa; va usata cautela nell'associazione di vasodilatatori e β -bloccanti, che insieme potrebbero modificare i meccanismi di compenso a livello della circolazione cerebrale, e infine valori pressori marcatamente elevati, ma senza sintomi di encefalopatia ipertensiva, possono essere trattati per via orale con farmaci differenti dalla nifedipina (29).

Il follow-up cardiologico del bambino iperteso

È opportuno che tutti i bambini con diagnosi di IA significativa (95-99° centile) e severa (> 99° centile) siano sottoposti a valutazione cardiologica per l'identificazione di eventuali fattori causali e/o danno d'organo.

La valutazione cardiologica comprende:

- misurazione PA all'arto superiore e inferiore, polsi, soffi cardiaci e paravertebrali
- ECG: alterazione onda P, segni di ipertrofia e/o sovraccarico ventricolare sinistro
- ECOcardiografia: più adeguata rispetto all'ECG per studiare l'entità, la durata ed il rischio cardiovascolare correlato all'IA, con particolare attenzione a tre aspetti:
 1. valutazione morfologica *standard* ricercando eventuali anomalie strutturali dell'arco aortico (coartazione aortica e sindrome di Williams-Beuren)
 2. determinazione dell'indice di massa, e della massa cardiaca indicizzata per altezza o superficie corporea secondo Devereux e Reichek (30)
 3. valutazione funzionale, con determinazione della funzione diastolica e sistolica.

La prova da sforzo è necessaria sia in coloro che praticano attività fisica sia nel *follow-up* di pazienti operati di

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

TABELLA VIII - VALORI PRESSORI SISTOLICI E DIASTOLICI RIFERITI ALLA STATURA CHE PERMETTONO DI DEFINIRE L'EMERGENZA IPERTENSIVA (17)

Altezza (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
50-60	> 150	> 100
61-100	> 153	> 101
101-130	> 155	> 111
131-150	> 158	> 115
151-170	> 166	> 117
171-190	> 175	> 122

coartazione aortica per verificare i massimi valori pressori raggiunti e valutare l'adeguatezza della terapia. La scelta dell'utilizzo del cicloergometro o del tappeto rotante va vagliata, nei più piccoli, secondo le capacità di coordinazione e le attitudini del bambino.

Ipertrofia miocardica secondaria all'IA

L'IA è la principale causa di ipertrofia miocardica (IM), che nell'adulto è correlata a morbilità e prematura mortalità cardiaca (31). Il sovraccarico pressorio determina IM, con alterazioni energetiche e contrattili nella cellula miocardica, aumento del collagene e della fibrosi e, a lungo termine, dilatazione cardiaca e scompenso. La terapia antiipertensiva si propone di ridurre l'IM, e quindi il rischio cardiovascolare e il danno d'organo associato. Non è però dimostrato che la normalizzazione della pressione e della massa riporti il rischio cardiovascolare ai livelli del soggetto che non è mai stato iperteso, ma sembra che l'iperteso, anche se è trattato correttamente con una riduzione efficace dei livelli pressori, mantenga un rischio maggiore del non iperteso. È importante, quindi, soprattutto in età pediatrica, prevenire l'IA o almeno l'IM. Esistono pochi dati in letteratura sulle modificazioni cardiovascolari secondarie a IA nella popolazione pediatrica e in particolare nella prima infanzia, data l'esigua prevalenza del disturbo in questo gruppo di età; ancora più rari sono gli studi di *follow-up* a lungo termine che ci permettano di quantizzare il rischio.

Ipertrofia miocardica nel lattante

Il cuore del bambino è diverso da quello dell'adulto, soprattutto nel primo anno di vita. In epoca neonatale esso conserva la capacità di aumentare il numero dei miociti (iperplasia). Tuttavia questa capacità si perde progressivamente entro l'anno di età, anche se, secondo recenti studi, sembra ricomparire nell'adulto in seguito al processo ischemico.

La velocità di formazione dell'ipertrofia ventricolare da IA è molto rapida nel neonato e nel lattante ipertesi: in essi,

nell'arco di settimane o pochi mesi, avvengono le stesse modificazioni che nell'adulto richiedono anni. Queste modificazioni sono associate, anche a breve termine, a elevato rischio di morte per scompenso cardiaco od aritmie. La normalizzazione pressoria determina, in un tempo altrettanto breve, una normalizzazione sia della massa che dei parametri funzionali del ventricolo.

Ipertrofia miocardica durante l'infanzia

Anche nella prima e nella seconda infanzia la velocità di formazione e di regressione dell'IM ventricolare è più rapida che nell'adulto. L'aumento pressorio, sia fisiologico sia patologico, modifica la geometria del ventricolo sinistro, determinando un incremento significativo degli spessori parietali. I maschi, a parità di PA, sviluppano una massa cardiaca maggiore delle femmine (32).

Ipertensione arteriosa secondaria a nefropatia

IA e malattie renali sono bidirezionalmente legate da un nesso di causa-effetto, poiché alla genesi dell'IA concorre sempre una disfunzione renale, così come il rene deve considerarsi uno dei principali organi bersaglio dell'IA.

I meccanismi generali attraverso i quali la nefropatia causa incremento della PA sono riconducibili a tre componenti fondamentali: l'alterazione del rapporto pressione/natriuresi con aumento del *pool* del sodio, espansione del volume extracellulare e del volume circolante, l'incremento delle resistenze periferiche per attivazione dei sistemi pressori (asse renina-angiotensina-aldosterone, sistema adreno-simpatico, sistema delle endoteline), la riduzione della generazione e/o della funzione dei fattori vasodepressori endoteliali e renomidollari.

Giova ancora ricordare che la gran parte dei casi di IA in pediatria è secondaria e riconosce per lo più un'etiologia renale o nefrovascolare.

Insufficienza renale acuta

IA transitoria può osservarsi praticamente in tutte le malattie renali acute, tra le quali spiccano le glomerulonefriti acute, la necrosi tubulare acuta di varia origine, le nefriti tubulo interstiziali e la sindrome emolitico-uremica. La sindrome nefrosica idiopatica è solo raramente accompagnata da IA, per lo più lieve e limitata alla fase iniziale della malattia.

L'IA in corso di insufficienza renale acuta deve essere trattata sulla base del meccanismo fisiopatologico che l'ha determinata. Se la causa dell'IA è da riconoscere nell'eccesso di volume, i farmaci antiipertensivi da soli sono di limitata efficacia terapeutica. In presenza di diuresi conservata, un diuretico (furosemide), la restrizione idrica e soprattutto la dieta iposodica consentono di ottenere un

bilancio idrosalino negativo e quindi il controllo dell'IA. La concomitanza di anuria (soprattutto se si prevede che essa possa persistere per diversi giorni) e di un importante eccesso di volume (non raramente iatrogeno, da incongrua infusione di liquidi) costituisce, in questi pazienti, una delle indicazioni al trattamento sostitutivo dialitico.

Insufficienza renale cronica

Le nefropatie croniche secondarie a uropatie malformative e le ipodisplasie renali (insieme responsabili di oltre il 60% dei casi di insufficienza renale cronica in età evolutiva) usualmente si associano a IA significativa solo nelle fasi più avanzate dell'insufficienza renale, grazie alla frequente concomitanza di una perdita tubulare di sodio, presente nelle prime fasi dell'IRC.

L'IA è più caratteristicamente presente nelle glomerulonefriti croniche primitive o secondarie, nei pazienti con sequele renali da sindrome emolitico-uremica e, fin dai primi giorni di vita in forma grave, nella gran parte dei bambini con rene policistico di tipo recessivo.

Nelle malattie renali appare particolarmente rilevante un adeguato trattamento dell'IA, con *target* pressorio mirato su valori < 90° percentile, in quanto l'ipertensione rappresenta il principale fattore di progressione dell'insufficienza renale cronica verso la dialisi e un pesante fattore di rischio cardiovascolare (17, 33, 34). Per questo, nel paziente con IA da patologia parenchimale cronica con insufficienza renale, particolarmente se proteinurica, l'uso degli ACE-inibitori e dei sartanici rallenta la progressione del danno renale più di altri farmaci. I farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina possono essere associati a diuretici. In caso di mancato controllo della pressione, si utilizzeranno i β -bloccanti. I calcioantagonisti sono raccomandati solo se la pressione non è adeguatamente controllata con i tre farmaci sopraccitati (17, 35).

Insufficienza renale terminale in terapia sostitutiva (dialisi e trapianto)

L'IA è molto comune tra i pazienti sottoposti a emodialisi cronica (50-90%) e questa condizione è un fattore indipendente correlato a una maggiore morbilità e mortalità. La dialisi peritoneale è meno frequentemente gravata dall'IA, ma condivide con la dialisi extracorporea i meccanismi patogenetici e gli approcci terapeutici (36).

Oltre all'attivazione del sistema renina-angiotensina e all'iperattività simpatica, l'eccesso di volume, per riduzione progressiva della funzione glomerulare e dell'escrezione di acqua e di sodio, è tra i fattori più comunemente riscontrati nell'IA del soggetto in dialisi e talvolta conduce a IA refrattaria a qualsiasi trattamento farmacologico. Proprio il fallimento del controllo pressorio mediante terapia farmacologica deve sempre indurre a considerare l'eccesso di volume come causa dell'IA (36). Un'ulteriore pos-

sibilità è rappresentata dalla mancanza di *compliance* nell'assunzione dei farmaci antiipertensivi, particolarmente frequente negli adolescenti in dialisi (17, 25).

Nei soggetti che presentano eccesso di volume e scarsa tolleranza alla rimozione di fluidi deve essere considerata, allo scopo di raggiungere il peso ottimale, l'opportunità di dialisi quotidiana fino al raggiungimento del peso desiderato.

La somministrazione di farmaci antiipertensivi nel soggetto con riduzione del filtrato glomerulare impone sempre di verificare l'eventuale necessità di un loro aggiustamento posologico, anche se i dosaggi comunemente impiegati in nefrologia pediatrica superano spesso quelli abituali.

Anche nella popolazione dei bambini portatori di trapianto renale l'IA è un problema diffuso (presente in circa il 70% dei pazienti, e di questi solo il 30% ha una pressione ben controllata dalla terapia) e da essa deriva un rischio di deterioramento della funzione dell'organo trapiantato e quindi di fallimento del programma di trapianto stesso.

La terapia dell'ipertensione nel bambino trapiantato si fonda, quando possibile, sulla rimozione dell'eventuale causa (correzione chirurgica di una eventuale stenosi vascolare in sede anastomotica, adeguamento del dosaggio di inibitori della calcineurina, in caso di sospetta tossicità renale, boli di metilprednisolone in caso di rigetto acuto o, viceversa, diminuzione della dose di steroidi dopo i primi 6-12 mesi dal trapianto) e sulla terapia farmacologica, senza sostanziali differenze rispetto alla fase dialitica (37).

Ipertensione nefrovascolare

Nel bambino, l'ipertensione nefrovascolare costituisce circa il 5-25% dei casi di ipertensione secondaria (17). Essa è caratteristicamente presente, in età pediatrica, in una serie di malattie elencate nella Tabella I. È stato suggerito che stenosi dell'arteria renale non ancora emodinamicamente significative, e ancora non visibili con metodica Doppler, possano determinare delle iniziali modificazioni del *pattern* pressorio notturno o diurno (puntate ipertensive alternate a valori pressori normali).

In aggiunta alle procedure diagnostiche già illustrate, nel sospetto di ipertensione nefrovascolare, hanno importanza (14, 15) il test al Captopril, effettuato in corso di scintigrafia renale o con dosaggio dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone basali e dopo 1 ora dalla somministrazione di Captopril, l'ecocolorDoppler delle arterie renali, l'angiRMN, l'arteriografia renale digitale per via e.v. e l'arteriografia selettiva (spesso associata ad un'eventuale angioplastica transluminale percutanea).

L'angioplastica transluminale percutanea è il trattamento risolutivo, soprattutto in età pediatrica, da effettuarsi in corso di arteriografia selettiva quando le condizioni cliniche e locali lo permettano. Essa rappresenta un approccio meno invasivo rispetto alla chirurgia ricostruttiva ed è una

tecnica ormai acquisita ed utilizzata anche in pediatria (17), con un'alta percentuale di successi, ma gravata da un tasso elevato di ristrenosi in caso di neurofibromatosi di tipo 1 e di sindrome di Williams-Beuren.

Gli ACE-inibitori e i sartanici rappresentano il gruppo di farmaci di prima scelta (se la stenosi è unilaterale) in quanto agiscono sui meccanismi patogenetici e riescono, se associati a diuretici e dosati adeguatamente, a normalizzare la PA nel 80% dei casi. È importante, durante la somministrazione di questi farmaci, controllare la funzionalità renale e garantire adeguati apporti idrici. Se la creatininemia aumenta di più del 25% è opportuno ridurre la posologia e, in caso di mancata risposta, sospendere il farmaco.

Test di verifica

1) Quale, tra i seguenti, non è un elemento importante da tenere in considerazione nel caso di crisi ipertensiva?

- È importante ridurre la PA gradualmente
- L'associazione di vasodilatatori e β -bloccanti può compromettere la regolazione della circolazione cerebrale
- Devono essere somministrati in ogni caso farmaci per via parenterale
- Può essere somministrato un farmaco per via sublinguale come primo approccio
- In assenza di encefalopatia ipertensiva possono essere utilizzati farmaci per via orale.

2) Quale è il test diagnostico di scelta per valutare al presenza di ipertrofia miocardica?

- L'ECG
- L'ECG da sforzo
- L'ecocardiogramma
- La scintigrafia miocardica
- ABPM.

3) Quali sono i principali meccanismi per cui le nefropatie causano aumento della PA?

- L'espansione della volemia
- Inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
- La ridotta increzione di eritropoietina
- L'iponchìa nei casi di sindrome nefrosica
- Aumentata produzione e/o funzione di fattori vasodepressori endoteliali e renomidollari.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

La complessità dell'approccio al problema dell'IA nel bambino e nell'adolescente richiede strumenti di consultazione specifici. A questo scopo si rimanda al sito

www.childproject.org, creato da un gruppo multidisciplinare di studio dell'IA in età pediatrica (Progetto *CHild*), dove si può ritrovare un *software* per la lettura automatizzata dell'ABPM, con calcolo delle deviazioni standard della PA rispetto alla media ed un indirizzo e-mail attraverso il quale è possibile consultare un farmacista esperto in preparazioni e posologie pediatriche.

Ringraziamenti

Si ringraziano i Dottori Armando Calzolari, Valeria Dacco', Eugenia Moretto, Iva Pollini, che hanno contribuito alla stesura delle Raccomandazioni sull'Ipertensione Arteriosa in età pediatrica: il Progetto *CHild*, cui questa rassegna si è ispirata e l'Associazione Bambino Nefropatico per il sostegno finanziario al Progetto *CHild*.

Riassunto

L'ipertensione arteriosa (IPA), che sia essa primitiva o secondaria, rappresenta una problematica importante in età pediatrica per gli effetti cardiovascolari, immediati e a lungo termine. La causa più frequente è costituita dalle malattie renali, anche se il processo ipertensivo essenziale può dare segni di sé già precocemente. È importante che i pediatri di base misurino regolarmente, almeno 1 volta ogni 5 anni, la pressione nei bambini e negli adolescenti sani e almeno 1 volta all'anno in quelli appartenenti a determinate categorie di rischio (figli di genitori ipertesi, basso peso alla nascita, obesi).

In età pediatrica si parla di ipertensione quando i valori di PA, rilevati in tre misurazioni non consecutive eseguite con strumenti adeguati, superano il 95° centile per età, sesso ed altezza. Il monitoraggio delle 24 ore della PA costituisce uno strumento fondamentale, ed una volta confermata la diagnosi di ipertensione è indispensabile eseguire approfondimenti diagnostico-clinici mirati all'individuazione della causa primitiva (nefrovascolare, cardiaca, vascolare, endocrina, farmacologica od altra).

Nel caso di IPA normale-alta o significativa (dal 90° al 99° centile) il primo approccio sarà non farmacologico; tali misure verranno associate alla somministrazione di uno o più farmaci (diuretici, inibitori del sistema renina-angiotensina, beta bloccanti, calcio antagonisti) nel caso di IPA severa (> 99° centile).

Indirizzo degli Autori:

Dr. Alberto Edefonti

U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto Pediatrico

IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico-Mangiagalli

Via Commenda, 9

20122 Milano

e-mail: aedefonti@hotmail.com

Bibliografia

1. Shear CL, Burke GL, Freedman DS, Berenson GS. Value of childhood blood pressure measurements and family history in predicting future blood pressure status: results from 8 years of follow-up in the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1986; 77: 862-9.
2. Luft FC. Geneticism of essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1155-9.
3. Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JC, Hazebroek AA, Valkenburg HA, Grobbee DE. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 913-7. (Erratum in: *Hypertension* 1997; 29: 1211).
4. Kotchen TA, McCarron DA. Dietary electrolytes and blood pressure: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 1998; 98: 613-7.
5. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938-41.
6. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733-6.
7. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996; 98: 649-58.
8. Somu S, Sundaram B, Kamalanathan AN. Early detection of hypertension in general practice. *Arch Dis Child* 2003; 88: 302.
9. Flynn JT. Evaluation and management of hypertension in childhood. *Prog Pediatr Cardiol* 2001; 12: 177-88.
10. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004; 144: 7-16.
11. Mansoor GA. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials in adults and children. *Am J Hypertens* 2002; 15: 38S-42S.
12. Wühl E, Witte K, Soergel M, et al; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20: 1995-2007 (Erratum in: *J Hypertens* 2003; 21: 2205-6).
13. Graves JW. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20: 1939-40.
14. Favilli S, Capuzzo L, Pollini I, et al. Utilità dell'ecografia Doppler per la diagnosi di stenosi delle arterie renali nel bambino iperteso. Descrizione di due casi e revisione della letteratura. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl): S492-6.
15. Bolduc JP, Oliva VL, Therasse E, et al. Diagnosis and treatment of renovascular hypertension: a cost-benefit analysis. *AJR* 2005; 184: 931-7.
16. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40: 441-7.
17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
18. Hansen HS, Froberg K, Hyldebrandt N, Nielsen JR. A controlled study of eight months of physical training and reduction of blood pressure in children: the Odense schoolchild study. *BMJ* 1991; 303: 682-5.
19. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 533-53.
20. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53 (Errata in: *J Hypertens* 2003; 21: 2203-4 e *J Hypertens* 2004; 22: 435).
21. Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.
22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 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. (Erratum in: *JAMA* 2003; 290: 197).
23. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al; British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 139-85.
24. Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Rev* 2002; 23: 197-208.
25. Bianchetti MG, Ardissino G, Fossali E, Ramelli GP, Salice P. Tips for the use of antihypertensive drugs: DELTAREPROSI. *J Pediatr* 2004; 145: 288-90.
26. Bloom BS. Daily regimen and compliance with treatment: fewer daily doses and drugs with fewer side effects improve compliance. *BMJ* 2001; 323: 647.
27. Gerth WC. Compliance and persistence with newer antihypertensive agents. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 424-33.
28. Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, et al. Executive Committee, British Hypertension Society. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 81-6.
29. Calvetta A, Martino S, von Vigier RO, Schmidtko J, Fossali E, Bianchetti MG. "What goes up must immediately come down!" Which indication for short-acting nifedipine in children with arterial hypertension? *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1-2.
30. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
31. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
32. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity and blood pressure on left ventricular growth in children and young adult in the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995; 91: 2400-6.
33. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O, for the European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet* 1997; 349: 1117-23.
34. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-5.
35. Gartenmann AC, Fossali E, von Vigier RO, et al. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium-channel blocker in childhood. *Kidney Int* 2003; 64: 1450-4.
36. Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 227-44.
37. Textor SC. Hypertension after renal transplantation. *J Hum Hypertension* 2004; 18: 835-6.