

M. Cristina Barbieri
Giuseppe Bianchi
Paolo Manunta
M. Teresa Sciarone Alibrandi

Ipertensione arteriosa

1

Fisiologia

Fattori fisici determinanti la pressione arteriosa

Al fine di comprendere i meccanismi fisiologici che regolano la pressione sanguigna, è utile paragonare il sistema arterioso a un recipiente pieno di liquido, avente un foro di afflusso e uno di efflusso; il primo è rappresentato dall'aorta, attraverso cui il cuore pompa il sangue all'interno del recipiente, il secondo dalla moltitudine delle arteriole, attraverso cui il liquido lascia il sistema. In un modello di questo tipo, è evidente che variazioni a carico della pompa cardiaca o del calibro delle arteriole sono in grado di modificare la pressione all'interno del recipiente.

I valori della pressione arteriosa possono essere, con una certa approssimazione, espressi con la formula:

$$P = F \times R$$

dove la pressione P è data dal flusso F per la resistenza R . Il flusso è determinato dalla gittata cardiaca, la quale è sostanzialmente funzione di due fattori: il precarico e l'attività cardiaca.

Il precarico è costituito dalla quantità di sangue che viene offerta alle camere cardiache durante la diastole e corrisponde al ritorno venoso. Esso dipende a sua volta da diversi fattori, il più importante dei quali è rappresentato dal volume ematico.

L'attività cardiaca esprime l'efficienza della pompa all'interno del sistema.

La resistenza R è data dalla formula:

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

dove η è la viscosità ematica, L è la lunghezza del tubo e r è il raggio medio arteriolare.

Di questi, nel caso della pressione arteriosa, L è trascurabile, in quanto la lunghezza delle arteriole è molto ridotta, mentre notevole importanza riveste il raggio arteriolare. I fattori in grado di influenzare in modo significativo la pressione arteriosa sono quindi essenzialmente quattro: il volume ematico, l'attività cardiaca, la viscosità del sangue e il raggio medio arteriolare.

Volume ematico

È soggetto a variazioni diverse, le quali possono riguardare la parte corpuscolata, la parte fluida del sangue

o entrambe. Diminuzioni critiche della massa circolante possono verificarsi in occasione di emorragie, con concomitante diminuzione della pressione arteriosa, per cui si può giungere fino a un quadro di shock ipovolemico.

Aumenti di volume a carico della parte corpuscolata si riscontrano per esempio nella policitemia, un'affezione caratterizzata da un aumento assoluto del numero dei globuli rossi.

La componente fluida del sangue subisce modificazioni strettamente legate alla concentrazione del sodio, il principale catione extracellulare. Il sodio è presente nel plasma alla concentrazione di 140 mEq/L ed è estremamente importante dal punto di vista osmotico, nel senso che sue variazioni di concentrazione sono in grado di aumentare o diminuire l'osmolalità plasmatica.

Esistono diversi sistemi che regolano la concentrazione del sodio. Un primo sistema è rappresentato dal meccanismo della sete, che consente un aumentato apporto di acqua all'organismo dall'esterno; un secondo è costituito dalla secrezione dell'ormone antidiuretico, che agisce sui dotti collettori renali, rendendoli più permeabili all'acqua e determinando ritenzione di acqua attraverso un maggior riassorbimento di questa rispetto ai soluti. L'attivazione di tali sistemi fa sì che un'aumentata quantità di sodio faccia incrementare la quantità di acqua nel compartimento extracellulare e, in seconda istanza, nel plasma, il quale si trova in equilibrio con esso; il risultato finale è costituito da un aumento della massa circolante e quindi della pressione sanguigna.

A questo punto è importante osservare che esistono prove sperimentali del fatto che un'aumentata concentrazione di sodio nell'organismo aumenta la sensibilità delle arteriole agli stimoli costrittori.

Accanto a questi meccanismi bisogna prendere in considerazione anche la possibilità di una variazione non assoluta ma relativa della volemia, per redistribuzione della massa sanguigna in determinati distretti. Per esempio, ha importanza il tono delle vene postcapillari. Bisogna tenere presente che le vene costituiscono il principale sistema di capacitance dell'apparato circolatorio; il sangue risulta infatti distribuito per oltre il 50% all'interno del letto venoso. Se il tono venulare aumenta, la capacità complessiva del letto venoso diminuisce e questo fatto provoca una redistribuzione del volume circolante, nel senso di un passaggio di liquidi verso l'area cardiopolmonare, con conseguente aumento del riempimento diastolico dei ventricoli e della gittata cardiaca.

Attività cardiaca

È condizionata dal sistema autonomo vegetativo, attraverso il vago e il simpatico. Ai fini della regolazione della pressione arteriosa, la funzione più rilevante è svolta dal simpatico mediante la liberazione, a livello sinaptico, di sostanze neuro-ormonali, la più comune delle quali è la noradrenalina. In generale, esistono due tipi di recettori adrenergici, α e β . A livello cardiaco i recettori α sono poco rappresentati. Per contro, i recettori β , e specificamente i recettori β_1 , quando stimolati producono un aumento della frequenza e della forza di contrazione del cuore. Questo si traduce in un incremento della gittata cardiaca e, quindi, della pressione arteriosa.

Un effetto contrario si avrà in caso di prevalenza dell'attività parasimpatica o di un danno intrinseco del muscolo miocardico.

Viscosità ematica

Le modificazioni della viscosità ematica producono di fatto alterazioni pressorie di scarsa entità. Tra i fattori in grado di condizionare la viscosità del sangue, va citato per primo il rapporto tra plasma e globuli, che può essere alterato in caso di anemia in un senso, e di poliglobulia nell'altro. Una seconda causa di incremento della viscosità sanguigna è costituita dall'aumento nel plasma di determinate proteine, come si verifica nel mieloma multiplo o nella malattia di Waldenström.

Raggio medio arteriolare

Costituisce il fattore più rilevante ai fini pressori, come può essere dedotto anche dalla formula fondamentale della resistenza, dalla quale risulta chiaro come il raggio appaia, al denominatore, elevato alla quarta potenza. I meccanismi che producono costrizione o, viceversa, dilatazione delle arteriole sono quindi di particolare importanza.

I fattori che influenzano il raggio medio arteriolare si distinguono in tre categorie:

- influenze neurovegetative;
- azione dell'angiotensina II;
- attività di sostanze agenti a livello locale.

Influenze neurovegetative La muscolatura liscia delle arteriole è sottoposta al controllo del sistema neurovegetativo; anche in questo caso, come per il cuore, l'influenza fondamentale è data dal sistema simpatico, che agisce sui recettori α e β .

A livello arteriolare la stimolazione dei recettori β provoca una blanda dilatazione, mentre la stimolazione dei recettori α provoca vasocostrizione. L'attività prevalente è quella α , e ciò equivale a dire che un importante stimolo simpatico porta a una riduzione del calibro arteriolare con concomitante aumento della pressione arteriosa. Il sistema parasimpatico ha invece un'attività vasodilatatrice, anche se quest'ultima è usualmente meno rilevante rispetto a quella opposta del simpatico.

Angiotensina II Il raggio medio arteriolare è influenzato anche da vari mediatori solubili. Alcuni di questi hanno un effetto anche a distanza della sede nella quale sono prodotti (effetto endocrino). Questo è il caso dell'angiotensina II, sostanza derivata dall'angiotensina I (si veda

oltre) grazie all'azione di un enzima presente in tutte le cellule endoteliali, ma particolarmente a livello polmonare. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore.

Sostanze agenti a livello locale Altre sostanze agiscono invece solamente in stretta prossimità delle cellule che le hanno prodotte (effetto paracrino) e sono rilevanti nel determinare il calibro medio arteriolare in quanto sono generate nelle cellule endoteliali. Un'intensa attività vasocostrittrice (10 volte più potente di quella dell'angiotensina II) è esercitata dall'endotelina 1, membro di una famiglia di peptidi a 21 aminoacidi, dotati tutti di simili proprietà farmacologiche (ma probabilmente solo l'endotelina 1, che è formata nelle cellule endoteliali, è importante; non si sa dove venga sintetizzata l'endotelina 2, mentre l'endotelina 3 è principalmente associata con il sistema nervoso). L'endotelina 1 è formata a partire da un precursore di 38 o 39 aminoacidi per azione di un'endopeptidasi chiamata "enzima convertitore dell'endotelina". La sua formazione è stimolata dall'epinefrina, dalla trombina e da altre sostanze e, in genere, è incrementata quando si verificano azioni lesive sull'endotelio. L'endotelina 1 ha certamente un ruolo in varie condizioni patologiche, ma è dubbio che contribuisca alla normale regolazione della pressione arteriosa. Il problema potrà essere meglio definito quando diverranno disponibili per la sperimentazione farmacologica degli inibitori dell'enzima convertitore dell'endotelina.

Le cellule endoteliali producono anche una sostanza vasodilatatrice. Inizialmente indicata con l'acronimo generico EDRF (Endothelium-Derived Relaxing Factor, fattore rilassante di derivazione endoteliale), questa sostanza è stata identificata come ossido nitrico (NO_2) ed è prodotta a partire dalla L-arginina. Questa scoperta è di grande interesse, perché da tempo erano note le proprietà vasodilatatrici di vari nitrati (prototipo la nitroglicerina) impiegati a questo scopo in terapia medica. Oggi si può concludere che questi farmaci sono attivi in quanto possono condurre alla formazione di NO_2 nelle pareti arteriose. Fisiologicamente, l' NO_2 è prodotto dalle cellule endoteliali per effetto dell'acetilcolina (e cioè dopo stimolazione parasimpatica) o come conseguenza dello stress longitudinale esercitato sulle pareti arteriose (cosiddetto *shear stress*; la parola inglese *shear*, in questo caso, significa che i diversi strati che compongono la parete arteriosa sono spostati longitudinalmente l'uno sull'altro). L' NO_2 ha sicuramente un ruolo nella regolazione della pressione arteriosa, in quanto la somministrazione ad animali da esperimento di analoghi della L-arginina che inibiscono la produzione di NO_2 determina un effetto ipertensivo.

All'endotelina 1 e all' NO_2 , che sono le più importanti sostanze vasoattive ad attività paracrina, se ne possono aggiungere altre che, pur non essendo sprovviste di effetti generali, sono probabilmente importanti soprattutto a livello locale.

Tra le sostanze ad azione prevalentemente dilatatrice vanno citate anzitutto le prostaglandine, derivati dall'acido arachidonico che possono venire considerati come ormoni a breve raggio di azione. In particolare le prostaglandine della serie E (PGE) e I_2 (prostaciclina) hanno un'azione prevalentemente dilatatrice, mentre i trombossani agiscono in senso contrario.

Vanno infine ricordate le chinine, composti ad azione vasodilatatrice che vengono rilasciati a livello locale, in sede di infiammazione, e l'attività del sistema parasimpatico, anche se quest'ultima è usualmente meno rilevante rispetto a quella del simpatico.

Pressione sistolica e diastolica

Un ultimo dato di cui bisogna tenere conto nei fattori determinanti la pressione arteriosa è costituito dalla peculiarità del sistema cardiovascolare. In esso il cuore funziona come una pompa a intermittenza, provocando quindi modificazioni pressorie cicliche a livello vascolare. Tuttavia, il sistema vascolare non è rigido, ma è dotato di elasticità, che è evidente soprattutto a livello dell'arco aortico e dei grossi vasi; l'elasticità delle pareti è in grado di smorzare eccessivi aumenti di pressione legati alla sistole da un lato, e di evitare eccessive cadute di pressione in diastole dall'altro. In sistole, infatti, i grossi vasi si dilatano, mentre in diastole restituiscono forza all'interno del sistema con il ritorno elastico. L'intermittenza dell'azione cardiaca rende ragione della rilevazione dei valori pressori sistolici e diastolici, detti anche valori di pressione sistolica o massima e pressione diastolica o minima; spiega inoltre la tendenza all'aumento della pressione sistolica e alla diminuzione della diastolica che si verifica con l'avanzare dell'età, quando un progressivo irrigidimento sclerotico dei vasi rende difettosa l'elasticità del sistema.

Sistemi di controllo della pressione arteriosa

Il mantenimento dei valori pressori entro determinati limiti è essenziale per consentire un'adeguata perfusione di sangue a tutti i distretti corporei da un lato, ed evitare i danni vascolari provocati da una pressione troppo elevata dall'altro. Esistono dunque alcuni sistemi di regolazione della pressione sanguigna che possono agire con differente rapidità: entro pochi secondi, entro minuti, entro ore o giorni. Si distinguono perciò meccanismi di controllo di prima linea, intermedi e a lungo termine. L'effetto dei primi è transitorio, mentre quello degli altri è duraturo.

Meccanismi di controllo di prima linea

Come si è detto, questi entrano in funzione entro pochi secondi da possibili variazioni della pressione arteriosa, con il risultato di riportarla verso i suoi valori normali. I meccanismi di questo tipo sono tre:

- baroriflessi arteriosi;
- ischemia del sistema nervoso centrale (SNC);
- attività di chemocettori arteriosi.

Baroriflessi arteriosi Vengono messi in moto a partire da zone riflessogene presenti principalmente a livello del seno carotideo e, in seconda istanza, nell'arco aortico e nel ventricolo di sinistra. Queste zone "sentono" l'aumentata o diminuita sollecitazione meccanica che si ha quando si verificano variazioni della pressione in eccesso o in difetto e inviano segnali adeguati all'SNC. Da quest'ultimo vengono emessi impulsi efferenti, attraverso il vago e il simpatico. In presenza di valori pressori elevati, si ha un'inibizione del simpatico e un'attivazione del vago, con conseguente riduzione della frequenza cardiaca e dilatazione arteriolare periferica. In caso contrario, si ha

stimolazione del simpatico, con incremento dell'attività cardiaca e vasocostrizione periferica.

Questo meccanismo, di tipo omeostatico, è finalizzato al mantenimento dei valori pressori a livelli il più possibile costanti. Esistono tuttavia alcune eccezioni, o meglio il sistema è un poco più complesso di quanto finora descritto. L'SNC è in grado di elaborare il tipo di segnali che gli vengono afferiti e di emettere a sua volta impulsi a questi adeguati; sarà, per esempio, differente il tipo di risposta nel caso che una pressione sistolica di 90 mmHg sia determinata da una brusca diminuzione della volemia, dovuta a un'emorragia, piuttosto che da un meccanismo fisiologico nel corso del sonno. Nel primo caso si avrà un'importante stimolazione del simpatico, mentre nel secondo non si verificherà alcuna controregolazione nervosa. In secondo luogo è opportuno rilevare che questo sistema sembra strutturato per intervenire nel breve periodo, onde affrontare variazioni nuove e repentine della pressione sanguigna. È dimostrato che con il passare del tempo il meccanismo sembra adeguarsi alle nuove condizioni variare; questo giustifica in parte lo stabilizzarsi di valori pressori elevati, una volta che questi siano occorsi.

Questi riflessi sono molto importanti per evitare la caduta pressoria che si verificherebbe al passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo, quando, per effetto della gravità, il sangue tenderebbe a dilatare, accumulandovisi, i vasi venosi di capacità degli arti inferiori. I baroriflessi arteriosi assicurano una pronta vasocostrizione arteriolare e venulare che mantiene inalterata la pressione, nonostante la variata posizione del corpo.

Esistono d'altro canto persone, più facilmente in età avanzata, in cui questo sistema di regolazione è difettoso; ciò provoca una brusca caduta della pressione sanguigna al passaggio dalla posizione supina all'ortostatismo. Questi pazienti sono soggetti a episodi lipotimici, quando assumono la stazione eretta, per diminuito apporto di sangue al cervello, che si risolvono con la caduta a terra, che ripristina una condizione di clinostatismo.

Ischemia del sistema nervoso centrale Si verifica ogni qual volta che, per effetto di una significativa diminuzione della pressione arteriosa, il flusso ematico al cervello diviene troppo basso per mantenere la normale attivazione dei neuroni cerebrali. Un centro nervoso situato nel bulbo risponde con un'intensa stimolazione simpatica che tende a riportare alla norma la pressione arteriosa.

Chemocettori arteriosi Sono piccoli gruppi di cellule raccolte in minuti ammassi (pochi millimetri di diametro) situati in prossimità dei barocettori. I chemocettori arteriosi inviano all'SNC segnali che inducono una stimolazione simpatica (e perciò una vasocostrizione e un aumento della pressione) ogni volta che percepiscono una diminuzione della pressione parziale di O_2 , o un aumento di quella di CO_2 nel sangue arterioso. Sono particolarmente utili durante l'esercizio fisico, quando una dilatazione arteriolare a livello muscolare tenderebbe a far calare la pressione arteriosa. In queste circostanze i muscoli consumano O_2 e producono CO_2 , creando le condizioni adatte per la stimolazione dei chemocettori.

Meccanismi di controllo intermedi

Sono meccanismi che entrano in funzione entro alcuni minuti dall'instaurazione di variazioni della pressione arteriosa. Il più importante è rappresentato dal sistema renina-angiotensina (Fig. 2.1). Il merito della scoperta di questo sistema di regolazione va al fisiologo Goldblatt, il quale fu in grado di dimostrare che la riduzione mediante pinzatura del calibro dell'arteria renale è in grado di determinare nel cane l'insorgenza di un'ipertensione arteriosa. Tale ipertensione è mediata dalla liberazione di una sostanza prodotta dall'apparato iuxtaglomerulare renale ed è perciò denominata renina.

In realtà la renina è prodotta a partire da un precursore originale, chiamato preprorenina, che viene degradato a formare

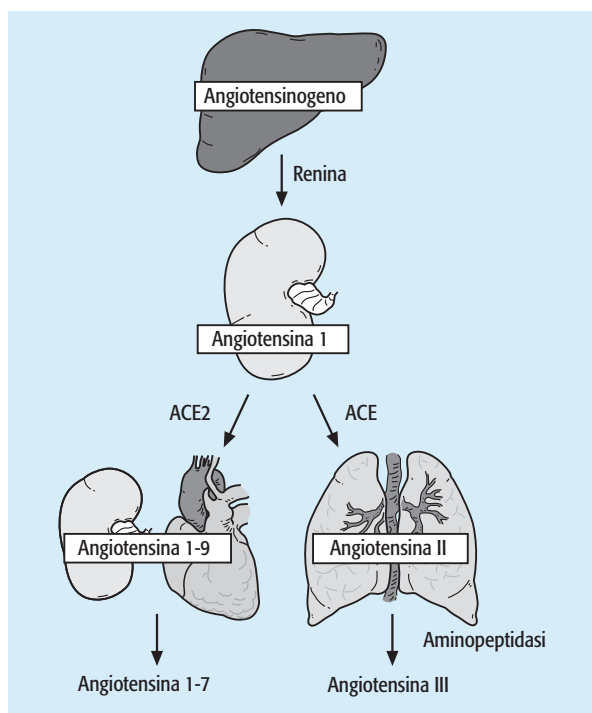


Figura 2.1
Schema
semplificato del
sistema renina-
angiotensina.

(Modificata da: Boehm M, Nabel EG. Angiotensin-converting enzyme 2. A new cardiac regulator. *N Engl J Med* 2002;347:1795.)



Figura 2.2
Rappresentazione
schematica di
un glomerulo
renale. In giallo le
cellule granulose
dell'apparato
iuxtaglomerulare
e quelle della
macula densa.

un precursore intermedio, detto prorenina. La preprorenina è sintetizzata e convertita a prorenina nelle cellule iuxtaglomerulari e in molti altri tessuti, quali il cervello, le cellule endoteliali del sistema vascolare periferico, le gonadi, la midollare e la corticale del surrene. La produzione di renina può perciò avvenire in molte sedi nell'organismo, ma l'apparato iuxtaglomerulare resta la più importante.

La figura 2.2 mostra in modo schematico la struttura di tale apparato, di cui fanno parte le cellule granulose, presenti nella parte terminale dell'arteriola afferente, e le cellule della macula densa, che si trovano nel contesto del tubulo contorto prossimale, nella sua porzione terminale, quando questo torna a livello del glomerulo renale. Le cellule del primo tipo sono destinate alla produzione di renina, che viene sintetizzata e liberata in rapporto a determinati stimoli adeguati. Questi ultimi sono rappresentati da:

- eccitazione del barostato renale, funzione che viene esercitata dalle cellule granulose dell'arteriola afferente; a una ridotta pressione di perfusione corrisponde un'aumentata produzione di renina, mentre il contrario avviene se i livelli pressori sono aumentati;
- attività di feedback negativo esercitate dall'angiotensina II e dal potassio dietetico, un eccesso del quale sopprime la produzione di renina;
- azione del sistema simpatico, attraverso la stimolazione dei recettori β -adrenergici, che inducono la produzione di renina;
- contenuto di sodio a livello tubulare. Il sodio viene largamente riassorbito a livello del tubulo prossimale; se il carico di sodio al termine del tubulo prossimale è ridotto, viene emesso un segnale che stimola la produzione di renina. La funzione della macula densa è dunque quella di sensore della concentrazione di sodio al termine del tubulo contorto prossimale.

Il sistema renina-angiotensina riveste una notevole importanza nella regolazione della pressione arteriosa. La renina è un enzima proteolitico, che agisce su un substrato prodotto dal fegato, l'angiotensinogeno, staccandone un decapeptide denominato angiotensina I. Tale sostanza perde due residui aminoacidici della sua molecola a opera di un enzima, l'enzima convertitore (che viene prodotto soprattutto a livello polmonare), e si forma un octapeptide molto potente, l'angiotensina II. Dall'angiotensina II ha origine un eptapeptide, l'angiotensina III, che è dotata della stessa attività dell'angiotensina II, ma è presente in piccole quantità e gioca un ruolo poco rilevante rispetto alla preminente angiotensina II.

Quest'ultima ha diverse azioni importanti. La prima consiste in un'attività vasocostrittrice diretta, con riduzione del raggio medio arteriolare e conseguente aumento della pressione sanguigna. L'attività vasocostrittrice dell'angiotensina II ha importanti effetti a livello renale, dove questa sostanza provoca una riduzione del filtrato glomerulare per "raggrinzimento" dei glomeruli e diminuzione della loro superficie filtrante. La contrazione della parete arteriolare a monte delle arteriole efferenti determina una riduzione della pressione in questi vasi e facilita il riassorbimento di sodio e acqua nei tubuli prossimali. Infatti, i capillari che circondano i tubuli prossimali derivano dalle arteriole efferenti e l'azione di richiamo sul

fluido assorbito attivamente nei tubuli prossimali è tanto maggiore quanto più bassa è la loro pressione idrostatica, in relazione alla pressione osmotica delle proteine che vi sono contenute. L'effetto netto è una riduzione della diuresi e dell'escrezione del sodio.

Un'altra azione fondamentale è quella svolta a livello della corteccia surrenale, dove l'angiotensina II stimola la produzione di aldosterone. Questo ormone è di primaria importanza nella determinazione del riassorbimento del sodio e dell'acqua a livello del tubulo distale del rene. Il sodio urinario, sfuggito al riassorbimento nelle parti più a monte del nefrone, viene scambiato con altri ioni, in prima istanza con il potassio, che viene così escreto, e secondariamente con l' H^+ , che viene ricavato in loco dalla reazione H_2O e CO_2 , mediata dall'enzima anidrase carbonica. Si forma così acido carbonico, dissociato in H^+ e HCO_3^- , e l' H^+ che si ottiene viene scambiato con il sodio.

Questo processo di riassorbimento del sodio è dunque promosso e condizionato dagli ormoni della corteccia surrenalica ad azione mineralattiva, primo fra tutti l'aldosterone. Un aumentato riassorbimento di sodio provoca aumento del riassorbimento dell'acqua, quindi un aumento della massa circolante e di conseguenza della pressione arteriosa. Bisogna inoltre tenere presente che il sodio trattenuto aumenta la sensibilità delle arteriole agli stimoli di costrizione, contribuendo quindi ulteriormente a incrementare i valori pressori.

L'incremento della pressione arteriosa per effetto dell'angiotensina II è dovuto anche a un terzo meccanismo, cioè all'inattivazione di due peptidi vasodilatatori, la bradichina e la kallidina. È per questa ragione che, sia pure raramente, la terapia con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori) può comportare edemi dovuti a eccesso di attività di questi peptidi.

Un'azione molto importante dell'angiotensina II si esercita a livello del cuore, dove induce ipertrofia e fibrosi miocardica. Una serie di studi ha dimostrato che gli ACE-inibitori prevengono la fibrosi miocardica e migliorano il rimodellamento ventricolare dopo infarto del miocardio e nello scompenso cardiaco. Un particolare importante è che l'angiotensina II può essere direttamente generata nelle cellule endoteliali dei vasi del miocardio dopo che questo ha subito un danno di qualsiasi tipo. Questo è un caso particolare di un meccanismo più generale (la diretta produzione di angiotensina II da parte dei vasi nei tessuti danneggiati) che interessa in modo particolare anche il rene.

Tuttavia non si deve pensare che l'attività di questo sistema sulla pressione arteriosa e sul cuore si esaurisca in questi effetti diretti; in realtà la situazione è più complicata. È stato infatti dimostrato di recente che, accanto al classico enzima convertitore dell'angiotensina, ne esiste un secondo, ACE2, che agisce sull'angiotensina I, principalmente nel rene e nel cuore, e che induce la formazione di un nonapeptide, l'angiotensina 1-9, la quale, per effetto del classico ACE, diviene un eptapeptide, l'angiotensina 1-7, che è un vasodilatatore (si veda Fig. 2.1). Perciò l'effetto dell'angiotensina I è ambivalente. Da un lato, attraverso l'angiotensina II e il suo prodotto, l'angiotensina III, ha un'attività vasocostrittrice, ma dall'altro, attraverso l'angiotensina 1-7, ha un'attività opposta. Questa duplicità non è una novità nei sistemi biologici e ha l'evidente fine di moderare le punte eccessive dell'attività preva-

lente, che nel sistema renina-angiotensina ha il compito di preservare i livelli della pressione arteriosa. Tuttavia la conoscenza dell'ACE2 presenta aspetti molto interessanti per comprendere la propensione geneticamente determinata all'ipertensione arteriosa.

Per quanto riguarda gli effetti sul cuore, esistono dei modelli nel topo che suggeriscono che l'ACE2 cooperi con l'ACE classico nel determinismo dei già descritti effetti nocivi indotti sul miocardio dall'angiotensina II. Perciò, da questo punto di vista, non sembra che l'attività del sistema renina-angiotensina sia ambivalente.

Un altro aspetto importante del sistema renina-angiotensina deve essere ricordato. Infatti, l'attivazione di tale sistema induce nelle cellule endoteliali la produzione di specie reattive dell'ossigeno, almeno in parte attraverso l'azione delle ossidasi legate a NADH e NADPH presenti sulla membrana di queste cellule. Il risultato è un'incrementata degradazione dell' NO_2 da parte di queste specie reattive dell'ossigeno e un deficit della vasodilatazione indotta dall'attività endoteliale. Sembra che questo effetto possa essere contrastato da un antiossidante come l'acido ascorbico.

L'efficienza del sistema renina-angiotensina per effetto dei soli meccanismi vasocostrittori (e cioè indipendentemente da variazioni nell'escrezione di sodio) comporta una correzione delle variazioni della pressione arteriosa compresa tra metà e due terzi. L'efficienza è però completa se si aggiunge l'effetto che la consensuale produzione di aldosterone esercita sull'escrezione di sodio.

Esistono altri meccanismi intermedi di regolazione della pressione arteriosa che si verificano quando questa aumenta. Uno è rappresentato dal cosiddetto rilasciamento da stiramento, ossia da un rilasciamento della muscolatura liscia arteriolare per effetto dello stiramento prolungato di questi vasi indotto dalla sollecitazione meccanica, dovuta all'aumento della pressione. Questo rilasciamento incrementa il raggio medio arteriolare e tende a ridurre la pressione. Un altro meccanismo è conseguente all'aumentata filtrazione di fluido attraverso la parete dei capillari, causata dalla maggiore pressione idrostatica alla loro estremità arteriosa, che si ha quando sale la pressione arteriosa sistemica. Questa aumentata filtrazione tende a ridurre la volemia e a fare scendere la pressione.

Meccanismi di controllo a lungo termine

I meccanismi di controllo di prima linea e intermedi non sono in grado di correggere completamente le possibili variazioni della pressione arteriosa, ma devono essere considerati come dispositivi di sicurezza che, entrando rapidamente in funzione, evitano che i valori pressori si discostino troppo da quelli normali. Il solo meccanismo di controllo in grado di ovviare in maniera completa alle variazioni di pressione è quello a lungo termine, che è legato alla capacità del rene di eliminare più acqua e sodio di quanto ne vengano introdotti nel caso di aumenti pressori, e di eliminarne meno se la pressione invece è diminuita. Esiste infatti un'importante relazione fra pressione di perfusione renale ed escrezione renale di sodio nello sviluppo dell'ipertensione. Qualunque sia la causa iniziale (nervosa, ormonale, genetico-ambientale ecc.), il controllo a lungo termine della pressione arteriosa (sia alta sia bassa) comporta un adeguato riaggiustamento di questa relazione. In un individuo sano piccole variazioni

pressorie si accompagnano a un aumento dell'escrezione renale di sodio e acqua, che tendono pertanto a normalizzare la pressione. Viceversa, incrementi di sodio nella dieta vengono eliminati attraverso variazioni moderate e transitorie della pressione arteriosa. Questo è il fenomeno conosciuto come *natriuresi da pressione*. Quando, per cause diverse, questo feedback è diminuito, si può sviluppare un incremento della pressione arteriosa. L'aumento della pressione di perfusione viene trasmesso ai capillari peritubulari con un aumento della pressione idrostatica nei medesimi, con una conseguente riduzione del riassorbimento prossimale di sodio. Nella relazione pressione-natriuresi in condizioni fisiologiche, per ogni incremento dell'introito sodico si ha un corrispettivo aumento dei valori di pressione con la pronta escrezione renale del carico di sodio. Le principali caratteristiche di questa sono descritte dalla curva pressione-natriuresi (Fig. 2.3). La posizione della curva lungo l'asse della pressione, asse delle x (pressione arteriosa media, PAM), e la pendenza della relazione (quest'ultima indica la variazione di pressione e la relativa escrezione di sodio, asse delle y), permettono di individuare i pazienti con un'*ipertensione arteriosa sodio-resistente* o *sodio-sensibile*. Infatti, i soggetti che necessitano di ampie e positive variazioni della pressione arteriosa per eliminare lo stesso quantitativo di sodio avranno una ridotta pendenza della curva (linea arancione, parte destra della figura) e spostata a destra lungo l'asse delle x (pazienti sodio-sensibili). Viceversa, nel caso si verifichi una marcata natriuresi senza aumento (o addirittura riduzione) dei valori di pressione arteriosa si avrà una pendenza della curva pressione-natriuresi pari a zero o negativa, e il paziente risulterà sodio-resistente. Un altro meccanismo che è stato considerato è la produzione di ormoni natriuretici, che può verificarsi quando sale la pressione arteriosa. Uno di questi è stato di recente identificato e chiamato "fattore natriuretico atriale" o "atriopeptina". È un polipeptide derivato da un precursore contenuto in granuli secretori che si trovano nei miociti degli atri. Esso viene rilasciato quando gli atri sono distesi (come può capitare quando è aumentata la massa circolante o quando questa viene "centralizzata" per contrazione dei piccoli vasi, comprese le venule) e agisce incrementando il filtrato glomerulare e inibendo la secrezione di renina e aldosterone (altre sue azioni sono una dilatazione arteriosa e una venulare). In realtà,

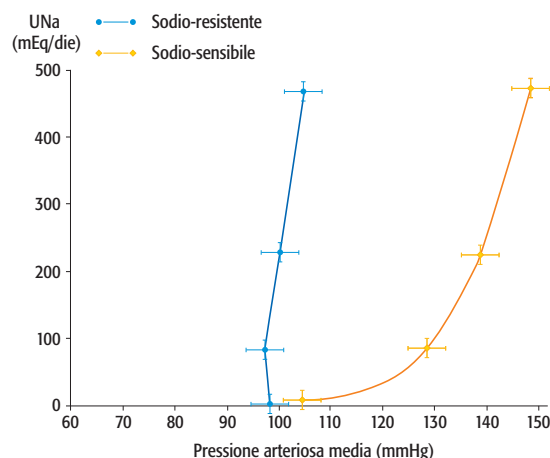


Figura 2.3
Curva pressione-natriuresi.

dopo questo primo ormone natriuretico, detto "peptide natriuretico di tipo A", ne sono stati scoperti altri due, denominati di tipo B e di tipo C, prodotti rispettivamente dai ventricoli cardiaci quando aumenta la pressione telediastolica e dai vasi sanguigni in conseguenza dello stress longitudinale sulle pareti arteriose (shear stress). Tra questi particolarmente importante è il peptide natriuretico di tipo B, che ha un ruolo vantaggioso nello scompenso cardiaco, in quanto modera alcuni effetti (la stimolazione simpatica, l'attivazione del sistema renina-angiotensina, la produzione di endotelina 1) utili per mantenere i livelli della pressione arteriosa in presenza di una diminuzione della gittata cardiaca, ma a lungo andare dannosi per il miocardio.

Considerazioni generali

Misurazione della pressione arteriosa

La misurazione della pressione arteriosa è spesso soggetta a imprecisioni e letture inesatte possono condurre a diagnosi erranee.

La maggior parte delle misurazioni cliniche della pressione arteriosa viene fatta in modo indiretto attraverso lo sfigmomanometro, che può essere a mercurio, aneroido o più recentemente elettronico, collegato a un manicotto costituito da un bracciale gonfiabile applicato intorno al braccio. Il manicotto deve avere dimensioni sufficienti ad avvolgere completamente il braccio e un sistema di chiusura che lo fissi adeguatamente. La lunghezza del bracciale deve essere pari almeno all'80% e la larghezza al 40% della circonferenza del braccio. Il centro del manicotto deve essere posto con cura al di sopra dell'arteria brachiale. La camera d'aria del bracciale deve poter essere gonfiata dolcemente e rapidamente, e possedere una valvola tramite la quale sia possibile una fuoriuscita di aria altrettanto graduale.

Prima di procedere alla misurazione della pressione, il paziente deve rimanere seduto o sdraiato per almeno 5-6 minuti ed essere accuratamente informato dell'importanza della procedura, soprattutto del fatto che occorre ripetere più volte la lettura dei valori pressori. Tuttavia, pur utilizzando tutti questi accorgimenti si ottengono spesso valori pressori più elevati all'inizio che nelle visite successive, una volta che il paziente abbia acquisito maggiore familiarità con la procedura; pertanto, nella pratica clinica si devono eseguire almeno cinque misurazioni della pressione arteriosa e fare una media degli ultimi tre valori. Il braccio deve essere appoggiato in posizione orizzontale, così da trovarsi a livello medio-sternale. La misurazione deve avvenire in ambiente tiepido e accogliente. Sulla regione anteriore del braccio, appena al di sopra della piega del gomito, bisogna ricercare il punto in cui meglio si avvertono le pulsazioni dell'arteria brachiale. Per evitare sovra- o sottostime dei valori pressori è importante utilizzare un bracciale di dimensioni standard (12-13 cm di altezza e 35 cm di larghezza), ma sarebbe opportuno disporre anche di bracciali più grandi o più piccoli nel caso rispettivamente di soggetti obesi o magri. Si usino bracciali pediatrici nei bambini. Il bracciale deve essere gonfiato sino a che il polso non scompare. Lo stetoscopio (impiegato in caso di utilizzo di sfigmomanometro a mercurio o aneroido) si posiziona nel punto precedentemente individuato per l'auscultazione dell'arteria brachiale, facendo attenzione a

evitare il contatto con il manicotto. Il bracciale deve essere quindi sgonfiato con una velocità pari a 2-3 mmHg/sec. Il momento in cui divengono chiaramente udibili toni ripetitivi, i cosiddetti toni di Korotkoff, segna il valore della pressione sistolica (fase 1 di Korotkoff), registrato dal livello della colonna di mercurio o dall'orologio in scala in caso di sfigmomanometro aneroido. Il momento in cui i toni divengono improvvisamente ovattati viene definito fase 4 di Korotkoff di definizione della pressione diastolica, mentre la fase 5 corrisponde al momento della loro scomparsa. Quest'ultima fase viene comunemente usata, nella pratica clinica, per definire il valore di pressione diastolica e preferita alla 4, che solitamente segna un valore leggermente più alto del reale. Le fasi 2 e 3 sono di scarsa rilevanza clinica e corrispondono al graduale attenuarsi dei toni.

Sempre in occasione della prima visita e se possibile, la pressione arteriosa deve essere misurata su entrambe le braccia. Se esiste una differenza apprezzabile (almeno 10 mmHg), il braccio che determina la lettura dei valori più alti deve essere tenuto come riferimento in quella e nelle successive misurazioni.

È importante sottolineare che la pressione arteriosa varia continuamente, essendo influenzata da molteplici fattori quali le circostanze della misurazione, la temperatura ambientale, i pasti, i liquidi assunti, il fumo, l'ansia e il periodo stagionale.

Una registrazione più accurata della pressione arteriosa può essere ottenuta con la misurazione diretta tramite l'utilizzo di un catetere intra-arterioso e un appropriato sistema di trasduzione oppure ancora in maniera indiretta, ma più fedele rispetto a misurazioni random, con il monitoraggio nelle 24 ore.

Attualmente la registrazione continua intra-arteriosa della pressione viene effettuata raramente, perché non esente da rischi.

Il monitoraggio pressorio nelle 24 ore consente la valutazione della pressione arteriosa nelle circostanze della normale vita quotidiana, al di fuori dell'ambiente ospedaliero, e possiede un grande valore, poiché permette una stima precisa della durata e dell'efficacia reale di un'eventuale terapia antipertensiva. Tale procedura può fornire informazioni sul profilo pressorio nell'arco della giornata e sui valori medi durante lo stesso periodo o nell'ambito di intervalli di tempo più limitati. Permette inoltre di valutare il profilo sonno-veglia e la rappresentazione del ritmo circadiano, la cui eventuale assenza è stata recentemente valutata quale importante fattore prognostico nello sviluppo delle complicanze correlate all'ipertensione arteriosa. Il monitoraggio pressorio nelle 24 ore è indicato:

- nei soggetti con un'ampia variabilità dei valori di pressione arteriosa rilevati alle visite mediche ambulatoriali;
- nei soggetti in cui esiste una marcata discrepanza tra le misurazioni pressorie ambulatoriali e a domicilio;
- quando si sospetta che il paziente sia resistente alla terapia;
- quando si sospetta la presenza di episodi di ipotensione posturale, in particolare nei soggetti anziani e nei diabetici;
- quando in gravidanza la pressione clinica è elevata e si sospetta uno stato pre-eclampsico.

Definizione e classificazione

Il termine "ipertensione" significa semplicemente aumento dei valori di pressione arteriosa. L'ipertensione arteriosa non è pertanto suscettibile di definizione in termini assoluti, poiché non è possibile definire una soglia al cui livello la pressione medesima cessa di essere normale e divenga elevata. Inoltre la pressione arteriosa varia continuamente nel singolo, in relazione a quotidiane e fisiologiche condizioni.

L'ipertensione arteriosa può essere indicata come una deviazione quantitativa dalla media e la sua definizione pertanto risulta essere abbastanza arbitraria.

L'incremento dei valori di pressione arteriosa nel corso degli anni è stato oggetto di studio secondo svariati approcci concettuali che hanno condotto alle seguenti definizioni di:

- ipertensione arteriosa come aumento dei livelli pressori rispetto a valori soglia arbitrari, considerati comuni nella popolazione generale;
- ipertensione arteriosa come aumento dei valori pressori correlati ad aumentato rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare;
- ipertensione arteriosa come superamento di valori pressori soglia oltre i quali intraprendere un trattamento farmacologico.

La prima definizione di ipertensione arteriosa è di tipo squisitamente statistico e osserva la distribuzione di frequenza dei valori di pressione arteriosa all'interno di una determinata popolazione, riconoscendo arbitrariamente valori al di sopra di un determinato percentile come patologici. Il cut-off che definisce lo stato ipertensivo dipende dall'età, dal sesso e dalla razza. Questo approccio è molto utile negli studi epidemiologici e nella stima della prevalenza di ipertensione arteriosa all'interno di una popolazione stratificata per età. Tale metodo risulta molto utile nella definizione di ipertensione nell'infanzia. Si osserva infatti che la distribuzione di frequenza della pressione arteriosa all'interno di un'ampia popolazione segue una distribuzione di tipo normale con deviazione verso il limite superiore. I valori di pressione arteriosa generalmente aumentano con l'età e si differenziano in accordo con sesso e razza. È pertanto ampiamente accettato che nessuna divisione netta, se non decisamente arbitraria, possa essere posta tra i valori cosiddetti normali e l'ipertensione.

La seconda definizione si basa sulla sicura correlazione tra elevati valori pressori e un aumentato rischio di morbidità e mortalità. In letteratura esistono numerosi studi che forniscono una sicura evidenza di come, con l'aumentare dei valori pressori, si assista a un aumento del rischio relativo di sviluppare complicanze cardiovascolari e renali. Un'analisi effettuata valutando nove studi combinati, su un totale di 420.000 individui, ha dimostrato un rischio relativo di incidenti cerebrovascolari e di malattia coronarica rispettivamente quadruplicato e raddoppiato nei soggetti con una pressione diastolica pari a 105 mmHg rispetto a quelli con un valore di 91 mmHg. In un altro studio condotto su soli soggetti di sesso maschile suddivisi in sette diversi sottogruppi in accordo con i loro valori pressori, è stato osservato come il rischio relativo di sviluppare malattia coronarica fosse quasi 7 volte maggiore e quello di incidente cardiovascolare 19 volte maggiore nel gruppo con la pressione arteriosa più elevata rispetto

a quello con la pressione arteriosa più bassa. La distribuzione del rischio cardiovascolare, sebbene soggetta ad altre influenze in aggiunta all'ipertensione, presenta anch'essa un andamento continuo, non esistendo alcun punto di cut-off in cui tale rischio non sussiste. A più alti livelli di pressione arteriosa esiste comunque un ristretto numero di soggetti ad alto rischio; a valori più bassi, però ancora sopra la media, vi è una popolazione sicuramente più numerosa in cui il rischio cardiovascolare è molto più modesto.

La terza definizione di ipertensione arteriosa si fonda anch'essa sulla distribuzione apparentemente continua dei valori di pressione arteriosa e la corrispondente distribuzione del rischio di complicanze. In tale approccio è prevista la rielaborazione di più trial randomizzati dai quali dovrebbe emergere una riduzione della morbidità e della mortalità dopo l'intervento terapeutico per determinati valori pressori. L'HOT study (Hypertension Optimal Treatment) documenta un sicuro beneficio, con una significativa riduzione del rischio in termini di morbidità e mortalità, nell'abbassamento della pressione arteriosa a valori inferiori a 138/83 mmHg.

Si può pertanto concludere che l'evidenza di una distribuzione unimodale della pressione arteriosa nella popolazione e di una relazione continua tra rischio cardiovascolare e pressione arteriosa rende assolutamente arbitraria ogni definizione e classificazione numerica dell'ipertensione arteriosa. Tuttavia per ragioni pratiche e per favorire l'approccio diagnostico e terapeutico sono state formulate molteplici classificazioni.

Pseudoipertensione Non raramente, a causa della diffusa sclerosi nei soggetti anziani, le grandi arterie sono resistenti alla compressione del bracciale dello sfigmomanometro. Questo determina il rilievo di una falsa ipertensione definita pseudoipertensione, con una sostanziale differenza tra i valori ottenuti attraverso la misurazione con sfigmomanometro e quelli ottenuti con la misurazione intra-arteriosa che può raggiungere una discrepanza anche di 50 mmHg. La manovra di Osler consiste nel valutare se, in un punto distale rispetto a quello in cui si pratica l'occlusione dell'arteria, manualmente o con il manicotto dello sfigmomanometro, è ancora possibile apprezzare il polso radiale. Se questo accade, lo sfigmomanometro molto verosimilmente darà letture sovrastimate dei valori pressori.

Ipertensione arteriosa da camice bianco Per ipertensione da camice bianco (*white coat hypertension*) si intende una condizione in cui a elevati valori pressori riscontrati sistematicamente (e non occasionalmente) dal medico nelle misurazioni ambulatoriali corrispondono valori pressori normali registrati tramite monitoraggio pressorio delle 24 ore oppure automisurati a domicilio dal paziente. È stato riscontrato che l'ipertensione arteriosa da camice bianco è maggiormente presente nella giovani donne, anche se tale fenomeno è stato osservato in soggetti di tutte le età, compresi gli anziani. Sembrerebbe che l'ipertensione da camice bianco si manifesti maggiormente quando la pressione arteriosa è rilevata dal personale medico rispetto a quello infermieristico. È stato stimato che circa il 20% dei pazienti a cui viene diagnosticato uno stato ipertensivo presenti invece tale fenomeno.

Il significato e la prognosi dell'ipertensione da camice bianco non sono ancora del tutto chiariti.

Alcuni studi hanno evidenziato come l'ipertensione arteriosa da camice bianco, seppure sia definita come una condizione benigna e transitoria, possa predisporre allo sviluppo di un'ipertensione arteriosa stabile in quasi la metà dei casi e, anche quando questa non si verifica, allo sviluppo di danno d'organo, con particolare riferimento a una cardiopatia ipertrofica a livelli intermedi tra quanto osservato in soggetti normotesi e soggetti persistentemente ipertesi.

È stato inoltre dimostrato che parte dei soggetti con ipertensione da camice bianco presenta un alterato rilasciamento diastolico, elevati livelli di catecolamine plasmatiche, un'attività reninica plasmatica aumentata e un'alterazione del profilo metabolico con un aumento del colesterolo LDL.

Tali reperti suggeriscono che si possa trattare di una condizione non completamente "innocente" sotto il profilo clinico e pertanto meritevole di adeguato follow-up.

Classificazione di ipertensione arteriosa secondo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'International Society of Hypertension (ISH). L'OMS definisce per i soggetti adulti (> 18 anni di età):

- normotensione: sistolica < 140 mmHg, diastolica < 90 mmHg;
- ipertensione arteriosa borderline: sistolica 140–160 mmHg, diastolica 90–95 mmHg;
- ipertensione arteriosa moderata: sistolica 140–180 mmHg, diastolica 90–105 mmHg;
- ipertensione arteriosa severa: sistolica > 180 mmHg, diastolica > 105 mmHg;
- ipertensione sistolica isolata: sistolica > 140 mmHg, diastolica < 90 mmHg.

Nei bambini vengono considerati patologici i valori pressori rilevati dal novantacinquesimo percentile.

Classificazione di ipertensione arteriosa secondo le linee guida dell'European Society of Hypertension (ESH) e dell'European Society of Cardiology (ESC) Per molti anni la ESH e la ESC non hanno redatto linee guida proprie sulla classificazione dell'ipertensione arteriosa, decidendo di adottare anche per l'Europa quelle stilate dall'OMS e dall'ISH. Tali linee guida, però, sono state delineate dall'osservazione di popolazioni di un vasto ed eterogeneo numero di Paesi con differenti caratteristiche sul piano razziale, di organizzazione sanitaria e di risorse economiche.

Per tale ragione nell'anno 2007 sono state redatte le prime linee guida sull'ipertensione arteriosa dall'ESH/ESC, schematizzate nella tabella 2.1.

Epidemiologia

Nelle popolazioni occidentali o occidentalizzate si osserva il sopra descritto modello continuo di distribuzione dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica. Nelle suddette popolazioni la pressione arteriosa sistolica aumenta gradualmente sino alla tarda età, mentre i valori di pressione diastolica tendono a livellarsi o anche a diminuire leggermente dopo i 50 anni.

Tabella 2.1 Classificazione ESH/ESC dell'ipertensione arteriosa

Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	Diastolica
Ottimale	< 120	< 80
Normale	120-129	80-84
Normale-alta	130-139	85-89
Ipertensione di grado 1	140-159	90-99
Ipertensione di grado 2	160-179	100-109
Ipertensione di grado 3	> 180	> 110
Ipertensione sistolica isolata	> 140	< 90

Questo caratteristico andamento della pressione arteriosa non è universale. Esistono comunità diffuse in varie parti del mondo (isole del Pacifico, zone dell'Africa, dell'Asia e Nuova Guinea, altipiani delle Ande e giungla sudamericana) nelle quali non si osserva un aumento della pressione arteriosa con l'età e, di conseguenza, il livello medio della pressione arteriosa risulta più basso. Queste comunità rappresentano oggetto di grande interesse per via della possibilità di identificare i fattori, per lo più ambientali, responsabili del mancato aumento età-correlato dei valori pressori. Si tratta generalmente di comunità piccole e isolate con alcune caratteristiche comuni, quali un'economia elementare che prevede mansioni lavorative con un'intensa attività fisica, alimentazione povera, ridotto introito salino ed elevata assunzione di potassio con la dieta, spesso residenti in luoghi con elevata temperatura ambientale. La migrazione delle suddette comunità verso società più occidentalizzate tende a essere accompagnata da un rialzo della pressione arteriosa.

L'ipertensione arteriosa essenziale è di gran lunga la forma più frequente di ipertensione arteriosa, rappresentando circa il 95% di tutte le forme di ipertensione. La sua prevalenza è notevole e si stima che un soggetto adulto su quattro, superati i 60 anni, ne sia portatore. Nel mondo sono stati calcolati 600 milioni di ipertesi. Negli Stati Uniti ne esistono circa 60 milioni. Su una popolazione di circa 218 milioni di abitanti, questo corrisponde a una prevalenza intorno al 28%. La prevalenza di ipertensio-

ne arteriosa è maggiore nella razza nera, in cui è anche particolarmente frequente l'ipertensione arteriosa nella sua forma maligna.

L'importanza dei fattori genetici nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa essenziale è ampiamente dimostrata dalla correlazione dei valori pressori tra parenti di primo grado, quindi tra fratelli e tra genitori e figli.

Sebbene la correlazione trovata tra la pressione arteriosa di parenti di primo grado sia statisticamente molto significativa, i coefficienti di correlazione possono essere alti o bassi a seconda delle condizioni ambientali. Queste ultime, però, sono quelle su cui si può intervenire più efficacemente per la prevenzione dell'ipertensione.

I fattori ambientali più importanti che vanno ricordati sono: una dieta ipersodica e ricca in lipidi, una vita sedentaria, il fumo e lo stress.

In conclusione, i livelli di pressione arteriosa sono la risultante dell'interazione fra fattori genetici e fattori ambientali, per cui ogni tentativo di misurare precisamente le responsabilità relative di questi due gruppi di fattori non è particolarmente utile.

Tipi di ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa può essere classificata in due grandi capitoli:

- ipertensione arteriosa essenziale;
- ipertensione arteriosa secondaria.

Si definisce ipertensione arteriosa essenziale quello stato di ipertensione arteriosa in cui gli elevati valori pressori non riconoscono un'evidente causa organica. Per questa ragione infatti essa viene definita con il termine "ipertensione essenziale", il quale di per sé tende a dare credito a una giustificazione intrinseca dell'evento stesso, mentre è chiaro che esistono delle cause, anche se a noi non chiare e probabilmente molteplici, che rendono ragione dell'insorgenza della patologia; si tratta verosimilmente di un disturbo dei meccanismi di regolazione della pressione arteriosa.

La diagnosi di ipertensione essenziale è una diagnosi di esclusione; può quindi venire posta solo e soltanto quando siano state escluse tutte le altre ragioni di aumento dei livelli pressori. In circa il 5% dei casi è infatti possibile stabilire con certezza l'eziologia della patologia; si tratta delle ipertensioni cosiddette secondarie, che si verificano cioè nel contesto di, o a causa di, altre affezioni.

Ipertensione arteriosa essenziale

Genetica dell'ipertensione arteriosa

È univocamente riconosciuto che larga parte della variabilità della pressione arteriosa è geneticamente determinata. Infatti, tutte le linee di ricerca sono concordi nell'affermare il ruolo di fattori ereditari nell'ipertensione: 1) studi su gemelli hanno evidenziato la grande concordanza dei valori di pressione arteriosa nei monozigoti piuttosto che nei dizigoti; 2) numerosi studi epidemiologici hanno mostrato una significativa associazione familiare dell'ipertensione; 3) questo non è dovuto soltanto alla condivisione

di fattori ambientali, infatti è stato dimostrato che gemelli naturali hanno una maggiore concordanza dei valori di pressione arteriosa rispetto ai gemelli adottivi cresciuti nello stesso ambiente familiare. Questo tipo di studi ha permesso di stimare che il 20-40% della variazione della pressione arteriosa nelle popolazioni generali è dovuto a fattori genetici. Un altro elemento importante per lo sviluppo di ipertensione è il ridotto numero di nefroni; Barker et al., come confermato da numerosi altri studi, hanno osservato un aumentato rischio di sviluppare ipertensione, obesità e diabete mellito in soggetti con basso

peso corporeo alla nascita. Le madri stesse hanno un aumentato rischio di essere portatrici di queste patologie. Brenner et al. hanno ipotizzato che i bambini con peso corporeo inferiore ai valori normali alla nascita hanno reni che non si sviluppano completamente, risultando in un ridotto numero di nefroni. Un basso numero di nefroni predisporrebbe a un danno renale nel tempo, con un'alterata eliminazione di sodio. Uno studio recente ha dimostrato che pazienti con ipertensione arteriosa, morti per incidente stradale, hanno una significativa riduzione del numero di glomeruli per rene (mediana 702.379 versus 1.429.200) rispetto ai controlli normotesi di pari età (range 35-59 anni) e sesso. Inoltre i pazienti con ipertensione avevano anche un aumentato volume glomerulare, ma soltanto pochi glomeruli risultavano essere involuti, sclero-ialini.

Forme monogeniche di ipertensione arteriosa

Nell'ultima decade sono stati fatti enormi progressi nello studio delle forme di ipertensione a trasmissione mendeliana. Infatti sono stati individuati 17 geni (Tab. 2.2) responsabili di rare forme ereditarie di ipertensione o ipotensione arteriosa umane. Tuttavia, i disordini monogenici della regolazione della pressione arteriosa sono rari e non spiegano la variabilità della pressione nella popolazione.

La pressione arteriosa come tratto quantitativo poligenico

Sinora i genetisti hanno fallito nell'identificare un gene con un ampio effetto nell'ipertensione umana. Ciò è in accordo con l'idea che tale gene non esista e che l'ipertensione dipenda dall'azione di un mosaico di geni, ciascuno con un piccolo effetto, o con un contributo, che potrà essere diverso a seconda del sesso, della razza, dell'età o dello stile di vita. Questa complessità è comune a tutte le malattie multifattoriali quali il diabete mellito, l'asma, l'aterosclerosi e i disordini neuropsichiatrici. Per chiarire questi aspetti è stato utilizzato un certo numero di approcci alternativi. Uno consiste nell'utilizzo di modelli animali simili per caratteristiche fisiopatologiche a sottogruppi di pazienti ipertesi, in modo da poter studiare questa complessità a differenti livelli di organizzazione biologica: organismo *in toto*, organo, livello cellulare, proteico e genetico. Questi studi hanno portato all'identificazione di alcuni meccanismi genetici che saranno di seguito descritti brevemente.

L'adducina è una proteina del citoscheletro costituita da una subunità α e una β o γ . È codificata da tre geni (*ADD1*, *ADD2* e *ADD3*) situati su tre cromosomi diversi. L'adducina è espressa in maniera ubiquitaria nelle cellule ed è coinvolta: 1) nella polimerizzazione dell'actina; 2) nella trasmissione di alcuni segnali cellulari; 3) in presenza di adducina mutata, nell'aumentata attività della Na-K ATPasi nella membrana baso-laterale del tubulo renale, con conseguente aumento del trasporto costitutivo del sodio dal lume all'interstizio renale. Queste alterazioni comportano un incremento del riassorbimento renale del sodio e quindi del sodio totale corporeo, a parità di ingestione di sodio con la dieta.

In particolare, si è osservato che i soggetti portatori della variante mutata dell' α -adducina: 1) sono più rappresentati negli ipertesi (25-30%) rispetto ai normotesi (15-18%)

nelle popolazioni caucasiche; 2) hanno un aumentato riassorbimento tubulare di sodio in condizioni basali; 3) sono sodio sensibili con un aumento della pendenza della curva pressione-natriuresi rispetto ai pazienti portatori dell'adducina mutata; 4) rispondono con un maggiore calo dei valori di pressione arteriosa al trattamento con diuretico tiazidico; 5) hanno un maggior numero di eventi cardiovascolari e renali negli studi di popolazione.

La relazione tra l'adducina e gli ormoni che controllano il rimaneggiamento renale di sodio è cruciale per valutare l'impatto del meccanismo genetico sulla funzionalità del rene e sulla pressione arteriosa. Infatti, una mutazione genetica può alterare una funzione costitutiva del rene, il riassorbimento di sodio, ma questa alterazione, a sua volta, è modulata da una serie di fattori sistemici (inclusi quelli ormonali) che controllano la funzione renale. Una serie di studi ha documentato la presenza e l'importanza della ouabaina endogena (EO, Endogenous Ouabain) nella regolazione della pressione arteriosa attraverso la regolazione sia del tono vascolare, sia del riassorbimento renale di sodio. Questa regolazione avviene attraverso una modulazione della Na-K ATPasi a livello vascolare e renale. Per esempio, nei pazienti ipertesi di primo riscontro, mai trattati farmacologicamente, i livelli plasmatici degli ormoni deputati al riassorbimento di sodio (renina, aldosterone ed EO) sono ridotti nei portatori dell'adducina mutata rispetto agli altri.

La EO è secreta nella circolazione dalle ghiandole surrenali e dall'ipotalamo in risposta a stimoli legati al controllo del sodio corporeo. I dati a disposizione suggeriscono che la sua capacità di regolare la pressione arteriosa in funzione della quantità di sodio nella dieta consista nel promuovere l'escrezione renale di sodio quando il sodio dietetico aumenta (attraverso un'inibizione della ATPasi renale) o nell'attivare il riassorbimento renale di sodio quando questo si riduce nella dieta attraverso un'attivazione dell'enzima. Sia adducina sia ouabaina modulano il riassorbimento di sodio renale attraverso il loro effetto sull'attività della Na-K ATPasi renale. Questa convergenza verso un trasportatore di sodio renale (cioè Na-K ATPasi localizzata nella membrana baso-laterale) è simile a quella, da più tempo conosciuta, fra aldosterone e canali del sodio localmente sulla membrana luminale del tubulo renale. Infatti, è noto che i polimorfismi del gene che codifica per i canali del sodio possono portare a una forma di ipertensione simile a quella dell'aldosteronismo primitivo, ma con livelli plasmatici ridotti di aldosterone (malattia di Liddle), perché la mutazione di questo gene comporta un aumento dell'attività costitutiva del canale del sodio e quindi deprime l'attività dell'ormone che produce questo effetto (cioè l'aldosterone). In altre parole, sia la Na-K ATPasi sia il canale del sodio possono avere sia una regolazione genetica intrinseca (o costitutiva a livello della cellula tubulare) sia una regolazione ormonale (EO o aldosterone) che modula la loro attività in funzione dello stato dell'organismo. Anche questa regolazione ormonale è soggetta al polimorfismo dei geni che codificano per la produzione o per il metabolismo dei rispettivi ormoni. A loro volta questi ormoni hanno anche effetti sulla struttura del sistema cardiovascolare, per cui la loro azione a livello renale sul metabolismo idrico salino deve essere integrata con quella di rimodellamento del cuore e dei vasi.

Negli ipertesi essenziali di primo riscontro, non in trattamento farmacologico, i livelli elevati plasmatici di ouabaina si riscontrano in circa il 30-40% dei pazienti e si associano a: 1) aumento della pressione arteriosa; 2) ipertrofia cardiaca, in particolare della massa ventricolare

sinistra e del setto interventricolare; queste modificazioni sono state descritte sia nelle fasi precoci dell'ipertensione (nei figli normotesi di genitori ipertesi), sia nelle fasi tardive in pazienti con cardiomiopatia dilatativa, passando attraverso la fase di ipertensione severa e relazione con

Tabella 2.2 Forme monogeniche di ipertensione e ipotensione arteriosa

Sindrome	Fenotipo	Mutazione	Meccanismo
Iperaldosteronismo glucorticoido-rimediabile (GRA)	IPA, K plasmatico↓, alcalosi, PRA↓, aldosterone sopprimibile con desametasone	Gene chimerico contenente un promotore dell'AS e la regione codificante per la 11-β-OH (dominante)	Enzima chimerico regolato dall'ACTH
Apparente eccesso di mineralcorticoidi (AME)	IPA, aldosterone↓, K plasmatico↓, alcalosi, PRA↓, sopprimibile con spironolattone	Assenza dell'11-β-HSD (recessiva)	Errata conversione del cortisolo (attivo sull'RM) a cortisone (inattivo sull'RM)
IPA esacerbata dalla gravidanza	IPA accelerata in gravidanza, PRA↓	Mutazione RM (dominante)	Steroidi con il gruppo OH-21 (progesterone) e lo spironolattone stimolano l'RM mutato
Pseudoipoadsteronismo Tipo 1 dominante (PHA1)	PA↓, aldosterone↑, K plasmatico↑, perdita neonatale di Na, acidosi, i fenotipi renali scompaiono nell'età adulta	Mutazione RM (dominante)	Nelle fasi precoci della vita, la normale omeostasi del Na richiede due copie normali di RM
Pseudoipoadsteronismo Tipo 1 recessivo (PHA1)	PA↓, aldosterone↑, K plasmatico↑, perdita neonatale di Na, acidosi, i fenotipi renali non scompaiono nell'età adulta, errata clearance dell'H ₂ O a livello polmonare	Mutazioni nelle subunità αβ o γ dell'ENaC (recessiva)	Perdita di funzione dell'ENaC
Pseudoipoadsteronismo Tipo 2 (PHA2)	IPA, K plasmatico↑, PRA↓, funzione renale normale	Mutazione in almeno in uno dei geni localizzati 1q-42, 12p13, e 17p11-21 (dominante)	IPA volume-dipendente, probabilmente dovuta a un aumentato riassorbimento di Na
Sindrome di Liddle	Precoce insorgenza dell'IPA, aldosterone↓, K plasmatico↓, alcalosi, PRA ↓	Mutazioni nelle subunità αβ o γ dell'ENaC (dominante)	Aumentata attività dell'ENaC dovuta a una ridotta clearance dell'ENaC a livello cellulare
IPA con brachidattilia	IPA severa, anormale sviluppo delle dita delle mani, stroke	Mutazioni nei geni localizzati 12p-11.2-12.2	Sconosciuto
Attivazione del recettore gamma del perossisoma proliferasi (PPARγ)	IPA associata a resistenza insulinica o diabete responsiva a tiazolidinici	Mutazioni (dominante)	Disattivazione del recettore PPARγ
Deficit della sintesi di aldosterone	PA↓, aldosterone↓, perdita di Na, ritenzione di K	Deficit AS o della 21-idrossilasi (dominante)	Deficit di aldosterone
Sindrome di Gitelman	PA↓, Mg plasmatici↓, K plasmatico↓, alcalosi, ipocalciuria, PRA↑, aldosterone↑	Mutazione del cotrasporto NCl tiazide-sensibile nel dotto collettore distale (recessivo)	Perdita di funzione
Sindrome di Bartter	PA↓, K plasmatico↓, alcalosi, ipercaliuria, PRA↑, aldosterone↑	Mutazione nella porzione ascendente dell'ansa di Henle: Na-K-Cl, canale del K ATP-sensibile o canale del Cl	Perdita di funzione

IPA = ipertensione arteriosa; RM = recettore mineralcorticoido; PA = pressione arteriosa; ENaC = canale epiteliale del sodio; PRA = attività reninica plasmatica; AS = aldosterone-sintetasi; 11-β-OH = 11-β-idrossilasi; 11-β-HSD = 11-β-idrossisteroide deidrogenasi; ACTH = ormone adrenocorticotropo.

l'aumento delle resistenze vascolari; 3) aumentato riassorbimento di sodio a livello renale, con aumentati livelli plasmatici di sodio.

Fisiopatologia

L'aumento dei livelli pressori condiziona lo stabilirsi di una patologia vascolare, in cui vengono danneggiati soprattutto alcuni organi particolarmente sensibili agli effetti delle variazioni della pressione arteriosa. L'ipertensione costituisce in primo luogo un fattore di rischio per l'insorgenza di aterosclerosi; si tratta infatti di una forma particolare di arteriosclerosi, che colpisce eminentemente le arterie di grande e medio calibro, in particolare le coronarie, ed è responsabile di un numero molto elevato di decessi (rappresenta la prima causa di morte negli Stati Uniti).

In secondo luogo, rilevanti aumenti pressori sono in grado di provocare una sofferenza anche a livello delle arteriole. Infatti, quando la pressione arteriosa aumenta, l'autoregolazione vasale interviene a determinare una costrizione, al fine di impedire che le arteriole stesse siano sottoposte a un insulto meccanico eccessivo da parte dell'onda sfigmica. Tuttavia, tale autoregolazione può esercitarsi soltanto entro certi limiti, oltre i quali il meccanismo di protezione viene meno. In quest'ultimo caso, alcune macromolecole disciolte nel sangue vengono forzate attraverso le pareti arteriolari, causando una situazione patologica cui viene attribuito il nome di arteriolosclerosi.

Tale processo, quando avviene in modo lento e prolungato, provoca l'insorgenza di una fibrosi della parete arteriolare. Quando invece l'evoluzione del quadro procede in modo brusco e tumultuoso, si può avere una fuoriuscita del contenuto ematico dalle arteriole, si possono cioè manifestare delle microemorragie ed evidenziarsi degli esudati; quindi, a livello delle pareti arteriolari si osservano lesioni necrotiche sotto forma di necrosi fibrinoide.

La sofferenza arteriolare dovuta all'aumento dei valori pressori provoca effetti dannosi a livello di vari organi e apparati, i quali possono venire considerati gli organi "bersaglio" dell'ipertensione; è infatti a carico di questi ultimi che tendono a svilupparsi quelle patologie per le quali l'ipertensione arteriosa viene considerata fattore di rischio, ed è in tali sedi che andranno ricercati i segni e i sintomi di un'eventuale compromissione.

Manifestazioni cliniche

Studi longitudinali hanno dimostrato che nelle fasi iniziali si osserva un aumento della gittata cardiaca, mentre in un numero minore di casi si osserva un incremento delle resistenze periferiche. Non raramente si rileva, in alcuni pazienti, una circolazione ipercinetica mediata da un aumento della frequenza cardiaca. Quando l'ipertensione arteriosa si è stabilizzata nella sua forma conclamata e manifesta, la maggior parte dei pazienti presenta una gittata cardiaca normale in presenza di resistenze periferiche aumentate. Se l'ipertensione non viene trattata negli stadi tardivi, le resistenze periferiche risulteranno molto elevate e la gittata cardiaca tenderà a diminuire evolvendo verso lo scompenso cardiaco.

La stragrande maggioranza dei pazienti ipertesi nelle fasi iniziali non presenta alcun sintomo e la diagnosi di

ipertensione arteriosa avviene grazie a una misurazione casuale della pressione. Questo aspetto sottolinea l'importanza dello screening precoce. Con quale frequenza deve essere quindi misurata la pressione arteriosa? Secondo le raccomandazioni del Joint National Committee del 1993 gli adulti che abbiano superato i 18 anni di età devono sottoporsi a:

- almeno un controllo della pressione ogni 2 anni se la pressione diastolica risulta inferiore a 80 mmHg;
- almeno un paio di controlli annuali qualora la pressione diastolica sia di 80-85 mmHg;
- almeno un controllo bimestrale se la pressione diastolica risulta essere di 85-90 mmHg;
- una valutazione diagnostico-terapeutica quando la pressione diastolica supera 90 mmHg.

Ancora oggi, non di rado purtroppo, la diagnosi di ipertensione arteriosa avviene a causa della comparsa di qualche sintomo indicativo di iniziale sviluppo di complicanza o danno d'organo, o di una pressione arteriosa particolarmente elevata, verosimilmente già classificabile in terzo stadio secondo la classificazione OMS-ISH.

I sintomi più comuni sono: cefalea, soprattutto occipitale e a carattere pulsatile, dispnea, cardiopalmo, vertigini, epistassi e disturbi della visione.

La prima valutazione di un paziente con pressione arteriosa elevata dovrebbe prevedere:

- conferma dello stato ipertensivo mediante misurazioni ripetute a livello sia ambulatoriale sia domiciliare e, quando possibile, mediante monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore;
- esclusione di forme secondarie di ipertensione arteriosa tramite un'accurata raccolta dell'anamnesi, l'esame obiettivo generale e uno screening laboratoristico strumentale che verrà descritto in seguito;
- determinazione di eventuali fattori di rischio che possono contribuire allo sviluppo di ipertensione, quali anamnesi familiare, obesità, fumo, assunzione eccessiva di alcol, tipo di alimentazione, in particolare apporto di sodio nella dieta;
- valutazione di fattori di comorbidità che si possono associare nel rischio cardiovascolare, quali alterazioni del profilo metabolico (iperglicemia, dislipidemia, iperuricemia);
- valutazione dell'eventuale presenza di danno d'organo (retinopatia, ipertrofia ventricolare, danno renale, vasculopatia periferica, malattia coronarica).

Complicanze

Le modificazioni vascolari, tanto emodinamiche quanto strutturali, rivestono un'importanza fondamentale nello sviluppo del danno d'organo a livello del rene, del cuore, dell'occhio e dell'SNC.

L'ipertensione è infatti associata alla comparsa di progressive alterazioni delle arterie sia di piccolo sia di grosso calibro, dalle arteriole all'aorta. Le diverse modificazioni nella struttura e nella composizione delle arterie determinano a lungo termine conseguenze funzionali negli organi da esse perfusi. Di importanza fondamentale sono inoltre le alterazioni del muscolo cardiaco. Le alterazioni vascolari e

cardiache secondarie alla presenza di ipertensione arteriosa originano dall'interazione di diversi fattori: l'elevata pressione arteriosa, il flusso sanguigno che diviene turbolento, le lesioni endoteliali con i loro conseguenti disordini biochimici, l'azione di sostanze di origine endocrina, paracrina e autocrina promuoventi la crescita cellulare.

Arterie di grosso calibro Nelle arterie di grosso e medio calibro, in presenza di ipertensione arteriosa, la lamina elastica interna diviene più sottile e si formano nuovi strati che si appongono in direzione dell'intima. Lo strato muscolare liscio diviene più spesso. Nelle fasi più avanzate il tessuto elastico può andare incontro a rottura e parziale riassorbimento, mentre il tessuto fibroso va a sostituire lo strato muscolare liscio aumentato di spessore. I vasi divengono pertanto dilatati, a pareti ispessite, rigidi e spesso con decorso tortuoso.

Il flusso sanguigno si fa quindi turbolento, compaiono lesioni endoteliali e inizia la progressiva formazione degli ateroscleromi. Lo sviluppo di ateroscleromi nelle arterie di grosso e medio calibro segue inizialmente due modelli differenti, chiamati rispettivamente via delle strie lipidiche e via proliferativa. Queste due distinte varianti convergono nelle fasi avanzate verso la medesima progressione. Le strie lipidiche sono costituite microscopicamente da gruppi di macrofagi che contengono grandi gocce di lipidi. Queste strie giacciono immediatamente sotto l'endotelio e si accompagnano a lieve ispessimento dell'intima; solitamente non formano grandi placche stenotiche, ma l'endotelio soprastante può andare incontro a ulcerazione a cui possono aderire le piastrine, dando così origine alla formazione di trombi murali.

Le lesioni proliferative rappresentano invece il più importante precursore della placca fibrosa. La loro genesi riconosce dapprima la formazione di raccolte localizzate di cellule muscolari lisce di provenienza sottoendoteliale, prive di macrofagi contenenti lipidi, in cui successivamente si accumulano quantità variabili di fibrina. Da ciò consegue la formazione di estese placche fibrose composte da abbondanti quantità di collagene e cellule muscolari lisce. È stato stimato che circa la metà di tali placche contenga un nucleo centrale di materiale lipidico extracellulare. Le strie lipidiche e le lesioni proliferative si sviluppano inizialmente in maniera indipendente, ma successivamente convergono dando origine alle placche fibro-grassose. Possono di conseguenza verificarsi gravi complicanze come la rottura di placca o l'embolizzazione di trombi.

Le conseguenze funzionali delle lesioni aterosclerotiche risultano particolarmente gravi a livello delle arterie coronarie, renali, carotidi e vertebrali.

Arterie di piccolo calibro Le alterazioni delle arterie di piccolo calibro (diametro < 1 mm) sono differenti da quelle osservate nelle arterie di calibro grande e medio. L'ispessimento della tunica media si verifica come nelle arterie di calibro maggiore, ma l'espansione dell'intima è più pronunciata secondariamente a un accrescimento concentrico del tessuto connettivo.

Nelle arterie più piccole la progressiva arteriosclerosi ialina può coinvolgere l'intera parete, fatta eccezione per l'endotelio. Il lume di questi vasi si restringe, con

importanti conseguenze fisiopatologiche. Tali lesioni divengono molto più frequenti nella fase avanzata della malattia ipertensiva e con il progredire dell'età. Le conseguenze emodinamiche dell'ispessimento della media conducono a un aumento delle resistenze periferiche, con conseguente ulteriore elevazione della pressione arteriosa. È pertanto verosimile pensare che l'alterazione del meccanismo di autoregolazione del flusso sanguigno che si osserva in corso di ipertensione arteriosa sia almeno in parte secondaria a tali cambiamenti strutturali a livello delle piccole arterie.

Occhio La valutazione del fondo dell'occhio attraverso l'oftalmoscopia consente l'osservazione diretta del distretto arterioso. Nelle fasi precoci le alterazioni proprie della retinopatia ipertensiva sono caratterizzate dall'ispessimento delle pareti e dall'irregolarità e tortuosità delle arterie. Le alterazioni retiniche più caratteristiche sono tipiche dell'ipertensione in stadi più avanzati o maligna e sono rappresentate da essudati retinici solitamente bilaterali che possono risultare come emorragie circoscritte (essudati duri) o con caratteri più sfumati (essudati cotonosi). Nelle fasi più avanzate invece compaiono papilledema ed edema retinico.

Vari autori hanno proposto diverse classificazioni della *retinopatia ipertensiva* che consentono di ottenere informazioni semplici e immediate circa la gravità del quadro retinico rilevato all'esame del fondo oculare.

Il *grado 1* è difficilmente distinguibile dal quadro che si riscontra nel paziente anziano; le alterazioni sono minime e si limitano a un restringimento del calibro vascolare, un aumento del riflesso di parete arteriolare e una discreta tortuosità vascolare. Nel *grado 2* la vena si dispone perpendicolarmente rispetto all'arteria (segno di Salus) e compaiono i cosiddetti incroci artero-venosi patologici (segno di Gunn); la vena appare nascosta e interrotta dall'arteria, e i segmenti interrotti si dilatano; inoltre vi è un restringimento "segmentario", cioè a tratti, dell'arteria che ne aumenta il suo riflesso di parete. Nel *grado 3* vengono esasperati i segni del grado 2 (per esempio, le arterie appaiono biancastre e filiformi) e compaiono essudati molli (detti anche a fiocco di cotone, espressione di danno ischemico) ed emorragie a fiamma, soprattutto in corrispondenza degli incroci artero-venosi. Nel *grado 4* possono comparire un coinvolgimento della regione maculare e un edema della papilla ottica. Questi due stadi, a differenza dei primi due, si associano a un'importante riduzione della capacità visiva; inoltre è elevato il rischio di trombosi venosa retinica.

Encefalo Il flusso sanguigno cerebrale è mantenuto costante per ampie variazioni dei valori di pressione arteriosa sistemica. L'ispessimento delle pareti delle arterie e delle arteriole nell'ipertensione arteriosa, sebbene meno pronunciato nei vasi cerebrali rispetto ad altri distretti, è probabilmente la causa principale del riaggiustamento verso l'alto dei limiti di pressione arteriosa sistemica nell'ambito dei quali il flusso ematico cerebrale è tenuto costante. La deviazione verso l'alto del limite superiore di autoregolazione ha quasi certamente un effetto protettivo, riducendo la probabilità di iperafflusso ed edema, e quindi di encefalopatia iperten-

siva in caso di marcato aumento della pressione arteriosa sistemica. L'innalzamento anche del limite inferiore di autoregolazione del flusso cerebrale protegge invece dall'ipoperfusione in caso di bruschi cali della pressione arteriosa sistemica.

L'ipertensione arteriosa è comunque causa di importanti complicanze a livello encefalico, quali:

- ictus a carattere sia ischemico sia emorragico;
- attacchi ischemici transitori (TIA);
- emorragie subaracnoidee;
- demenza multifattoriale;
- encefalopatia ipertensiva (si veda oltre, *Urgenze ed emergenze ipertensive*).

Rene Il rene è strettamente associato all'ipertensione arteriosa, di cui può essere contemporaneamente causa e organo bersaglio.

Le modificazioni vascolari caratteristiche dell'ipertensione arteriosa (iperplasia e nefroangiosclerosi ialina) determinano un aumento della resistenza vascolare renale con riduzione del flusso plasmatico renale. Grazie all'autoregolazione renale nelle fasi iniziali di ipertensione arteriosa il filtrato glomerulare non viene influenzato. Generalmente la maggior parte dei pazienti con una diagnosi recente di ipertensione arteriosa essenziale presenta un filtrato glomerulare $> 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Nel paziente giovane con ipertensione arteriosa di recente riscontro una funzione renale deficitaria è rara. In fasi più avanzate di malattia ipertensiva si assiste invece al progressivo declino della funzione renale; inoltre, è stato osservato che il fisiologico deterioramento della funzione renale proprio dell'invecchiamento è significativamente più rapido in presenza di ipertensione arteriosa.

È stato stimato che circa il 15-20% dei pazienti sottoposti a trattamento sostitutivo emodialitico negli Stati Uniti riconosca come patologia di base una nefroangiosclerosi. Nei Paesi europei questa percentuale è minore. La discrepanza nei dati è probabilmente dovuta alla diagnostica non adeguata delle malattie primitivamente renali. La proteinuria può essere variabile, in taluni casi anche massiva, seppure raramente superiori i 5 g nelle 24 ore; talora può essere presente microematuria.

Una minoranza di pazienti affetti da ipertensione essenziale presenta iperuricemia non conseguente a terapia diuretica, che sembrerebbe secondaria a una ridotta escrezione di acido urico e potrebbe rappresentare un segno prodromico di nefroangiosclerosi.

Generalmente, in caso di nefroangiosclerosi, i reni non sono ridotti di volume se non negli stadi più avanzati.

Cuore Il cuore, in corso di ipertensione arteriosa, viene sottoposto a un sovraccarico di lavoro finalizzato a mantenere la gittata cardiaca costante a fronte di un significativo aumento delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa sistemica.

In assenza di scompenso cardiaco, la frequenza cardiaca e il volume di eiezione sono ancora sovrapponibili a quelli osservati nei soggetti normotesi. Per mantenere costante la gittata cardiaca diviene necessario un ipertono simpatico; inoltre, di fronte a un aumentato volume diastolico il cuore si dilata aumentando la forza di contrazione ventricolare (curva di Frank-Starling) con le seguenti sequele:

- ipertrofia ventricolare sinistra;

- insufficienza del ventricolo sinistro;
- insufficienza cardiaca congestizia;
- infarto del miocardio.

L'ipertrofia ventricolare sinistra può essere considerata un segno precoce di complicanza cardiovascolare e sembra seguire da vicino il già descritto ispessimento della tunica media delle arterie di piccolo calibro tanto nella sua origine quanto nel suo sviluppo. L'incremento della massa ventricolare sinistra in corso di ipertensione è dovuto però a un aumento del volume dei miocardiociti e non del loro numero totale. Viene definito ipertrofia concentrica un aumento dello spessore di parete che non si accompagna a un ingrandimento della cavità ventricolare. Una dilatazione della cavità ventricolare senza aumento proporzionale dello spessore di parete, nonostante l'incremento della massa del ventricolo sinistro, prende il nome di ipertrofia eccentrica. È stato osservato anche un altro tipo di ipertrofia del ventricolo sinistro, definito ipertrofia irregolare del ventricolo sinistro, caratterizzato dalla presenza di zone di ipertrofia asimmetriche.

Sebbene l'ipertrofia ventricolare sinistra rappresenti inizialmente un meccanismo di adattamento benefico, l'aumento progressivo della deposizione di collagene riduce la compliance ventricolare, ostacolando il rilasciamento e quindi il riempimento ventricolare anche quando la funzione sistolica rimane buona. Poiché il riempimento delle coronarie avviene durante la diastole e può venire compromesso dall'ipertrofia ventricolare sinistra, è frequente in questi casi che, pur in assenza di stenosi delle coronarie principali, compaia ischemia subendocardica. In presenza di ipertensione arteriosa aumenta comunque la prevalenza di franche alterazioni aterosclerotiche delle coronarie. Altro fattore di danno può essere la necrosi multifocale del miocardio ventricolare secondaria alla presenza in circolo di elevate concentrazioni di angiotensina II e catecolamine.

Gli effetti che l'ipertensione esercita sulla morfologia e sulla funzione del ventricolo sinistro, l'incremento del carico di lavoro imposto al cuore e la riduzione della riserva coronarica sono tutti fattori che favoriscono l'insorgenza dell'insufficienza cardiaca.

Prima dell'avvento di efficaci terapie antipertensive, l'insufficienza cardiaca manifesta rappresentava una delle più comuni complicanze dell'ipertensione arteriosa. Al giorno d'oggi è invece complicanza piuttosto rara. Comunque, sebbene questa situazione sia adesso poco comune nei pazienti ipertesi, la coronaropatia che si accompagna all'ipertensione è una delle cause più frequenti del danno a lungo termine della funzione cardiaca. La presenza di lesioni ateromatose delle coronarie è infatti evenienza molto frequente in corso di ipertensione arteriosa.

Valutazione del rischio cardiovascolare globale

Tra i diversi fattori che determinano il rischio cardiovascolare, l'ipertensione arteriosa ricopre un ruolo di importanza fondamentale, con un aumento della mortalità proporzionale all'aumento dei valori pressori.

Ovviamente il rischio correlato all'ipertensione arteriosa aumenta proporzionalmente al numero di fattori di ri-

schio a essa associati. Esiste infatti una serie di condizioni che peggiorano sensibilmente la prognosi, già di per sé sfavorevole, in merito allo sviluppo di patologia cardiovascolare correlata all'ipertensione arteriosa. Queste sono la dislipidemia, l'intolleranza glucidica, il fumo, l'obesità e la vita sedentaria.

Per molti anni le linee guida dell'ipertensione hanno considerato i valori pressori come la principale variabile per discriminare la necessità e il tipo di intervento terapeutico. Solo recentemente è stata invece enfatizzata l'importanza di effettuare, nella diagnosi e nella gestione del paziente iperteso, una stratificazione del profilo del rischio cardiovascolare totale o globale. Ciò perché solo una piccola quota di individui ipertesi presenta un rialzo pressorio isolato, mentre la stragrande maggioranza di essi evidenzia anche altri fattori di rischio cardiovascolare. Inoltre, quando molteplici fattori di rischio sono contemporaneamente presenti, si potenziano a vicenda con un impatto sul profilo di rischio cardiovascolare globale di tipo sinergico e non puramente additivo.

A questo scopo è stata recentemente elaborata una tabella di stratificazione del rischio cardiovascolare globale grazie alla quale risulta più agevole e tempestivo l'intervento terapeutico mirato (Tab. 2.3).

Diagnosi

Esami di laboratorio

Nell'impostazione degli esami di laboratorio in un paziente iperteso si deve tenere conto del compimento di tre obiettivi:

- l'esclusione di forme secondarie di ipertensione arteriosa;

- la valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare associati;
- la valutazione di una ripercussione sistemica dell'ipertensione arteriosa sui diversi organi (cervello, cuore, rene) o la valutazione del danno d'organo.

Gli esami di routine devono pertanto comprendere: valutazione della funzionalità renale (azotemia e creatinina plasmatiche, calcolo della clearance della creatinina) e degli elettroliti plasmatici e, quando possibile, anche urinari, esame delle urine con stima del sedimento a fresco e della proteinuria e microalbuminuria quantitativa quale segno di danno renale, valutazione dell'emocromo, della glicemia, dell'uricemia e dell'assetto lipidemico.

Un ridotto valore di kaliemia richiede la determinazione del K urinario. Un valore di kaliemia $\leq 3,5$ mEq/L in presenza di una kaliuria ≥ 30 mEq/L/24 ore indica la necessità di valutare la presenza di un iperaldosteronismo o di una nefropatia che si associa a perdita renale di K.

Una glicemia elevata, un'iperuricemia o un quadro di dislipidemia sono indicativi di patologie che contribuiscono ad aumentare sensibilmente il rischio cardiovascolare e la presenza di aterosclerosi.

Gli esami specialistici volti alla diagnosi di ipertensione arteriosa secondaria verranno descritti dettagliatamente in seguito nei paragrafi corrispondenti. Generalmente tra gli esami specialistici da richiedere vanno ricordati: indici di funzione tiroidea, renina e aldosterone plasmatici in clino- e ortostatismo, aldosterone urinario, cortisolemia, catecolamine plasmatiche e urinarie, acido vanilmandelico urinario.

Tabella 2.3 Stratificazione del rischio cardiovascolare globale

Pressione arteriosa (mmHg)					
Altri fattori di rischio o riscontro di malattia	PA normale PAS 120-129 PAD 80-84	PA normale-alta PAS 130-139 PAD 85-89	Grado I PAS 140-159 PAD 90-99	Grado II PAS 160-179 PAD 100-109	Grado III PAS > 180 PAD > 110
I. Nessun fattore di rischio aggiunto	Rischio nella media	Rischio agg.	Rischio agg. basso	Rischio agg. medio	Rischio moderato-elevato
II. 1-2 fattori rischio	Rischio agg. basso	Rischio agg. basso	Rischio agg. moderato	Rischio agg. moderato	Rischio agg. molto elevato
III. 3 o più fattori di rischio o TOD o diabete	Rischio agg. moderato	Rischio agg. elevato	Rischio agg. elevato	Rischio agg. elevato	Rischio agg. molto elevato
IV. CCA	Rischio agg. elevato	Rischio agg. molto elevato	Rischio agg. molto elevato	Rischio agg. molto elevato	Rischio agg. molto elevato
Rischio	Basso	Medio	Elevato	Molto elevato	
Rischio cardiovascolare assoluto	< 15%	15-20%	20-30%	> 30%	
Rischio di complicanze fatali	< 4%	4-5%	5-8%	> 8%	

PA = pressione arteriosa; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica; agg. = aggiuntivo alla pressione; TOD = danno d'organo bersaglio; CCA = condizioni cliniche associate.

In questa sede è importante ricordare che una forma secondaria di ipertensione arteriosa va sospettata in caso di:

- ipertensione arteriosa che esordisce prima dei 30 anni (in particolar modo nel sesso femminile) in un soggetto a familiarità negativa per ipertensione arteriosa;
- valori di pressione arteriosa diastolica superiori a 120 mmHg;
- importante danno d'organo (retinopatia ipertensiva di III-IV stadio, creatininemia > 1,5 mg/dL, cardiomegalia, microalbuminuria, proteinuria) in un'ipertensione arteriosa di esordio recente;
- segni e sintomi quali ipokaliemia, soffi addominali, palpitazioni e sudorazioni profuse.

Esami strumentali

Anche per quanto riguarda l'esecuzione degli esami strumentali in corso di ipertensione arteriosa bisogna considerare quali obiettivi:

- l'esclusione di forme secondarie di ipertensione arteriosa;
- la valutazione del danno d'organo.

Per quanto riguarda l'esclusione di forme secondarie di ipertensione arteriosa, i vari esami di imaging verranno descritti nello specifico nei paragrafi corrispondenti.

Poiché il danno d'organo subclinico ha una rilevanza fisiopatologica nello sviluppo di eventi e nella determinazione del rischio cardiovascolare in clinica, si rende necessario effettuarne un'accurata ricerca.

La valutazione del danno d'organo si avvale invece dell'ausilio dell'elettrocardiogramma e dell'ecocardiografia per la valutazione dell'ipertrofia cardiaca, delle prove da sforzo cardiache (ECG, ecocardiogramma, tomoscintigrafia) per la determinazione della riserva coronarica, dell'ultrasuonografia dei tronchi sovraortici e delle arterie renali per la valutazione del danno vascolare, dell'esame del fondo dell'occhio per l'esplorazione diretta del distretto arterioso retinico e di tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) per la valutazione di sofferenza ischemica o microinfartualità a livello cerebrale.

Danno d'organo a due livelli

- Primo livello: ECG ed ecografia cardiaca (danno cardiaco); esame delle urine, creatinina e azotemia (danno renale); fondo dell'occhio (danno retinico); anamnesi accurata (danno cerebrale).
- Secondo livello: tomoscintigrafia cardiaca a riposo e sotto sforzo e/o eco-stress (valutazione della riserva coronarica); TC o RM cerebrale (valutazione microinfartualità cerebrale); eco-color Doppler delle arterie renali ed eco-color Doppler TSA (valutazione del danno vascolare).

Terapia



La decisione in merito a quando iniziare il trattamento antipertensivo si deve basare su due elementi: 1) i livelli di pressione sistolica e diastolica; 2) il livello di rischio cardiovascolare globale.

In tutti i pazienti ipertesi (gradi 1, 2 e 3) sono raccomandate le seguenti *modifiche dello stile di vita* non appena viene posta o sospettata la diagnosi di ipertensione arteriosa.

Abolizione del fumo È noto che il fumo di sigaretta aumenta la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. L'incremento pressorio è legato alla stimolazione del sistema nervoso simpatico sia a livello centrale sia periferico, con conseguente aumento delle catecolamine. Il fumo è un importante fattore di rischio cardiovascolare e la sua cessazione è l'intervento non farmacologico più efficace per la prevenzione di molte malattie cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio e ictus. Ciò è confermato dall'evidenza che coloro che smettono di fumare prima della mezza età hanno un'aspettativa di vita sovrapponibile a quella dei non fumatori.

Esercizio fisico La sedentarietà, intesa come assenza di allenamento fisico, è un predittore importante della mortalità cardiovascolare. Andrebbe sempre consigliato un esercizio dinamico di moderata intensità (camminare, fare jogging, andare in bicicletta o nuotare) per una durata complessiva giornaliera di 30-60 min, 4-7 giorni a settimana, in aggiunta alle attività di routine della vita quotidiana. Viceversa, l'esercizio isometrico intenso, quale quello indotto dal sollevamento pesi, può avere un effetto pressorio e dovrebbe conseguentemente essere sconsigliato.

Calo ponderale L'esistenza di una relazione diretta tra l'incremento ponderale e pressorio è documentata da numerosi studi. È altrettanto noto che nei soggetti obesi il calo ponderale ha un impatto favorevole non solo sui valori di pressione arteriosa, ma anche sui fattori di rischio associati, quali l'insulino-resistenza, il diabete, l'ipertrofia ventricolare sinistra. La riduzione del peso corporeo e il mantenimento del peso forma (indice di massa corporea [IMC], 18,5-24,9; circonferenza addominale < 102 cm per gli uomini e < 88 cm per le donne) andrebbero sempre consigliati nel paziente iperteso.

Raccomandazioni dietetiche Nel corso degli ultimi dieci anni, l'introduzione di una dieta che privilegi frutta, verdura, latticini a basso contenuto di grassi, fibre dietetiche e solubili, cereali integrali e proteine vegetali a basso contenuto di grassi saturi e colesterolo, ricca in potassio, si è rivelata strumento efficace per ridurre i valori pressori, come proposto dallo studio DASH.

Ridotto consumo di sodio L'apporto alimentare di sodio è in grado di indurre un incremento della pressione arteriosa. Studi clinici randomizzati con controllo placebo dimostrano che una riduzione del consumo di sodio a 80-100 mmol (4,7-5,8 g) al giorno, a partire da un apporto iniziale di 80 mmol (10,5 g), riduce la pressione di circa 4-6 mmHg, anche se con ampia variabilità interindividuale. Per la prevenzione

dell'ipertensione, oltre a una dieta equilibrata, si raccomanda dunque un consumo di sodio < 100 mmol (2300 mg, equivalenti a meno di 6 g di cloruro di sodio o sale da cucina) al giorno.

Moderato consumo di bevande alcoliche Numerosi studi hanno dimostrato che esiste una curva a "U" o a "J" tra mortalità e consumo di bevande alcoliche. Secondo questa relazione, un consumo lieve-moderato di alcol si associa a minore mortalità, mentre un consumo alcolico rilevante comporta una maggiore mortalità. I forti consumatori di bevande alcoliche (5 o più dosi standard al giorno) possono presentare un incremento dei valori di pressione dopo la sospensione acuta dell'alcol e quindi più facilmente venire etichettati come ipertesi. Per diminuire la pressione arteriosa, il consumo di alcol dovrebbe rispettare i limiti indicati dalle linee guida per una sana alimentazione, che identificano l'unità alcolica (porzione) in un bicchiere di vino piccolo (125 mL) a media gradazione (12°) o in una lattina di birra media (330 mL) o in un bicchierino da bar (40 mL) di superalcolico.

Terapia farmacologica

La grande maggioranza degli studi clinici randomizzati ha confermato che i principali benefici della terapia antipertensiva dipendono dalla riduzione degli elevati valori pressori di per sé e solo in parte dal farmaco impiegato. È altresì importante scegliere un farmaco antipertensivo che sia efficace per il paziente iperteso. La scelta del tipo di farmaco da utilizzare avviene tra otto classi di farmaci antipertensivi.

Indicazioni all'utilizzo dei farmaci antipertensivi Nella scelta del trattamento antipertensivo è necessario considerare vari aspetti.

- **Grado di ipertensione arteriosa.** Un paziente iperteso di primo riscontro, con valori pressori < 160/100 mmHg, ad almeno due visite medi-

che o con monitoraggio della pressione arteriosa 24 ore patologico, in assenza di fattori di rischio cardiovascolare, dopo adeguato periodo di modificazione degli stili di vita (si veda sopra), dovrà iniziare la terapia antipertensiva con un singolo farmaco. In questo caso la scelta ricadrà su un diuretico tiazidico a basso dosaggio, in doppia somministrazione giornaliera. In caso di mancata efficacia antipertensiva è consigliabile associare un ACE-inibitore (ACEi). La riduzione del contenuto di sodio corporeo stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterone, con l'attivazione della cascata enzimatica che porta alla formazione dell'angiotensina II. L'introduzione in terapia di un inibitore del sistema (ACEi) comporterà un aumento del suo substrato, enzima di conversione, in circolo, che si potrà tradurre in un'importante riduzione dei valori di pressione arteriosa a livello sistemico.

- **Presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.** La valutazione del rischio cardiovascolare con la misurazione del quadro lipidico e della funzionalità renale e la valutazione della presenza di un danno d'organo a livello cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione ventricolare, pregresso infarto), renale (microalbuminuria), vascolare (carotideo) e cerebrale (fundus oculi, attacchi ischemici transitori o TIA), forniscono gli strumenti per la scelta del farmaco e/o delle associazioni farmacologiche più indicate. Per esempio, per un paziente iperteso con ipertrofia ventricolare sinistra e segni di disfunzione ventricolare sinistra, l'associazione terapeutica sarà ACEi più diuretico tiazidico ed eventualmente calcio-antagonista, se i valori di pressione arteriosa permangono elevati. Le indicazioni e le controindicazioni, assolute e relative, all'uso delle varie classi di farmaci antipertensivi sono riportate nella tabella 2.4.

Farmacogenomica

Numerosi studi hanno dimostrato che nei Paesi occidentali il controllo dei valori della pressione arteriosa nelle popolazioni ipertese è scarso. In Italia il 34% delle donne ipertese e il 50% degli uomini ipertesi non sono sottoposti ad alcun trattamento specifico e solo il 39% delle donne e il 28% degli uomini ipertesi sono trattati in modo definito "adeguato" in termini di controllo dell'ipertensione. Ciò rende necessario un approccio che utilizzi una terapia rivolta al trattamento del singolo paziente, realmente efficace nel controllare i valori di pressione arteriosa e le sue complicanze.

La farmacogenomica è lo studio dell'associazione tra le varianti geniche e la risposta a un determinato farmaco. Circa il 50% della varianza della pressione arteriosa è spiegata da fattori genetici, ma i singoli geni o le combinazioni di geni in grado di determinare i valori di pressione arteriosa nei diversi sottogruppi di pazienti non

sono ancora stati individuati. Il valore pressorio di ogni individuo dipende dalla sua combinazione di alleli nei geni coinvolti nel controllo pressorio e dalla relazione di questi con l'ambiente. Di conseguenza anche la risposta pressoria a un determinato trattamento farmacologico sarà in parte sotto il controllo genetico.

L'approccio farmacogenomico permette di sviluppare una terapia rivolta al singolo individuo, appunto perché utilizza dei marker genetici come predittori della risposta antipertensiva. Per esempio, è noto che la risposta antipertensiva a un diuretico può essere molto variabile; in alcuni pazienti si osserva una riduzione della pressione arteriosa di diversi millimetri di mercurio, mentre in altri non varia o addirittura aumenta. In uno studio eseguito su un gruppo di 193 ipertesi la risposta a un diuretico tiazidico è stata molto variabile; alcuni pazienti hanno avuto una riduzione di pressione arteriosa molto importante (−58 mmHg), altri non hanno avuto variazioni significative,

Tabella 2.4 Indicazioni all'uso dei farmaci antipertensivi

Classe di farmaci	Indicazione primarie	Controindicazione assoluta	Controindicazione relativa
Diuretici tiazidici (DT)	IPA di primo riscontro in assenza di CCV Ipertensione sistolica isolata Scompenso cardiaco IPA razza nera	Gotta	Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Gravidanza
ACE-inibitori (ACEi)	Ipertrofia ventricolare sinistra Disfunzione ventricolare sinistra Pregresso infarto del miocardio Fibrillazione atriale Proteinuria/microalbuminuria Nefropatia diabetica Nefropatia non diabetica Sindrome metabolica	Gravidanza Iperkaliemia Edema angioneurotico Stenosi bilaterale delle arterie renali	
Bloccanti recettoriali AII (ARB)	Tutte le precedenti quando presente tosse da ACEi	Gravidanza Iperkaliemia Stenosi bilaterale delle arterie renali	
β -bloccanti (BB)	Angina pectoris Pregresso infarto del miocardio Tachiaritmie Glaucoma	Asma Blocco atrioventricolare (grado 2 o 3)	Vasculopatia periferica Sindrome metabolica Atleti e pazienti fisicamente allenati Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Calcio-antagonisti (diidropiridinici, CA)	Ipertensione sistolica isolata Angina pectoris Malattia aterosclerotica carotidea Gravidanza IPA razza nera		Tachiaritmie Scompenso cardiaco
Calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem, CA)	Angina pectoris Malattia aterosclerotica carotidea Tachicardia sopraventricolare	Blocco atrioventricolare (grado 2 o 3) Scompenso cardiaco	
Diuretici risparmiatori di K (DK)	Iperaldosteronismo Scompenso cardiaco Esiti di infarto del miocardio	Insufficienza renale Iperkaliemia	
Diuretici dell'ansa (DA)	Scompenso cardiaco Insufficienza renale		
α -bloccanti (AB)	Ipertrofia prostatica	Ipotensione ortostatica	Dislipidemia
Farmaci ad azione sull'SNC (α -metildopa, clonidina)	IPA severa resistente alla terapia Gravidanza		Sindrome depressiva Secchezza delle fauci
Vasodilatatori diretti (minoxidil)	IPA severa in corso di insufficienza renale terminale	Scompenso cardiaco	

ma la media è stata di soli $-8,5$ mm Hg (Fig. 2.4). Lo studio dei polimorfismi di tre geni (*ADD1*, *WNK1* e *NEDD4L*), coinvolti nel rimaneggiamento del sodio a livello renale, permette di predire il gruppo di pazienti che risponde-

ranno di più al diuretico ($-23,2$ mmHg) rispetto a quelli che avranno un vantaggio minore ($-3,4$ mmHg). Si può così individuare un sottogruppo di soggetti *responder* a un determinato farmaco.

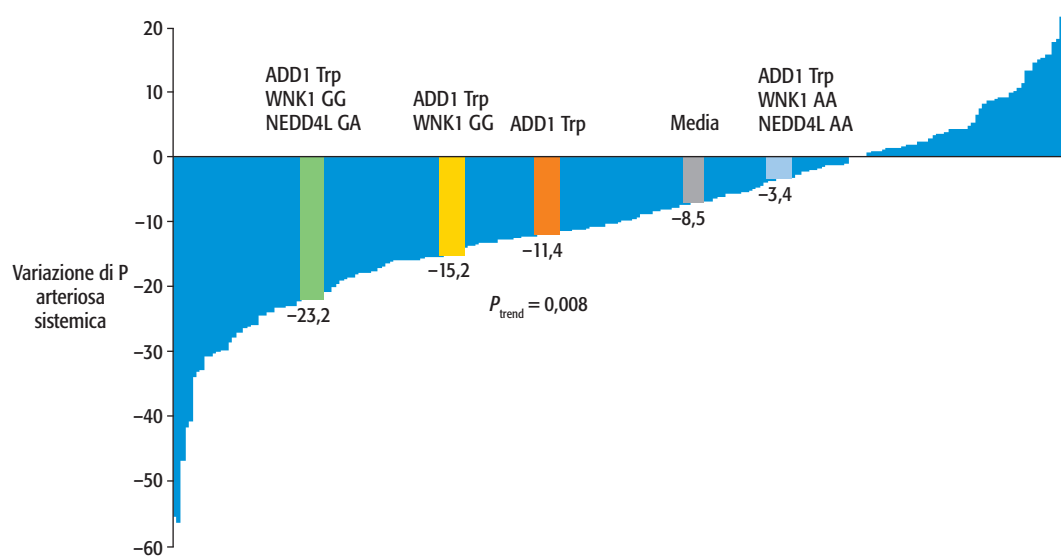


Figura 2.4
Risposta pressoria
alla terapia
in accordo
con diverse
combinazioni
genotipiche.

Ipertensioni secondarie

L'ipertensione secondaria comprende una varietà di diverse condizioni peraltro poco frequenti, se paragonate alla prevalenza dell'ipertensione primitiva o essenziale. In popolazioni non selezionate di pazienti ipertesi probabilmente non più dell'1-5% dei casi è imputabile a una forma secondaria di ipertensione arteriosa.

IPERTENSIONE A ORIGINE RENALE

Un'ampia gamma di alterazioni renali può essere causa di ipertensione arteriosa. L'ipertensione arteriosa a genesi renale (Tab. 2.5) può essere secondaria a una patologia parenchimale come a una patologia vascolare. Il meccanismo patogenetico individua un ruolo chiave nell'attivazione del sistema renina-angiotensina e nella conseguente ritenzione idrosalina.

L'ipertensione arteriosa che riconosce un'origine renale può essere suddivisa in due grandi capitoli:

- ipertensione dovuta a una malattia a carico di un solo rene;
- ipertensione associata ad alterazioni renali bilaterali.

Nel caso di una malattia unilaterale, la patogenesi dell'ipertensione arteriosa ha come comune denominatore di tutte le sue forme un'ipersecrezione di renina da parte del rene malato, con conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina. In presenza invece di alterazioni renali bilaterali, la perdita della massa nefronica e il successivo danneggiamento globale della funzionalità renale rappresentano il principale meccanismo patogenetico dell'ipertensione arteriosa e l'ipersecrezione di renina costituisce un importante fattore addizionale di elevazione dei livelli di pressione arteriosa.

È quindi evidente come il sistema renina-angiotensina sia sempre coinvolto nella genesi dell'ipertensione arteriosa a origine renale. Numerosi studi sull'implicazione di tale sistema nella patogenesi dell'ipertensione

sono stati condotti attraverso i modelli di Goldblatt di ipertensione sperimentale, brevemente descritti di seguito.

Modelli di Goldblatt di ipertensione sperimentale

Modello 1: due reni, una pinzatura Si tratta di un modello che prevede la pinzatura e quindi la costrizione di una sola arteria renale, lasciando intatti l'arteria e il rene controlaterali. L'ipertensione è dovuta inizialmente a un aumento di secrezione da parte del rene la cui arteria è stata pinzata e all'immediato effetto ipertensivo diretto da parte dell'elevata concentrazione plasmatica di angiotensina II. L'esposizione continua a livelli plasmatici

Tabella 2.5 Ipertensione di origine renale

Malattie renali unilaterali

- Stenosi o occlusione dell'arteria renale
- Tumore secernente renina
- Altri tumori del rene
- Cisti del rene
- Fistola renale arterovenosa o malformazione vascolare intrarenale
- Pielonefrite cronica, tubercolosi
- Nefropatia da reflusso
- Idronefrosi
- Tubercolosi

Malattie renali bilaterali

- Stenosi bilaterale delle arterie renali
- Glomerulonefriti primitive e/o secondarie
- Nefriti interstiziali
- Danno ipertensivo dei piccoli vasi
- Malattia policistica

elevati di angiotensina II, anche se l'incremento è soltanto modesto, determina uno spostamento verso l'alto della curva dose-risposta dell'angiotensina II, cosicché in questa seconda fase la pressione arteriosa è sproporzionalmente elevata in confronto alla concentrazione di angiotensina II circolante, specie se paragonata alla fase precedente. Tanto nella prima quanto nella seconda fase l'ipertensione arteriosa può essere corretta dalla rimozione della pinza responsabile della costrizione dell'arteria renale e/o dall'escissione del rene distalmente alla stenosi. Questa forma di ipertensione può comparire in assenza di alterazioni del bilancio sodico.

In questo modello sperimentale esiste una terza fase in cui la rimozione della pinzatura o del rene al di sotto della stenosi arteriosa non corregge l'ipertensione (Fig. 2.5). Tuttavia, la rimozione del rene controlaterale, inizialmente non coinvolto, può abbassare i valori pressori che si ritiene dipendano da lesioni arteriose indotte dall'ipertensione stessa proprio in quel rene. Il corrispettivo clinico di questo modello sperimentale è rappresentato nella maggior parte dei casi dall'ipertensione nefrovascolare e dall'ipertensione arteriosa indotta dalle diverse malattie renali monolaterali.

Modelli 2 e 3: un rene, una pinzatura e due reni, una pinzatura L'ipertensione nel modello di Goldblatt "un rene, una pinzatura" è dovuta all'applicazione di un clip e quindi alla costrizione dell'arteria renale di un lato. Successivamente alla rimozione del rene controlaterale il meccanismo patogenetico "due reni, due pinzature" risulta molto simile.

In questo caso l'applicazione del clip è seguita da un aumento immediato, ma transitorio, delle concentrazioni plasmatiche di renina e angiotensina II. In questa fase breve lo stato ipertensivo è attribuibile all'azione diretta degli elevati livelli plasmatici di angiotensina II. Successivamente le concentrazioni plasmatiche di renina ed angiotensina II ritornano nella norma e, usualmente, riman-

gono tali, mentre la pressione arteriosa può continuare a salire. L'ipertensione arteriosa durante la fase in cui risulta stabilizzata si accompagna a una modesta, ma costante, espansione del sodio corporeo. La rimozione della pinzatura e quindi della costrizione arteriosa determina prontamente il ritorno di valori normali di pressione arteriosa e di sodio, mentre la renina plasmatica rimane inalterata. La severa costrizione dell'arteria renale in questi modelli può condurre progressivamente a una fase terminale con ipertensione arteriosa grave e deterioramento della funzionalità renale con aumento secondario dei livelli plasmatici di renina e angiotensina II. Questi due modelli sperimentali possiedono il loro ovvio corrispettivo clinico nei pazienti con malattie vascolari renali.

Iipertensione nefrovascolare

L'ipertensione nefrovascolare è tra le più frequenti cause di ipertensione arteriosa secondaria. Riconosce la sua causa nel restringimento di una o entrambe le arterie renali, con conseguente ipoperfusione renale.

Studi retrospettivi condotti su popolazioni di ipertesi hanno stimato percentuali di incidenza variabili tra il 2 e il 30% di questa patologia. Un'accurata valutazione della frequenza di una stenosi dell'arteria renale è comunque abbastanza difficile, dato che spesso i pazienti, una volta selezionati, vengono indirizzati a centri specializzati, fatto che può alterare la stima della reale prevalenza di malattia.

Una stenosi dell'arteria renale può essere il risultato finale di differenti alterazioni patologiche, quali:

- aterosclerosi;
- displasia fibromuscolare;
- compressione estrinseca e altre cause.

Aterosclerosi

Rappresenta la causa più frequente di stenosi delle arterie renali, responsabile di circa due terzi dei casi. La presenza di un ateroma o della combinazione di un ateroma

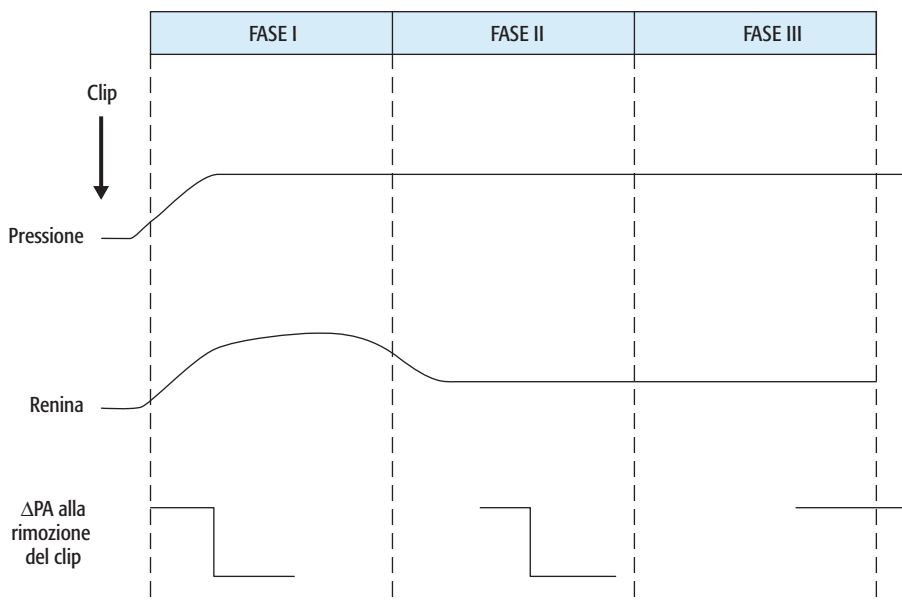


Figura 2.5
Risposta pressoria
e reninica
secondo
il modello
sperimentale di
Goldblatt.

con la formazione di un trombo si localizza solitamente all'origine dell'arteria renale principale, al suo terzo prossimale oppure alla biforcazione del vaso. Frequentemente si osserva una dilatazione dell'arteria nella porzione immediatamente distale alla stenosi (dilatazione post-stenotica). L'aterosclerosi delle arterie renali è più frequente nei soggetti di sesso maschile, di età avanzata, fumatori e dislipidemici che presentano lesioni ateromatose in altri distretti.

Displasia fibromuscolare

Circa un terzo dei casi di stenosi dell'arteria renale è causato dalla presenza di displasia fibromuscolare, alterazione peraltro molto più frequente nei soggetti di sesso femminile. La lesione generalmente ha sede al terzo medio o al terzo distale dell'arteria renale, più comunemente a destra. La classica immagine angiografica della displasia fibromuscolare è una lesione "a grani di rosario" che interessa l'arteria per una discreta porzione del suo decorso.

Altre cause

Sono state descritte diverse altre condizioni che possono essere responsabili di stenosi dell'arteria renale, quali la compressione esterna esercitata da neoplasie, gli ematomi, i traumi accidentali, la nefroptosi, la dissecazione arteriosa e varie forme di arterite da connettiviti sistemiche, da uso di contraccettivi orali o da malattia di Takayasu.

Fisiopatologia

La fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa da stenosi dell'arteria renale è piuttosto complessa. La semplice presenza di una stenosi a livello di un'arteria renale non necessariamente determina un rialzo pressorio, sino a che il restringimento del lume arterioso non raggiunge un certo calibro, segno pertanto che la stenosi è emodinamicamente significativa (50-70%).

Quando la stenosi determina un restringimento critico del vaso arterioso riducendo pertanto la perfusione renale, molteplici meccanismi vengono attivati nel tentativo di ripristinare un flusso sanguigno adeguato. Ruolo fondamentale in questo processo è rappresentato da un'aumentata secrezione reninica da parte dell'apparato iuxtaglomerulare renale con conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina, come è stato precedentemente descritto.

I meccanismi alla base dell'ipertensione nefrovascolare, comunque, differiscono a seconda della presenza di stenosi unilaterale o bilaterale.

La situazione clinica più frequente è quella di una stenosi arteriosa unilaterale in presenza di un rene controlaterale integro, situazione che riconosce il suo corrispettivo sperimentale nel modello di Goldblatt "due reni, una pinzatura". La seconda e più rara variante è caratterizzata dalla presenza di una stenosi bilaterale o dalla stenosi in presenza di un unico rene funzionante, situazioni riprodotte sperimentalmente nei modelli "due reni, due pinzature" e "un rene, una pinzatura".

In caso di stenosi unilaterale in presenza di rene controlaterale integro, la patogenesi dell'ipertensione può essere suddivisa come nel corrispettivo sperimentale in tre fasi, ognuna delle quali si sovrappone alla successiva. La fase

iniziale è solitamente piuttosto difficile da osservare clinicamente e dura al massimo qualche giorno. In questo periodo i valori plasmatici di renina e angiotensina II e la pressione arteriosa aumentano. Qui, come nel modello di Goldblatt, la pressione arteriosa aumenta per l'effetto diretto degli elevati livelli di angiotensina II circolante. La correzione della stenosi conduce a una rapida correzione dei valori pressori.

La seconda fase, che subentra dopo pochi giorni o qualche settimana, è caratterizzata dalla presenza di valori pressori comunque elevati, ma da un aumento delle concentrazioni plasmatiche di renina e angiotensina II proporzionalmente inferiori a quanto osservabile nella fase precedente. Lieve è l'alterazione degli elettroliti plasmatici, mentre il contenuto corporeo di sodio è normale.

Malgrado ciò, la correzione della stenosi o l'asportazione del rene malato può ancora alleviare l'ipertensione arteriosa.

La seconda fase dell'ipertensione nefrovascolare è seguita mesi o anni più tardi dalla terza fase, caratterizzata dalla presenza nel rene controlaterale di alterazioni indotte dall'ipertensione stessa e responsabili del perpetuarsi dell'ipertensione stessa. Durante quest'ultima fase la correzione della stenosi o l'asportazione del rene malato non è più in grado di correggere l'ipertensione arteriosa.

In caso di stenosi dell'arteria renale in monorene o di stenosi bilaterale delle arterie renali (Fig. 2.6), la condizione clinica è caratterizzata, come nella forma sperimentale, da valori plasmatici pressoché normali di angiotensina II. Vi è tuttavia un'espansione generalmente stabile del contenuto corporeo di sodio, che sostiene pertanto lo stato ipertensivo.

Manifestazioni cliniche

L'ipertensione nefrovascolare non presenta generalmente sintomi specifici e risulta pertanto difficilmente distinguibile dalle altre forme di ipertensione arteriosa. Soltanto in pochi pazienti con severa stenosi dell'arteria renale è stata descritta una sindrome caratterizzata da grave ipertensione, poliuria, perdita di peso e rapida deplezione potassica.

Generalmente i livelli plasmatici di renina, angiotensina II e aldosterone sono elevati in presenza di ipokaliemia. Un'alterazione degli indici di funzione renale può essere più o meno presente in base all'entità del danno renale secondario alla stenosi.

L'occlusione totale di un'arteria renale o di uno dei suoi rami principali non è un'evenienza frequente e può causare un infarto renale con conseguenti dolore lombare ed ematuria. L'occlusione può instaurarsi su una stenosi precedentemente non diagnosticata.

Altra rara manifestazione della presenza di una stenosi di un'arteria renale è l'improvvisa comparsa di sindrome nefrosica.

In caso di ipertensione nefrovascolare, così come i sintomi, anche i segni specifici possono mancare. Talvolta può risultare apprezzabile un soffio addominale o in regione lombare causato dal flusso sanguigno turbolento attraverso l'arteria renale stenotica (Tab. 2.6).

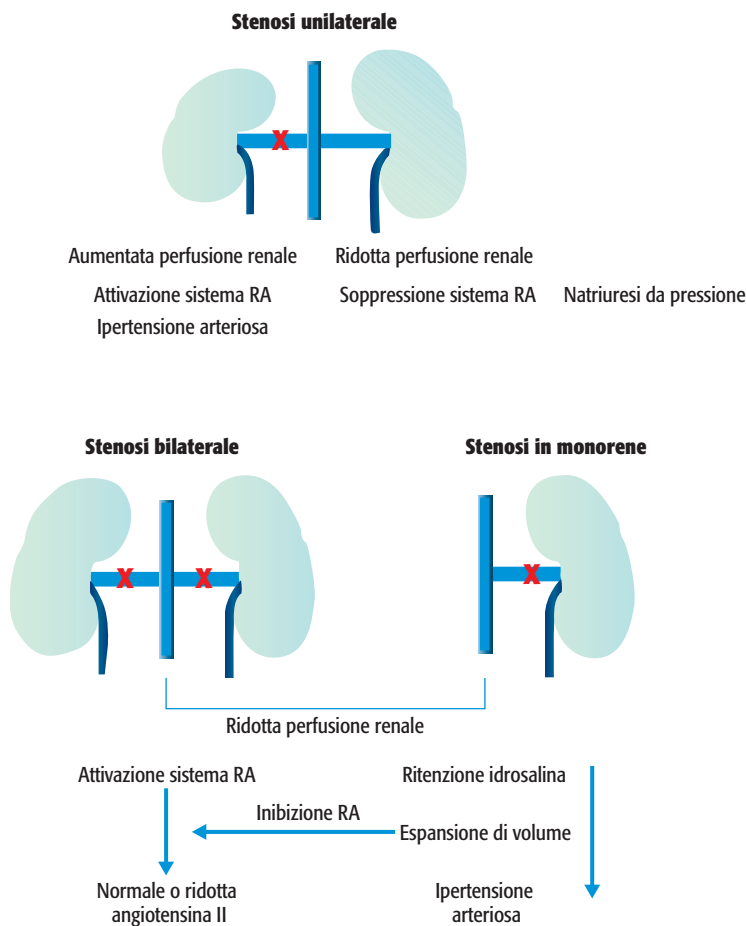


Figura 2.6
Stenosi unilaterale
o bilaterale
dell'arteria
renale (o stenosi
unilaterale in
monorene) e
attivazione del
sistema renina-
angiotensina.

Si ricorda comunque che un'ipertensione resistente ai farmaci in un paziente con un'eventuale anamnesi familiare negativa per ipertensione arteriosa deve sempre suggerire la possibilità di malattia nefrovascolare.

Diagnosi

Vi sono diverse possibilità per lo screening dell'ipertensione nefrovascolare. La scelta dei differenti iter diagnostici

(Fig. 2.7) dipende molto dalle opportunità e dall'esperienza dei singoli centri.

Un possibile percorso diagnostico potrebbe essere il seguente:

- anamnesi clinica suggestiva;
- valutazione laboratoristica di indici di funzione renale, kaliemia, renina e aldosterone;
- valutazione all'imaging (eco-color Doppler, TC, RM, scintigrafia);
- arteriografia selettiva dei vasi renali con eventuale prelievo della renina.

Esistono comunque percorsi alternativi. Tra gli esami di imaging si citano i seguenti.

Ecografia renale con eco-color Doppler vascolare L'ecografia renale può dimostrare la riduzione di un rene rispetto al controlaterale, segno suggestivo di stenosi dell'arteria renale, e lo studio color Doppler può individuarne la presenza e il grado con un discreto margine di precisione.

Angio-TC e angio-RM dell'addome Come l'ecografia, questi esami evidenziano con precisione la morfovolumetria renale e l'eventuale presenza di stenosi arteriose in assenza della causa di errore legata alla dipendenza dall'operatore tipica della procedura ecografica. Tali metodiche permettono inoltre l'acquisizione di

Tabella 2.6 Caratteristiche cliniche dell'ipertensione nefrovascolare

Caratteristiche cliniche	Ipertensione essenziale (%)	Ipertensione nefrovascolare (%)
Durata < 1 anno	12	24
Età di esordio > 50 anni	9	15
Storia familiare di IPA	71	46
Soffio addominale	9	46
Azoto ureico > 20 mg/dL	8	16
Potassio < 3,4 mmol/L	8	16
Proteinuria	32	46

IPA = ipertensione arteriosa.

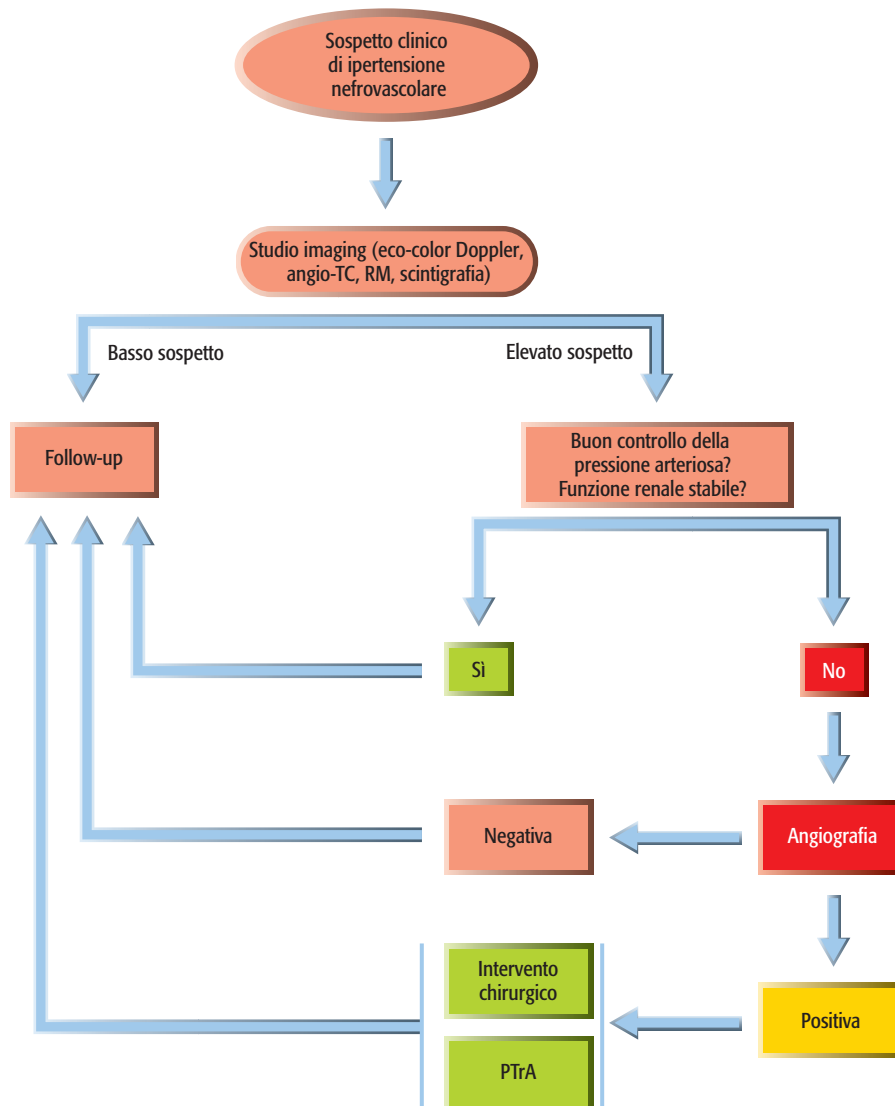


Figura 2.7
Iter diagnostico-terapeutico in caso di ipertensione nefrovascolare.

informazioni funzionali, grazie alla somministrazione di mezzo di contrasto, e non solo puramente morfologiche.

Scintigrafia renale sequenziale In passato, prima dell'avvento delle nuove tecniche, questa era la metodica più usata, nonostante la discreta percentuale di falsi sia positivi sia negativi. In corso di tale esame veniva eseguito il test di provocazione con captopril, che però spesso causava depressione ulteriore della funzionalità del rene ischemico. Attualmente questa metodica è in progressivo disuso.

Arteriografia Questo esame rappresenta la metodica di riferimento nella diagnostica della stenosi dell'arteria renale, consentendo una precisa visualizzazione dell'anatomia vascolare renale. È comunemente effettuato dopo altra indagine diagnostica a carattere non invasivo con la quale è stata già individuata una lesione stenotante con un buon margine di precisione. Nella maggior parte dei casi in corso di arteriografia diagnostica viene attuata una manovra terapeutica di dilatazione transluminale della lesione riscontrata.

Terapia

La maggior parte dei pazienti affetti da ipertensione nefrovascolare è trattata inizialmente con una terapia farmacologica convenzionale. Prima dell'avvento dei calcio-antagonisti e degli ACE-inibitori e dei sartani era comunque molto difficile ottenere il raggiungimento di valori pressori accettabili.

Quando possibile e scevro da rischi maggiori, è sempre corretto ripristinare un adeguato flusso ematico renale al fine di ridurre la pressione arteriosa e preservare la funzione renale. Poiché il rene ischemico è protetto dagli effetti dell'ipertensione sistemica, nella maggior parte dei casi, quando la diagnosi è precoce e non si è ancora sviluppato un danno, l'organo conserva un'ottima funzionalità.

L'intervento di rivascolarizzazione, quindi, rappresenta il trattamento di scelta in caso di malattia

nefrovascolare e può essere attuato secondo due procedure:

- intervento chirurgico;
- angioplastica transluminale.

La correzione chirurgica della stenosi, in passato, prima dell'avvento dell'angioplastica transluminale, si era quasi sempre resa necessaria in caso di stenosi bilaterale o di stenosi dell'arteria renale in monorene.

Le tecniche chirurgiche includono l'endoarterectomia, il confezionamento di anastomosi tra l'arteria splenica, iliaca, epatica o mesenterica superiore e quella renale, il by-pass aorto-renale con protesi di Dacron o venosa (safena, ovarica, testicolare) o arteriosa (splenica, ipogastrica). L'introduzione di nuove tecniche per la correzione delle lesioni vascolari intrarenali ha amplificato i successi delle procedure di chirurgia vascolare.

Nella maggior parte dei casi un intervento di questo tipo richiede un'ospedalizzazione lunga. Le complicanze più frequenti sono secondarie a eventi coronarici e cerebrovascolari.

Nell'ultimo decennio, in molti centri specializzati, l'angioplastica transluminale è diventata il trattamento di scelta in caso di malattia nefrovascolare.

Viene effettuata in anestesia locale mediante un cateterismo arterioso. Non tutte le lesioni arteriose renali, tuttavia, sono trattabili con angioplastica. Le più suscettibili al trattamento sono le lesioni prossimali, concentriche, non calcifiche e ben delimitate. In generale la displasia fibromuscolare risponde meglio delle lesioni ateromatose. L'utilizzo di stent intra-arteriosi ha esteso l'applicabilità dell'angioplastica. In seguito all'intervento vengono somministrati anticoagulanti, ma risultati migliori a lungo termine si osservano con la terapia antiaggregante. Le possibili complicanze legate alla manovra includono la comparsa di dolore, di infarto renale segmentale o totale, l'insufficienza renale, la dissecazione dell'intima con peggioramento della stenosi, l'emorragia retroperitoneale, la rottura del palloncino e la microembolizzazione periferica. Durante un intervento di angioplastica è necessario comunque avere sempre a disposizione le strutture per potere intervenire chirurgicamente.

Outcome della rivascolarizzazione renale Dopo gli interventi di rivascolarizzazione si osserva un fabbisogno minore di terapia antipertensiva nella maggior parte dei pazienti trattati, anche se difficilmente essa viene eliminata totalmente (Tab. 2.7 e Fig. 2.8). Alcuni pazienti presentano un significativo miglioramento del valore di creatinemia, mentre in altri (18-20%) si osserva un ulteriore deterioramento della funzione renale. Questa osservazione sottolinea l'importanza di un attento screening di eventuali fattori di comorbidità prima della procedura, quali marcata ateromasi aortica (alto rischio di microembolismo), grado di insufficienza renale preesistente, cardiopatia ischemica, con una conseguente attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

IPERTENSIONI ENDOCRINE

L'incidenza e la prevalenza reali dell'ipertensione arteriosa a origine endocrina tuttora non sono precisate e spesso queste forme rimangono misconosciute. In passato le forme endocrine di ipertensione erano stimate approssimativamente in meno dell'1% di tutti i nuovi casi di ipertensione arteriosa. Questo era probabilmente dovuto alla relativa difficoltà del percorso diagnostico di tali forme. Dati più recenti evidenziano invece incidenze maggiori di ipertensione arteriosa a origine endocrina, con una stima pari al 2-12% già solo per l'iperaldosteronismo primitivo.

Alcune forme di ipertensione arteriosa a origine endocrina possono decorrere anche in assenza di segni e sintomi patognomici o di particolari anomalie agli esami di laboratorio.

Pertanto è importante delineare un percorso diagnostico preciso, al fine di effettuare una corretta diagnosi (Fig. 2.9).

L'esatto iter diagnostico inizia da un'anamnesi approfondita atta a escludere una familiarità per patologie talora a carattere ereditario, quali neurofibromatosi, MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) e iperaldosteronismo primitivo. La presenza di ipertensione arteriosa di grado severo o a carattere accessionale, refrattaria alla terapia farmacologica con almeno due classi di farmaci, deve sempre suggerire il sospetto di un'origine secondaria della medesima,

Tabella 2.7 Confronto tra i risultati dell'intervento chirurgico e dell'angioplastica renale quali possibili terapie della malattia nefrovascolare

Intervento chirurgico: 26 studi (n. pazienti)		PA normalizzata	PA migliorata	PA invariata
3347		1686 (50%)	1026 (31%)	635 (19%)
Angioplastica renale: 10 studi (n. pazienti)		PA normalizzata	PA migliorata	PA invariata
691		163 (24%)	286 (43%)	221 (33%)
PA = pressione arteriosa				

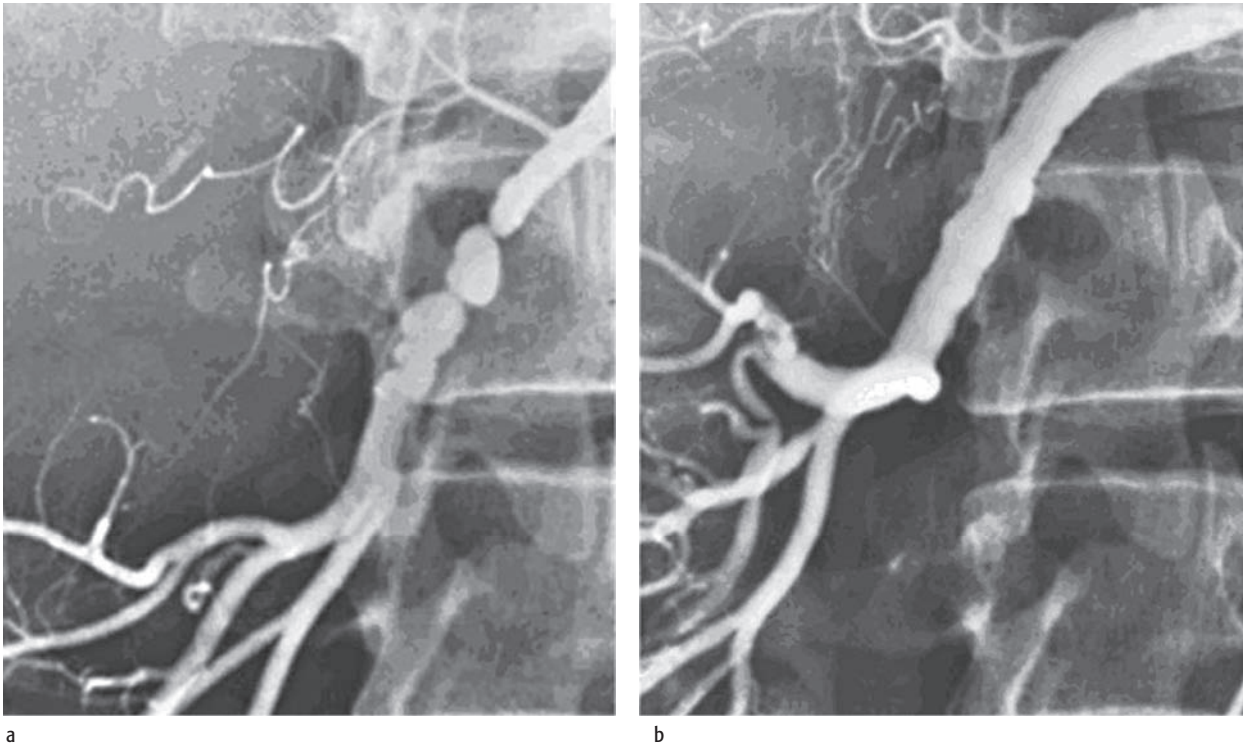


Figura 2.8
Reperto angiografico di stenosi dell'arteria renale con dilatazione post-stenotica (a) e successiva ricanalizzazione (b).

come pure una persistente e marcata ipokaliemia (kaliemia < 3,5 mmol/L con kaliuria > 30 mmol/L). La diagnosi differenziale comprenderà l'ipertensione nefrovascolare o una forma a genesi endocrina.

A livello clinico i sintomi e i segni suggestivi possono consistere in alterazioni della tolleranza al caldo e al freddo, sintomi di iperattività adrenergica (sudorazioni, palpitazioni, tremore, *flushing*), variazioni repentine del

peso corporeo o modificazioni dell'alvo. Anche i sintomi secondari all'ipokaliemia (debolezza, aritmie, poliuria) sono elementi clinici importanti nella diagnosi differenziale delle diverse forme di ipertensione arteriosa e devono sempre essere valutati attentamente.

La corretta diagnosi di una forma di ipertensione arteriosa a origine endocrina può offrire la possibilità di un approccio terapeutico mirato a rimuovere o comunque

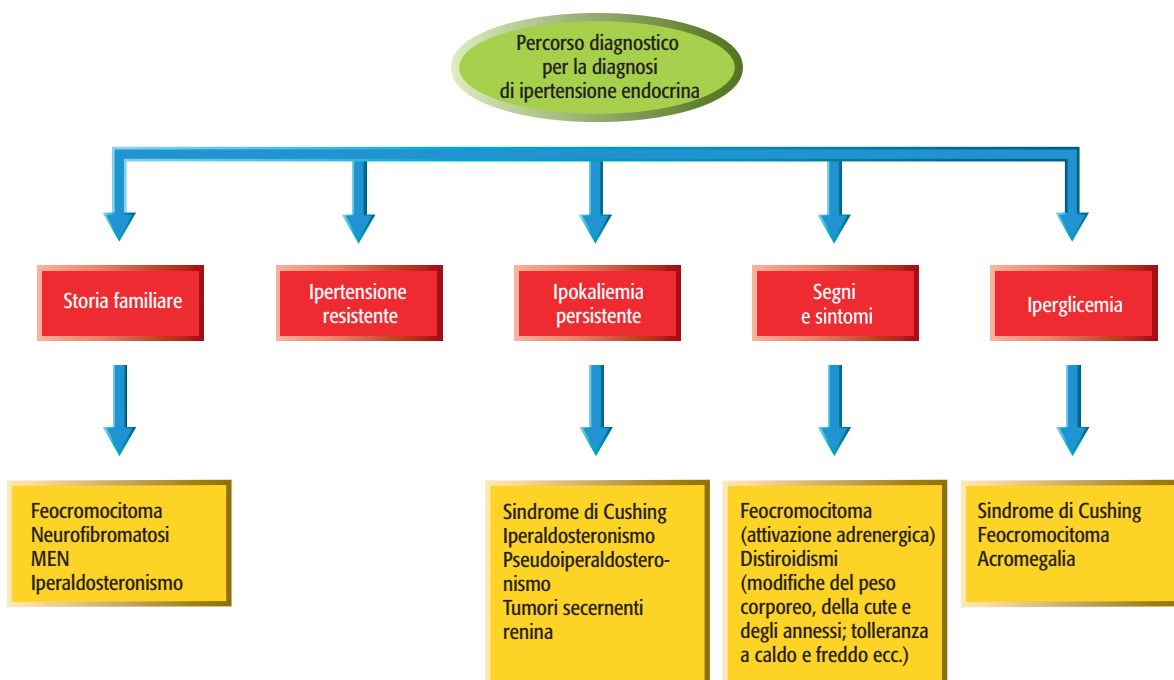


Figura 2.9
Percorso diagnostico per la diagnosi di ipertensione endocrina.

correggere la causa sottostante. In alcuni casi una mancata diagnosi può condurre a complicanze estremamente gravi, come nel caso del feocromocitoma. In seguito verranno descritte le forme più frequenti.

Feocromocitoma

Il feocromocitoma rappresenta una causa rara di ipertensione, tuttavia il suo riconoscimento è estremamente importante in quanto la malattia è suscettibile di terapia chirurgica risolutiva.

Si tratta di un tumore che interessa cellule di derivazione neuroectodermica, provenienti cioè dalla cresta neurale; alcune di queste, durante lo sviluppo embrionale, vanno incontro a migrazione in diversi distretti corporei, dove costituiscono aree di tessuto cromaffine (cosiddetto per la sua affinità per i sali di cromo). Queste cellule si ritrovano soprattutto nella midollare del surrene, ma anche a livello dei paragangli, strutture localizzate vicino ai gangli del sistema autonomo vegetativo; si tratta in genere di aree molto piccole, che tuttavia in alcune sedi, per esempio in corrispondenza dell'arteria mesenterica superiore o di alcuni rami simpatici, possono dare luogo, nel corso dello sviluppo embrionario o dei primi anni di vita, ad accumuli di dimensioni maggiori, come per esempio il cosiddetto organo di Zuckerkandl, destinato normalmente all'atrofia. Tessuto di questo tipo si trova anche in determinate zone sensibili dell'apparato arterioso, come il glomo carotideo, anche se vi possono essere isole cromaffini, spesso di dimensioni molto ridotte, nelle sedi più diverse.

La crescita tumorale può verificarsi a partire da uno qualsiasi di questi nuclei; nel 90% dei casi il tumore è localizzato nella midollare del surrene, nel 10% a livello di paragangli, cuore, vescica, prostata, ovaie. In questi ultimi casi il tumore è detto anche paraganglioma.

La peculiarità di questi tumori è che mantengono la capacità di secernere catecolamine (adrenalina e noradrenalina) a partire dal substrato tirosina, e quindi di indurre una stimolazione dei recettori α - e β -adrenergici. Fanno eccezione i paragangliomi derivati dai gangli parasimpatici di testa e collo, che non sono cromaffini e spesso non sono funzionali, ponendo solo dei problemi di massa in espansione. Questi tumori, spesso localizzati nel corpo carotideo e nel glomo, sono anche detti chemodectomi.

La prevalenza di secrezione dell'una o dell'altra sostanza varia da tumore a tumore; in generale i tumori surrenali producono con maggiore frequenza adrenalina, dal momento che le cellule della midollare del surrene sono più facilmente fornite dell'enzima metilante necessario a convertire la noradrenalina in adrenalina. In questo caso è comunque usuale la secrezione associata di adrenalina e noradrenalina, mentre il prevalere o la secrezione della sola adrenalina è eccezionale. I tumori extrasurrenali, per contro, producono più facilmente noradrenalina. La secrezione dell'una o dell'altra amina, come si vedrà in seguito, condiziona i sintomi e alcune delle caratteristiche dell'andamento della pressione arteriosa.

Il riscontro di feocromocitomi al tavolo anatomico è stimato intorno a 1 caso su 1000, superiore alla frequenza clinica della malattia, che è intorno allo 0,1% della popolazione degli ipertesi. Mentre nella maggior parte dei casi

si tratta di un'unica neoformazione benigna surrenalica, nel 10% dei casi ci si trova di fronte a una forma maligna, nel 10% a una forma extrasurrenalica e in un altro 10% a neoformazioni bilaterali o multiple.

Eziopatogenesi

Trattandosi di forme tumorali, l'eziologia è ignota. In una minoranza di pazienti, tuttavia, sono in atto influenze ereditarie; infatti, una quota di feocromocitomi si presenta come parte di disordini ereditari complessi, trasmessi come carattere autosomico dominante a elevata penetranza. Nel 66% di questi ultimi si tratta di un feocromocitoma isolato, piuttosto comunemente multiplo o maligno. Altrimenti, il feocromocitoma può presentarsi nel contesto di una MEN caratterizzata dalla presenza contemporanea di diversi tumori endocrini. Il feocromocitoma si presenta inoltre nel 10% dei casi di neurofibromatosi, una condizione sempre ereditaria caratterizzata dalla presenza di numerosi fibromi e neurinomi, evidenti soprattutto a livello cutaneo.

Tra le forme di feocromocitoma trasmesse ereditariamente si ricorda da ultimo l'associazione con la malattia di von Hippel-Lindau (malformazioni vascolari della retina e del cervelletto).

Recentemente sono stati compiuti importanti progressi nell'individuazione dei geni che condizionano una predisposizione al feocromocitoma e ai paragangliomi. Sono stati individuati, infatti, quattro geni che predispongono a questi tumori. Il primo, denominato *RET*, è un proto-oncogene che, se soggetto a una mutazione che lo attiva, causa un'attivazione costitutiva del recettore della tirosin-chinasi. Conseguentemente, le cellule parafollicolari della tiroide che producono calcitonina e quelle cromaffini della midollare del surrene vanno incontro a iperplasia, con un'elevata frequenza di successiva trasformazione neoplastica. Le mutazioni del gene *RET* sono associate con una particolare variante di MEN, detta MEN 2 (e distinta in una MEN 2a, che combina il carcinoma midollare della tiroide e l'iperparatiroidismo, e in una MEN 2b, nella quale si hanno anche un abito costituzionale particolare, detto marfanoide, e multipli neuromi sulle mucose). In questo caso la probabilità di sviluppare un feocromocitoma è di circa il 50%. Il secondo gene, denominato *VHL*, è un gene oncosoppressore che, se inattivato per una mutazione, tende a provocare la malattia di von Hippel-Lindau che, come già si è accennato, è caratterizzata da emangiomi retinici e dell'SNC (ma anche dalla propensione a sviluppare cisti pancreatiche e renali, e carcinomi renali). In questo caso il rischio di sviluppare un feocromocitoma è del 10-20%.

Infine, più recentemente, sono stati individuati altri due geni, denominati *SDHD* e *SDHB*, che, se mutati, predispongono allo sviluppo di tumori del corpo carotideo. La neurofibromatosi non dipende da mutazioni di uno di questi quattro geni e la frequenza della sua associazione con il feocromocitoma è bassa (circa 1%).

L'idea generale è che il feocromocitoma, quando è sporadico e senza una storia familiare, dipenda da una mutazione somatica di uno dei geni predisponenti e negli altri casi da una mutazione nella linea germinale. Nel passato si sosteneva che le alterazioni nella linea germinale, condizionanti l'insorgenza di feocromocitoma nel

contesto di disordini ereditari complessi, fossero presenti nel 10% dei casi di questa malattia. Un'indagine recente eseguita in una vasta coorte di casi di feocromocitoma apparentemente sporadico (Neumann et al., 2002) ha invece dimostrato che circa il 25% dei casi studiati aveva nella linea germinale una mutazione a carico di uno dei quattro geni di suscettibilità. Il fatto che i casi studiati non avessero apparentemente alcun segno delle malattie complesse associate a queste mutazioni non deve sorprendere, dato che la loro manifestazione può essere parziale, tardiva o anche del tutto mancante. Tuttavia, la lezione che si ricava da questo studio è che, quando si incontra un feocromocitoma, sarà sempre opportuno un approfondimento clinico, anche con indagini particolari alla ricerca delle condizioni possibilmente associate e che queste vanno estese ai familiari. In futuro, un'analisi genetica sarà in ogni caso appropriata in questi pazienti.

Fisiopatologia

I segni clinici della malattia sono determinati dalla produzione, da parte del tumore, di catecolamine, adrenalina e/o noradrenalina.

La noradrenalina ha un'attività prevalente sui recettori α -adrenergici e la sua azione sull'apparato cardiocircolatorio si riflette fondamentalmente in una costrizione a livello delle arteriole, con conseguente riduzione del raggio medio arteriolare e aumento dei valori pressori.

L'adrenalina agisce sui recettori sia α - sia β -adrenergici. La stimolazione di questi ultimi provoca una vasodilatazione delle arteriole muscolari, con un effetto antipertensivo. Tuttavia, l'adrenalina svolge un'azione importante a livello cardiaco, in quanto l'attivazione dei recettori β -adrenergici in tale sede causa un aumento della frequenza e della forza di contrazione del cuore, con effetti notevoli sui livelli della pressione arteriosa.

La prevalenza della secrezione dell'una o dell'altra amina simpatica condiziona quindi i sintomi riferiti dal paziente. Spesso la liberazione delle catecolamine nel sangue (si veda oltre) può avere degli incrementi eccezionali e l'ipertensione può essere episodica. Quando viene secreta soprattutto adrenalina, possono aversi, contemporaneamente all'aumento pressorio, crisi di malessere caratterizzate da fenomeni vasomotori, sudorazione, cefalea, tachicardia, fini tremori e sensazione di ansia o di angoscia (questi ultimi effetti sono dovuti all'azione dell'adrenalina sull'SNC).

In alcuni casi, accanto o al posto di episodi ipertensivi, si può avere ipotensione ortostatica. Questo può verificarsi nel caso di tumori che producono grandissime quantità di adrenalina, per un'azione periferica che è contraria all'ipertensione, e una tachicardia estrema che condiziona una diminuzione della gittata cardiaca, per riduzione del tempo di riempimento diastolico.

Episodi ipotensivi possono aversi anche a seguito di cosiddette "tempeste catecolaminiche", liberazioni parossistiche di elevate quantità di questi ormoni, in conseguenza di necrosi emorragica nel contesto di un feocromocitoma. In tali casi possono essere particolarmente evidenti fenomeni cardiocircolatori dovuti a una azione lesiva diretta delle catecolamine in estremo eccesso sulle cellule miocardiche e, forse, anche a una loro azione incrementante la permeabilità delle cellule endoteliali della circolazione polmonare.

Manifestazioni cliniche

Una peculiarità dei feocromocitomi è legata al fatto che, almeno nella metà dei casi, la secrezione delle amine vasoattive non avviene con flusso costante, ma si ha un immagazzinamento delle sostanze all'interno delle cellule tumorali, con dismissione di grandi quantità in determinate circostanze. Lo stimolo al rilascio delle catecolamine, cui corrisponde evidentemente una sintomatologia con andamento tipicamente parossistico, è costituito in genere da un aumento della pressione endoaddominale; il piegamento del busto, crisi di starnuti, di riso, un pasto abbondante, sforzi di defecazione o la stessa minzione (è questo il caso dei rarissimi feocromocitomi vescicali; però lo sforzo della minzione può provocare la dismissione di catecolamine anche da sedi diverse dalla vescica) possono scatenare la crisi ipertensiva. A volte può essere sufficiente l'esecuzione di una semplice urografia o persino una palpazione profonda dell'addome.

In alcuni casi, peraltro, le crisi possono comparire senza un chiaro fattore scatenante; possono essere rare, con episodi a distanza di diversi mesi, oppure frequenti, più volte al giorno. La durata varia da pochi minuti a qualche ora, ma in genere non si tratta mai di periodi particolarmente lunghi; spesso si manifesta una tendenza a un aumento della frequenza con il passare del tempo.

L'andamento della pressione si può presentare sotto forme differenti. Nel 25% circa dei casi la pressione si mantiene usualmente a livelli normali, e su questi si inseriscono, a intervalli più o meno ravvicinati, alcune puntate ipertensive. In circa il 30% dei pazienti affetti da feocromocitoma i valori pressori si presentano persistentemente elevati e a questa ipertensione di base si aggiungono puntate ipertensive parossistiche.

Infine, in un altro 30% di pazienti, si rileva un'ipertensione stabile, senza crisi parossistiche.

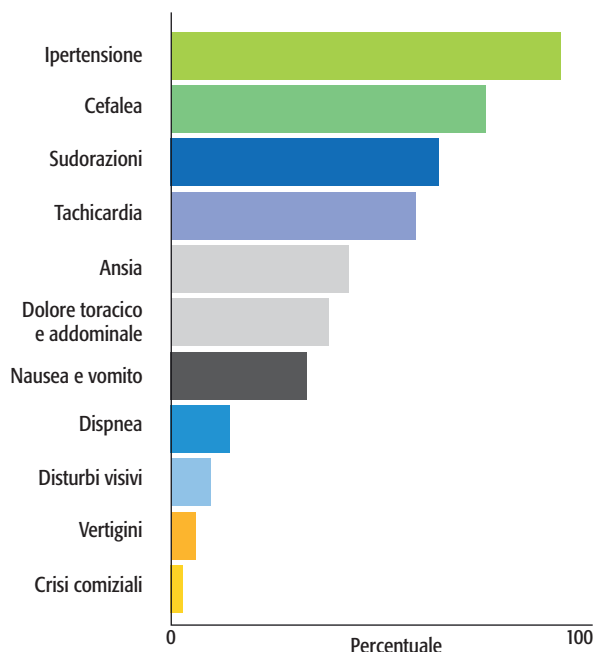
Un altro 15% ha un andamento dei valori pressori del tutto irregolare. È dunque importante rilevare che, se in un certo numero di casi i pazienti appaiono normotesi al di fuori dei periodi critici (ed è giusto quindi prendere in considerazione l'ipotesi di feocromocitoma di fronte a episodi ipertensivi parossistici), la maggior parte di essi presenta costantemente livelli pressori elevati e una parte non ha mai crisi ipertensive.

Dal punto di vista clinico, il paziente può essere del tutto asintomatico, per quanto questa evenienza sia rara e correlata soprattutto a forme secernenti solo noradrenalina a flusso continuo. In genere, tuttavia, il feocromocitoma comporta una forma di ipertensione più comunemente legata a sintomi di cui quelli cardinali sono costituiti da cefalea, sudorazione profusa, cardiopalmo; a questi si possono aggiungere, particolarmente nelle forme secernenti adrenalina, sensazione di angoscia e tremori (Fig. 2.10).

Nei pazienti più anziani si possono manifestare sintomi tipo angina pectoris. Alla visita, oltre al rilievo di valori pressori spesso notevolmente elevati, si può osservare la presenza di magrezza, sudorazione, stato di ansia estrema, con pupille dilatate, tremori. È inoltre importante ricercare in questi pazienti eventuali segni di poliendocrinopatie ed eventuali anomalie, quali neurofibromi.

Più raramente il paziente si presenta con i sintomi e i segni di una cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica (si veda il Capitolo 7) e il quadro può costituire un'emergenza

Figura 2.10
Frequenza
dei sintomi in
pazienti affetti da
feocromocitoma.



medica per episodi acuti di ipotensione accompagnati da tachicardia estrema ed edema polmonare. Le cause di questi fenomeni cardiocircolatori sono state illustrate a proposito della fisiopatologia.

Diagnosi

La presenza di una pressione arteriosa ad andamento parossistico costituisce un elemento a favore della diagnosi di feocromocitoma, ma non ne dà la certezza. A questo scopo è necessario svolgere indagini di laboratorio e strumentali. Fino ad alcuni anni orsono venivano utilizzate delle prove di scatenamento e/o di soppressione il cui principio consiste nel somministrare sostanze in grado di scatenare, ovvero di bloccare, le crisi ipertensive. Tra le prime vanno citate l'istamina, che provoca un brusco rilascio di catecolamine, la tiramina e il glucagone.

Queste prove sono attualmente cadute del tutto in disuso in quanto non scevre di pericoli per il paziente.

Un'inibizione dell'azione delle amine vasoattive può essere ottenuta mediante la somministrazione di farmaci in grado di bloccare i recettori simpatici; in pazienti affetti da feocromocitoma un farmaco di questo tipo do-

vrebbe portare a una riduzione dei valori pressori. A tale scopo viene solitamente utilizzata la fentolamina, un α -bloccante; il test viene considerato positivo se dopo la somministrazione si ottiene una riduzione dei valori della pressione sistolica di 35 mmHg e della pressione diastolica di 25 mmHg. Bisogna tuttavia considerare che questo esame può dare fino a un 25% di falsi positivi e che si presta alla valutazione dei soli pazienti che presentano un'ipertensione di base.

Il metodo più sicuro consiste nel dosaggio delle catecolamine e dei loro metaboliti nel sangue e nelle urine (Fig. 2.11).

Nelle urine si possono dosare adrenalina e noradrenalina, metanefrina e normetanefrina e l'acido vanilmandelico. La maggior parte delle catecolamine viene escreta nelle urine metabolizzate; l'adrenalina e la noradrenalina vengono rinvenute in quantità dell'ordine di microgrammi, mentre l'acido vanilmandelico è nell'ordine di milligrammi, pertanto il suo dosaggio risulta molto più semplice. Particolarmente utile risulta la valutazione dei derivati aminici dopo una crisi ipertensiva; quindi è opportuno iniziare la raccolta delle urine delle 24 ore subito dopo un episodio parossistico.

L'unico inconveniente legato a questo esame è che molte sostanze sono in grado di modificare i livelli urinari di acido vanilmandelico, e tra queste innanzitutto numerosi alimenti contenenti vanillina, come i dolci, il tè, il caffè, diversi frutti (agrumi, banane), oltre a innumerevoli farmaci.

Alcuni laboratori particolarmente attrezzati sono in grado di effettuare il dosaggio di adrenalina e noradrenalina nel plasma (Fig. 2.12).

Una volta accertato un aumento dei livelli di catecolamine, si pone il problema della localizzazione del feocromocitoma; questo è abbastanza semplice se la neoformazione si trova a livello del surrene, cosa che accade approssimativamente nel 90% dei casi. L'ecografia è un esame strumentale incruento, in grado tuttavia di evidenziare neoformazioni di discrete dimensioni; un analogo discorso si può fare per quanto riguarda la TC.

L'arteriografia consente la visualizzazione di anomalie circolatorie del surrene colpito; un cateterismo venoso, in mani esperte, permette dosaggi selettivi delle catecolamine in diverse regioni, utili soprattutto nel sospetto di feocromocitomi extrasurrenali. Queste manovre non sono del tutto esenti da rischi, in quanto possono esse stesse scatenare una crisi ipertensiva. Pertanto, di solito si pratica in loro concomitanza un blocco farmacologico dei recettori α -adrenergici.

Decorso, prognosi e terapia

La malattia è suscettibile di trattamento chirurgico radicale con una sopravvivenza media a 5 anni dall'intervento di oltre il 95% per le forme benigne. In circa il 75% di questi pazienti l'intervento comporta un ripristino dei valori pressori nell'ambito della normalità. Alternativamente la malattia conduce a tutte le conseguenze proprie dell'ipertensione arteriosa sugli organi bersaglio; in più esiste il rischio di puntate ipertensive estremamente pericolose e talvolta fatali.

Nel 95% dei casi si tratta di un'eteroformazione benigna; tuttavia la diagnosi di malignità non può venire stabilita se non a posteriori, in rapporto alla tendenza o meno a dare metastasi. Le forme maligne sono più comuni nelle

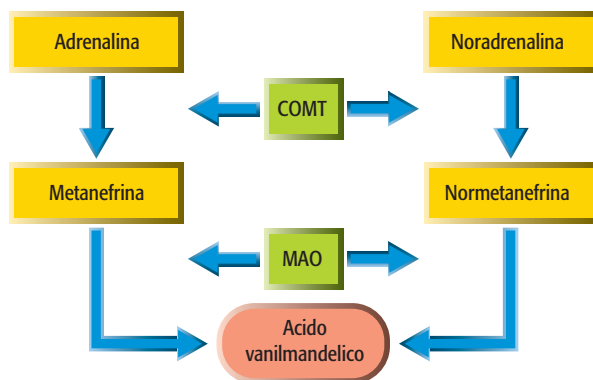


Figura 2.11
Vie metaboliche
di adrenalina e
noradrenalina
(schema sempli-
ficato).

COMT = catecolo-orto-metiltransferasi; MAO = monoaminossidasi.

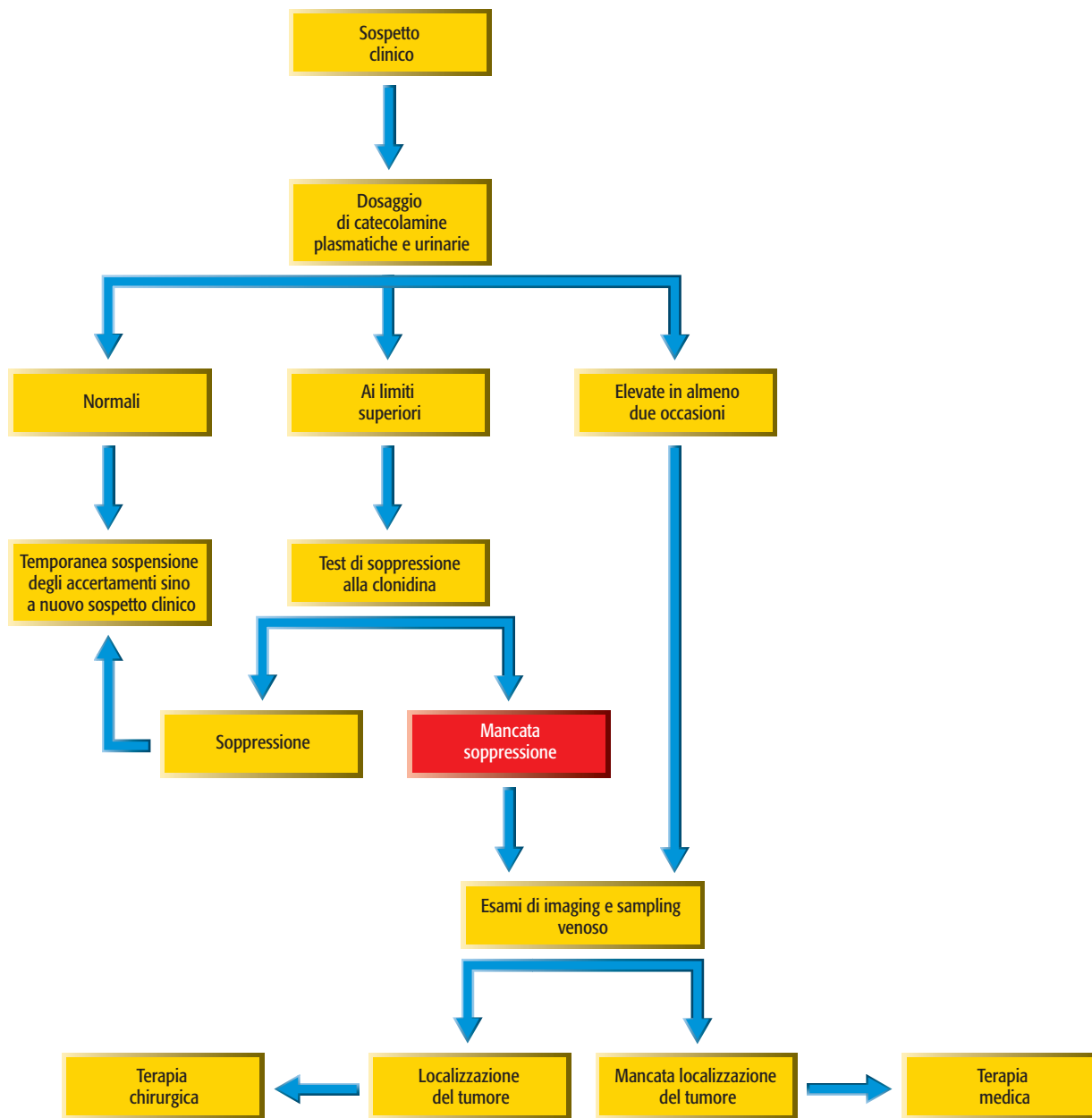


Figura 2.12
Iter diagnostico in caso di sospetto feocromocitoma.

neoplasie extrasurrenali e interessano i linfonodi loco-regionali, quindi lo scheletro, il fegato, i polmoni e l'SNC. La prognosi delle forme maligne è variabile e, se in passato veniva descritta come particolarmente infausta, sono stati recentemente segnalati casi a più lunga sopravvivenza.

Iperaldosteronismo primitivo

L'iperaldosteronismo è una condizione caratterizzata dall'eccessiva produzione di aldosterone. Nella forma primitiva, meglio nota come sindrome di Conn (Tab. 2.8), responsabile di tale iperproduzione è un adenoma, generalmente solitario, localizzato a livello surrenale. Si tratta dunque di un tumore, pressoché invariabilmente benigno, delle cellule della zona glomerulare della corteccia surrenale, capaci di secernere l'ormone mineralattivo. Nel 20-25% dei casi al tavolo operatorio non è possibile riconoscere una crescita neoplastica localizzata; l'ecces-

so di produzione di aldosterone risulta determinato da un'iperplasia bilaterale nodulare delle cellule corticali.

L'iperaldosteronismo primario rappresenta una causa rara di ipertensione arteriosa, essendo responsabile di circa l'1% di tutte le anomalie pressorie.

La malattia è molto più comune nel sesso femminile che in quello maschile, con un rapporto all'incirca di 2:1 e con un'età di insorgenza media compresa tra 35 e 50 anni. Alcuni studi hanno evidenziato un'incidenza pari all'1-2% di iperaldosteronismo primitivo anche nell'ambito della popolazione normotesa e un progressivo aumento della stessa proporzionalmente alla severità dello stato ipertensivo (Fig. 2.13).

Fisiopatologia

Le conseguenze cliniche della malattia sono legate essenzialmente all'aumentata produzione di aldosterone; l'azione principale di tale ormone, come noto, si esplica

Tabella 2.8 Cause di iperaldosteronismo**Sindrome di Conn e forme cliniche associate: iperaldosteronismo primitivo**

Iperaldosteronismo primitivo vero

- Adenoma secernente aldosterone (sindrome di Conn propriamente detta)
- Carcinoma secernente aldosterone
- Iperplasia surrenalica primitiva

Iperaldosteronismo glucocorticoide-sensibile

Iperaldosteronismo idiopatico

Ingestione di liquirizia, carbenoxolone o mineralcorticoidi

Deficit di 17- α -idrossilasiDeficit di 11- β -idrossilasi

Iperproduzione primitiva di desossicortisone

Carcinoma secernente corticosterone o desossicorticosterone

Deficit di 11- β -idrossisteroide-deidrogenasi

Sindrome di Liddle (pseudoiperaldosteronismo)

a livello del tubulo distale del rene, ove esso promuove il riassorbimento del sodio in cambio della escrezione di potassio e di ioni idrogeno. L'aumento della concentrazione del sodio provoca due importanti effetti ipertensivi; in prima istanza si ha un aumento del volume del liquido extracellulare, e quindi della volemia; in secondo luogo, l'ipernatriemia rende più sensibili le cellule muscolari lisce delle pareti arteriolarie agli stimoli di vasocostrizione. Questo aumento del sodio nel compartimento extracellulare, nell'iperaldosteronismo, caratteristicamente non si accompagna alla presenza di edemi. In condizioni ordinarie, la ritenzione di sodio comporta un incremento della pressione osmotica del fluido extracellulare e questa, attraverso la stimolazione della secrezione di ormone antidiuretico, determina una ritenzione idrica corrispondente. Il risultato è un'espansione del volume di fluido

extracellulare che, se supera un certo limite, conduce alla formazione di edemi.

Nell'iperaldosteronismo primitivo ciò non si verifica perché interviene un meccanismo di "sfuggita" che arresta la ritenzione di sodio e di acqua a un nuovo punto di equilibrio, sufficiente a produrre ipertensione senza che si arrivi alla formazione di edemi. La sfuggita sembra determinata da una riduzione del riassorbimento di sodio nei tubuli renali prossimali, la quale compensa l'incremento del suo riassorbimento che ha luogo nei tubuli distali per effetto dell'aldosterone prodotto in eccesso. Si ritiene che questo minore riassorbimento di sodio nei tubuli prossimali sia mediato da un ormone natriuretico la cui esistenza, più che dimostrata, è postulata in base a considerazioni teoriche.

A livello del tubulo distale il sodio viene scambiato con il potassio; la ritenzione di sodio provocata dall'aldosterone si accompagna quindi a ipokaliemia.

Il potassio si trova normalmente in concentrazioni piuttosto scarse nel liquido extracellulare (3,5-5 mEq/L), mentre rappresenta un catione intracellulare importante e, nello specifico, svolge un ruolo fondamentale nel determinare il potenziale di membrana. Variazioni della kaliemia producono effetti non trascurabili sulle cellule eccitabili, in particolare sulle cellule miocardiche e su quelle muscolari.

Un'altra conseguenza dell'ipokaliemia è legata al fatto che essa provoca una diminuita sensibilità dei dotti collettori dei nefroni all'ormone antidiuretico, condizionando un'alterazione del meccanismo di concentrazione delle urine, con comparsa di poliuria.

L'ipokaliemia prolungata favorisce inoltre infezioni renali interstiziali, sotto forma di pielonefriti che possono evolvere in forma cronica.

A livello del tubulo distale, il sodio può alternativamente venire scambiato con ioni H^+ . Per ciascun ione H^+ escreto con le urine un HCO_3^- viene riassorbito nel plasma; di conseguenza, la promozione dello scambio tra Na^+ e H^+ operata dall'aldosterone conduce a un eccesso di bicarbonati nel sangue. Questo fatto ha alcune conseguenze sull'equilibrio acido-base. Come evidente dall'equazione di Henderson-Hasselbalch:

$$pH = \frac{pK + \log [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

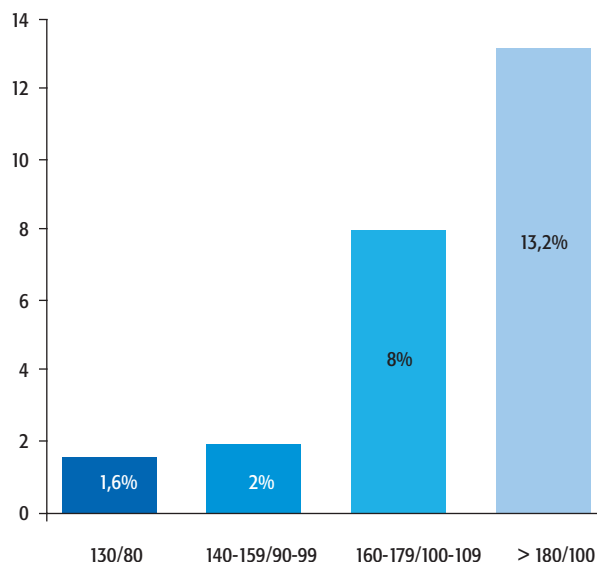
L'aumento della concentrazione di HCO_3^- provoca un innalzamento del pH ematico, un'alcalosi metabolica, che viene compensata da meccanismi regolatori i quali inducono un aumento della PCO_2 . A un aumento dei bicarbonati nel sangue, tuttavia, può corrispondere un aumento dei bicarbonati nelle urine. È quindi usuale, nei pazienti affetti da iperaldosteronismo, riscontrare un aumento della concentrazione dei bicarbonati nel sangue e nelle urine, che risultano pertanto avere spesso un pH neutro o alcalino.

Manifestazioni cliniche

I pazienti affetti da iperaldosteronismo primitivo, nella maggior parte dei casi, non presentano caratteristiche cliniche peculiari rispetto a quelli con ipertensione arteriosa essenziale.

Il sintomo riferito con maggiore frequenza è costituito dalla cefalea. A questa si possono tuttavia aggiungere, in un certo numero di soggetti, una certa affaticabilità e la comparsa di

Figura 2.13
Incidenza di iperaldosteronismo primitivo in pazienti con differente grado di ipertensione.



astenia muscolare, con un quadro che talvolta può giungere fino alla paresi temporanea degli arti; questi sintomi sono in stretto rapporto con l'escrezione renale di potassio e con la riduzione di quest'ultimo a livello delle membrane cellulari, sedi in cui lo ione gioca un ruolo fondamentale nella determinazione del potenziale di azione.

Il paziente può descrivere inoltre la presenza di poliuria e di nicturia, da attribuirsi alla ridotta capacità di concentrazione delle urine.

La rilevazione della pressione arteriosa documenta in genere un'ipertensione sisto-diastolica, con livelli pressori non particolarmente elevati. L'esame obiettivo non evidenzia, per il resto, alcun segno degno di nota.

La registrazione dell'ECG consente spesso di riconoscere i segni caratteristici dell'ipokaliemia, quali un'onda U prominente, oltre a frequenti disturbi del ritmo cardiaco: extrasistoli sopraventricolari e ventricolari, tachicardie, tachiaritmie. Anche queste alterazioni della funzione cardiaca sono causate da modificazioni del potenziale di membrana delle cellule miocardiche, indotte dall'ipokaliemia. Nelle forme inveterate è usuale riscontrare le alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche della dilatazione del ventricolo di sinistra. Tale aumento di volume della camera sinistra del cuore può venire direttamente osservato anche ai radiogrammi del torace.

Esami di laboratorio

Il riscontro di livelli plasmatici di potassio persistentemente ridotti in un paziente affetto da ipertensione arteriosa, non in trattamento con diuretici, è fortemente sospetto per un iperaldosteronismo primitivo. I livelli della kaliemia sono generalmente molto ridotti, al di sotto di 3 mEq/L. La natriemia non è invece sostanzialmente alterata; la ritenzione di sodio produce, infatti, un incremento della quantità di sodio presente nell'organismo piuttosto che della sua concentrazione nel plasma e nel

fluido extracellulare (questo avviene a causa della ritenzione consensuale di acqua assieme al sodio). L'esame delle urine evidenzia un'alterata capacità di concentrazione e la presenza frequente di pH alcalino o neutro. A livello ematico si ha un aumento della concentrazione di HCO_3^- come da alcalosi metabolica compensata. Nelle forme gravi caratteristica è anche la riduzione della magnesemia.

Diagnosi

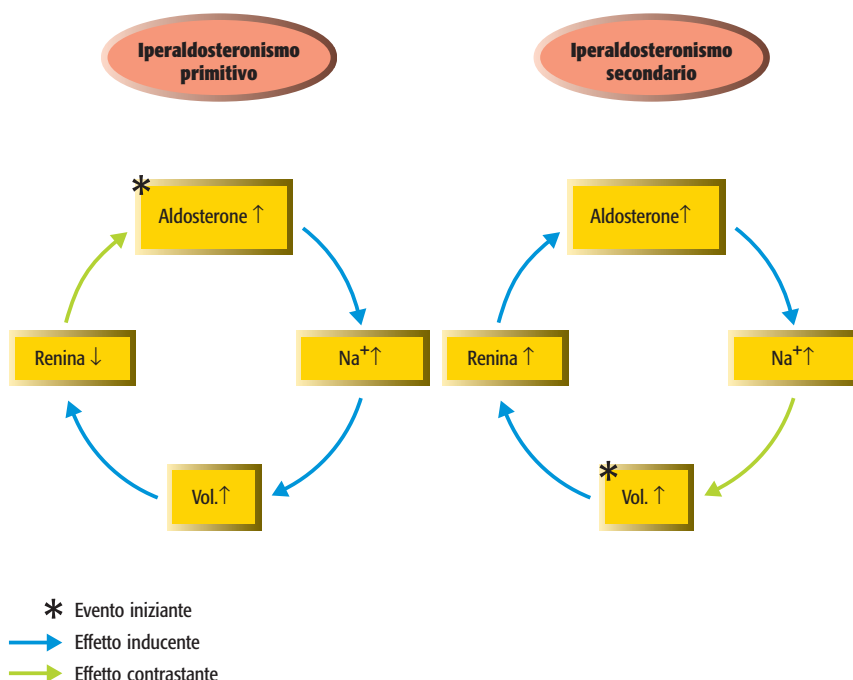
Il riscontro di dati di laboratorio compatibili con l'aldosteronismo non documenta necessariamente la presenza di un iperaldosteronismo primitivo.

Esistono infatti diverse condizioni in cui l'aumento dell'aldosterone plasmatico è conseguente ad alterazioni fisiologiche e para-fisiologiche della concentrazione della renina, le quali condizionano un incremento dell'aldosteronemia; si parla, in questi casi, di iperaldosteronismo secondario, entità nosografica ben distinta dall'iperaldosteronismo primitivo (Fig. 2.14).

Nel caso dell'iperaldosteronismo primitivo, la causa prima dell'aumento dell'aldosterone plasmatico è costituita da un adenoma funzionante, in grado di secernere l'ormone mineralattivo, o da un'iperplasia bilaterale nodulare della corteccia surrenale che ha un comportamento anomalo rispetto al tessuto normale.

L'aumento dell'aldosterone plasmatico, infatti, induce un incremento della quantità di sodio presente nell'organismo e quindi del volume circolante, cui consegue una netta riduzione della reninemia; l'adenoma iperfunzionante risulta tuttavia assolutamente insensibile al segnale di blocco, costituito dalla riduzione della renina plasmatica, e persiste nella secrezione dell'ormone mineralattivo.

Nell'iperaldosteronismo secondario, per contro, lo stimolo primitivo alla secrezione di aldosterone è costituito da una riduzione del volume plasmatico, che condiziona, attraverso il barostato renale localizzato nell'apparato



Vol. = volume plasmatico.

Figura 2.14
Differenze di risposte ai meccanismi di controllo nell'iperaldosteronismo primitivo e secondario.

iuxtaglomerulare, la liberazione di renina. Ne risulta che, a differenza dell'iperaldosteronismo primitivo, la renina è costantemente elevata nella forma secondaria, così come il volume plasmatico è ridotto. Le condizioni in grado di provocare un iperaldosteronismo secondario richiedono tutte una riduzione del volume circolante, o, più precisamente, del volume di sangue che giunge ai reni. Tali condizioni comprendono:

- la stenosi di un'arteria renale, che provoca una riduzione della pressione di perfusione a livello dell'apparato iuxtaglomerulare del rene omolaterale, con aumentata liberazione di renina;
- un'alterata ripartizione dei fluidi nel compartimento extracellulare, quale quella che si può verificare in presenza di edemi; questi ultimi possono essere la conseguenza o di un'alterazione della funzione cardiaca o di una marcata ipoproteinemia cui concomita riduzione della pressione oncotica; anche in questa situazione si ha una riduzione della massa circolante, con innesco del meccanismo renina-angiotensina-aldosterone; una riduzione del sodio plasmatico secondaria a un trattamento con diuretici; la ridotta concentrazione del sodio provoca una diminuzione del volume plasmatico, cui consegue l'attivazione dei meccanismi renali di regolazione.

Quest'ultima è una condizione relativamente frequente, indubbiamente la più frequente delle tre sopra citate, e particolarmente insidiosa in quanto si presenta in soggetti ipertesi, spesso ipokaliemici, proprio a causa del trattamento con sostanze diuretiche. Ci si trova di fronte, quindi, a una situazione da tenere sempre presente in pazienti ipertesi in cui si sospetti un iperaldosteronismo primitivo. La diagnosi differenziale verrà dunque impostata innanzitutto sul dato anamnestico dell'assunzione o meno di sostanze ad azione diuretica. Queste, se eventualmente presenti, verranno sospese, e verrà somministrato potassio. Una kaliemia che non ritorna entro i limiti normali, nonostante la somministrazione di potassio in un paziente che non assuma diuretici, è fortemente suggestiva di iperaldosteronismo.

Si effettua quindi il dosaggio della renina plasmatica, in condizioni basali e in una situazione che normalmente favorirebbe l'innalzamento dei valori della reninemia, e cioè la stazione eretta. Viene misurata la renina plasmatica in clinostatismo e dopo due ore di stazione eretta; caratteristicamente, nel caso dell'iperaldosteronismo primitivo la renina è soppressa sia in clinostatismo sia in ortostatismo. Anche altre prove di stimolazione, in grado di fare aumentare la reninemia in soggetti normali, risultano inefficaci nella sindrome di Conn. Si tratta in particolare del dosaggio della renina dopo somministrazione di diuretici o di dieta povera in sodio, entrambi provvedimenti che inducono una riduzione del volume plasmatico e condizionano, in situazione di normalità, un aumento della reninemia. Contemporaneamente viene effettuato anche il dosaggio dell'aldosterone, che è abitualmente elevato. Il test può essere reso maggiormente sensibile, stabilendo alcune condizioni che normalmente inducono un decremento della concentrazione di aldosterone; questo può essere ottenuto con l'infusione di una soluzione di cloruro di sodio, la quale, provocando ipervolemia, favorisce la riduzione

dell'aldosteronemia. Analogo risultato si può ottenere con la somministrazione di desossi-corticosterone (DOC).

Nella diagnosi differenziale bisogna tenere conto anche di una situazione che dà luogo a esami di laboratorio del tutto simili a quelli tipici dell'iperaldosteronismo primitivo e che è legata all'ingestione di quantità elevate di liquirizia, che contiene acido glicirrizico, una sostanza ad azione sodio-ritentiva.

Una volta stabilita la natura primitiva dell'affezione, la localizzazione dell'adenoma o l'evidenziazione di un'iperplasia bilaterale (la differenza è importante ai fini terapeutici) può venire documentata con un'ecografia addominale e/o una TC.

L'arteriografia mette in evidenza, pressoché nella totalità dei casi, la sede precisa dell'eteroformazione. Particolarmente utile è la flebografia, che consente, oltre alla visualizzazione dei vasi che drenano l'adenoma, anche l'esecuzione di prelievi ormonali selettivi.



Terapia

Il trattamento degli adenomi solitari è strettamente chirurgico. Il risultato di tale terapia è tanto migliore quanto più precoce è la diagnosi, dal momento che in pazienti ipertesi da lungo tempo si sviluppano alterazioni renali irreversibili (nefropatia ipokaliemica). Nelle forme secondarie a iperplasia surrenalica bilaterale, il trattamento chirurgico non è usualmente indicato, in quanto non risolutivo, e il controllo della pressione viene ottenuto mediante l'utilizzo di una sostanza ad azione antialdosteronica, lo spironolattone.

Iperaldosteronismo idiopatico (eccesso pseudoprimario di aldosterone o iperaldosteronismo non tumorale)

Questa condizione, una volta confusa con la sindrome di Conn, è attualmente riconosciuta come distinta da essa, ed è tuttora ritenuta parte del continuum delle forme di ipertensione essenziale. Ciò è conseguenza del fatto che nell'ipertensione essenziale la renina plasmatica tende progressivamente a scendere nel corso degli anni, mentre la risposta dell'aldosterone all'angiotensina II diviene più pronunciata. Così alcuni pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale, con livelli bassi di renina plasmatica ma elevati di aldosterone, tendono progressivamente a presentare caratteristiche simili, perlomeno apparentemente, a quelli affetti da una vera sindrome di Conn. L'ipokaliemia, la riduzione del potassio corporeo, l'ipernatriemia e l'espansione del sodio totale sono tutti meno marcati rispetto a quanto osservato nei pazienti con adenoma aldosterone-secrente. Queste differenze quantitative sono basilari nella diagnosi differenziale dell'iperaldosteronismo idiopatico con la sindrome di Conn propriamente detta (Fig. 2.15). Nei pazienti con iperaldosteronismo idiopatico sono assenti specifiche lesioni adrenocorticali, sebbene possa essere riscontrato un ingrandimento della zona glomerulare come talora è osservato in presenza di ipertensione arteriosa essenziale.

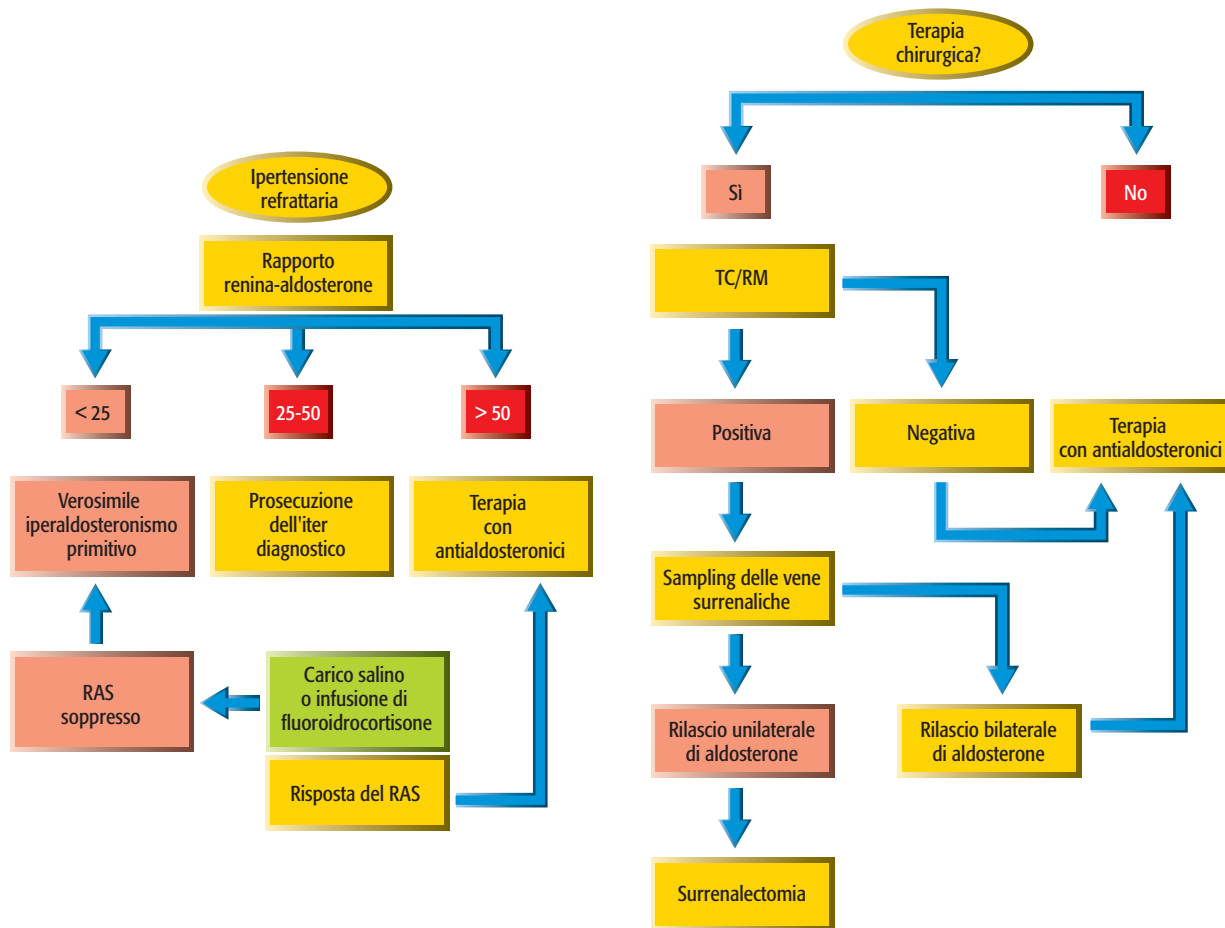


Figura 2.15
Algoritmo
diagnostico-
terapeutico
dell'iperaldostero-
nismo primitivo.

La risposta al trattamento chirurgico è solitamente scarsa e inefficace. Questi casi pertanto sono passibili solo di terapia medica con appropriato utilizzo di diuretici risparmiatori di potassio.

Sindrome di Cushing

Si tratta di una malattia endocrina caratterizzata da un'eccessiva produzione di cortisolo, a opera delle cellule della corteccia surrenale (Tab. 2.9).

Le cause di tale iperproduzione sono svariate e per lo studio di questa patologia si rimanda al Capitolo 59, ove sono trattate le affezioni di origine endocrina.

Per quanto riguarda il meccanismo responsabile dell'ipertensione in tale malattia, basti ricordare che il cortisolo,

pur svolgendo la sua azione principale nella regolazione del metabolismo glucidico, non è privo di effetti mineralattivi, con un'attività del tutto simile a quella dell'aldosterone.

Sindromi adrenogenitali

Comprendono un gruppo di affezioni congenite caratterizzate da alterazioni del metabolismo degli ormoni sessuali, che occorrono a livello del surrene (si veda il Capitolo 62). Nella corteccia surrenale vengono prodotti rispettivamente androgeni nella zona reticolata, cortisolo nella zona fascicolata e aldosterone nella zona glomerulare.

Il substrato è costituito dal colesterolo (Fig. 2.16). Le sindromi adrenogenitali sono da attribuirsi a difetti a carico degli enzimi deputati alla sintesi dei diversi ormoni surrenali. Sono stati descritti almeno cinque diversi tipi di deficit enzimatici, a trasmissione verosimilmente autosomica recessiva, con cui si spiegherebbe la sporadicità della malattia.

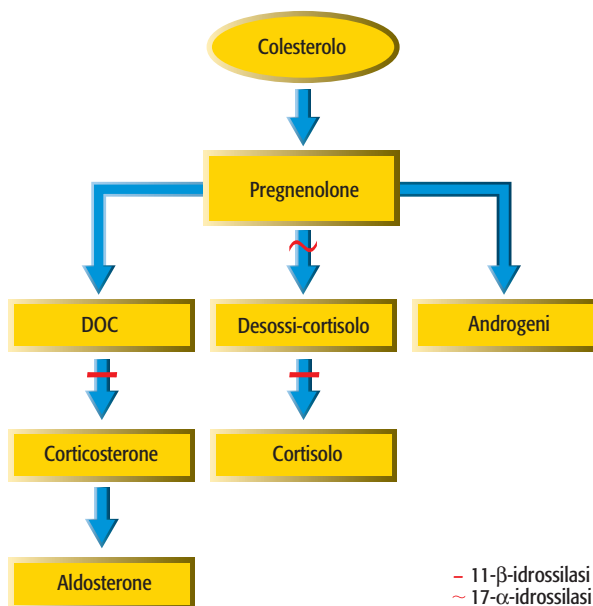
In presenza di uno qualsiasi dei blocchi enzimatici possibili, si verifica una riduzione della concentrazione di alcuni degli ormoni finali e, in particolare, in ciascuna delle forme descritte di cortisolo. Il cortisolo esercita usualmente un'azione a tipo feedback negativo sull'ACTH, a sua volta responsabile dell'attivazione della catena biosintetica. Un mancato aumento della concentrazione di cortisolo condiziona una continua produzione di ACTH e quindi uno stimolo continuo alla produzione di ormoni. Essendo tuttavia bloccate, per deficit enzimatico, alcune delle possibili vie metaboliche, i precursori saranno presenti

Tabella 2.9 Sindrome di Cushing: varie forme cliniche

- Malattia di Cushing propriamente detta (ipofisaria)
- Adenoma surrenalico
- Carcinoma surrenalico
- Sindrome da ACTH ectopico
- Sindrome da somministrazione esogena di ACTH
- Complesso di Carney
- Sindrome di McCune-Albright
- Sindrome da somministrazione di glucocorticoidi

ACTH = ormone adrenocorticotropo.

Figura 2.16
Schema semplificato della conversione metabolica del colesterolo nei principali steroidi surrenali. È indicato il punto sul quale agiscono gli enzimi il cui deficit può comportare ipertensione arteriosa.



in eccesso e saranno tutti convertiti in quegli ormoni per la cui sintesi non esistono ostacoli (e cioè gli ormoni sessuali maschili). Ai fini dell'ipertensione, due sono i difetti enzimatici rilevanti:

- il deficit di 11-β-idrossilasi, enzima necessario alla trasformazione del DOC in corticosterone e del desossi-cortisolo in cortisolo. In assenza di tale enzima, oltre all'iperproduzione di androgeni, responsabili dei segni di virilizzazione, si avrà anche un accumulo di DOC, sostanza ad azione sodioritensiva, e quindi in grado di dare ipertensione, con un meccanismo analogo a quello dell'aldosterone. L'eccessiva produzione di ormoni maschili condiziona inoltre la virilizzazione dei soggetti di sesso femminile;
- il deficit di 17-α-idrossilasi, che ostacola la sintesi sia del cortisolo sia degli androgeni e consente come unica via metabolica quella che porta a produzione di DOC e aldosterone.

L'ipertensione si verifica con un meccanismo del tutto analogo al precedente. In questo caso, tuttavia, caratteristica sarà l'assenza di secrezione di androgeni, con mancanza di maturazione sessuale, ipogonadismo, sia nel maschio sia nella femmina. Anche nella femmina, infatti, gli androgeni sono indispensabili alla produzione delle sostanze ad azione estrogenica.

È dunque importante prendere in considerazione tale tipo di ipertensione in soggetti con anomalie dello sviluppo sessuale e alterazioni dei valori pressori ad insorgenza precoce.

Acromegalia

Responsabile dell'affezione è una produzione eccessiva di ormone somatotropo, secondaria, nella maggior parte dei casi, a un adenoma ipofisario.

Nei casi in cui la malattia insorge in età precoce, quando lo sviluppo fisico non è ancora completato, condiziona

gigantismo. Nelle forme a insorgenza nell'età adulta si hanno comunque alterazioni della struttura corporea, che interessano non solo le ossa (cranio, ossa delle mani, dei piedi), ma anche i tessuti molli.

L'ipertensione che si riscontra nel 20-50% dei pazienti affetti da acromegalia è verosimilmente da attribuirsi a un aumento del volume plasmatico e a un'aumentata responsività dei vasi all'angiotensina II.

ALTRE FORME DI IPERTENSIONE ARTERIOSA SECONDARIA

Ipertensione neurogena

Talvolta l'aumento dei valori pressori è dovuto a un'alterata interpretazione delle afferenze barocettive a livello dell'SNC.

Ciò può verificarsi in corso di malattie organiche che interessino l'encefalo quali traumi e neoplasie e in tutte le condizioni in grado di provocare un aumento della pressione intracranica.

Coartazione aortica

Si tratta di una malformazione congenita, caratterizzata da una stenosi che ha luogo subito al di sotto dell'arco aortico. Il restringimento del tronco arterioso è situato a valle delle diramazioni arteriose che portano sangue all'encefalo e agli arti superiori (arteria anonima, carotide comune di sinistra, arteria succlavia di sinistra) (Fig. 2.17).

L'aumento della pressione arteriosa è dunque rilevabile agli arti superiori, mentre i distretti corporei irrorati da vasi a partenza al di sotto della stenosi presentano livelli pressori ridotti. Tra i meccanismi responsabili dell'insorgenza di questa ipertensione distrettuale vanno citati un aumento delle resistenze, provocato dalla coartazione stessa, e un possibile meccanismo analogo a quello dell'ipertensione nefrovascolare, per ridotta pressione di perfusione renale.

La diagnosi di questa affezione è semplice (esame obiettivo, che dimostra fra l'altro l'assenza o la forte riduzione dei polsi femorali, e radiografia del torace); è importante prendere in considerazione questa eventualità, particolarmente nei soggetti giovani, e misurare i livelli della pressione agli arti inferiori, dove ha valori molto bassi.

Pre-eclampsia

Questa è una forma particolarmente importante di ipertensione che può insorgere nel terzo trimestre di gravidanza delle primigravide e che è accompagnata da sofferenza di vari organi e sistemi: rene, con insorgenza di proteinuria ed edemi (si veda il Capitolo 39); sistema nervoso, con iniziale iperreflessia ed eventualmente convulsioni (eclampsia); sistema emocoagulativo, con coagulazione intravascolare disseminata (si veda il Capitolo 56). La pre-eclampsia può perciò essere anche notevolmente grave e mettere in pericolo la vita della paziente.

La patogenesi di questa condizione è ignota, ma un dato certo è che la malattia è determinata da qualche fattore prodotto dalla placenta, dato che, dopo il parto, l'ipertensione e le altre alterazioni morbose regrediscono.

Sul meccanismo che determina la pre-eclampsia esistono alcuni indizi. Un'opinione largamente diffusa è che supposti fattori placentari agiscano sulle cellule endoteliali. Questa idea sembra confortata dal fatto che le lesioni anatomopatologiche nei reni sono caratterizzate da rigonfiamento dell'endotelio dei capillari glomerulari, con riduzione o addirittura obliterazione del loro lume. Esistono, d'altro canto, modelli animali che suggeriscono che nella pre-eclampsia sia ridotta la produzione di NO_2 , ossia del fattore vasodilatatore di origine endoteliale. Nelle donne affette da questa condizione la dimostrazione di un meccanismo simile è però controversa.

È stato anche documentato che nelle donne affette da pre-eclampsia esiste un evidente incremento del tono del sistema simpatico, ma non è stato spiegato da che cosa dipenda. Nel 1997 è stato dimostrato che, nel siero sanguigno di donne affette da questa condizione, esiste un significativo aumento della concentrazione di due proteine chiamate rispettivamente "attivina A" e "inibina A" e che sono molto verosimilmente di origine placentare.

Tuttavia, posto che queste proteine, o altre di origine placentare, siano responsabili direttamente o indirettamente dei danni endoteliali e dell'iperattività simpatica, che cosa determina la loro iperproduzione nelle donne che sviluppano la pre-eclampsia?

Una teoria largamente diffusa è che questa dipenda da un difetto della maturazione placentare, dovuto a mancata invasione del trofoblasto da parte delle arterie spirali, con conseguente ipossia placentare. Questa teoria è molto suggestiva, perché stabilirebbe un parallelismo tra rene ischemico e placenta ischemica nella secrezione di sostanze che in ultima analisi determinano ipertensione arteriosa. Tuttavia, questo meccanismo patogenetico è ancora oggetto di discussione.

Dal punto di vista clinico, la pre-eclampsia deve essere sospettata in donne nel terzo trimestre di gravidanza che presentano persistentemente valori pressori di almeno 140/85 mmHg.

La terapia è quella solita dell'ipertensione (ma senza l'impiego di diuretici) e delle condizioni associate. Dato che la pre-eclampsia si risolve con il parto, questo deve essere anticipato nei casi più gravi.

Policitemia

L'aumento numerico dei globuli rossi provoca ipertensione con due meccanismi. Si ha infatti sia un'espansione della massa circolante sia un incremento della viscosità ematica.

Ipertensione da farmaci e da sostanze stupefacenti

Svariati farmaci possono essere responsabili di un innalzamento della pressione arteriosa. In questa sede si

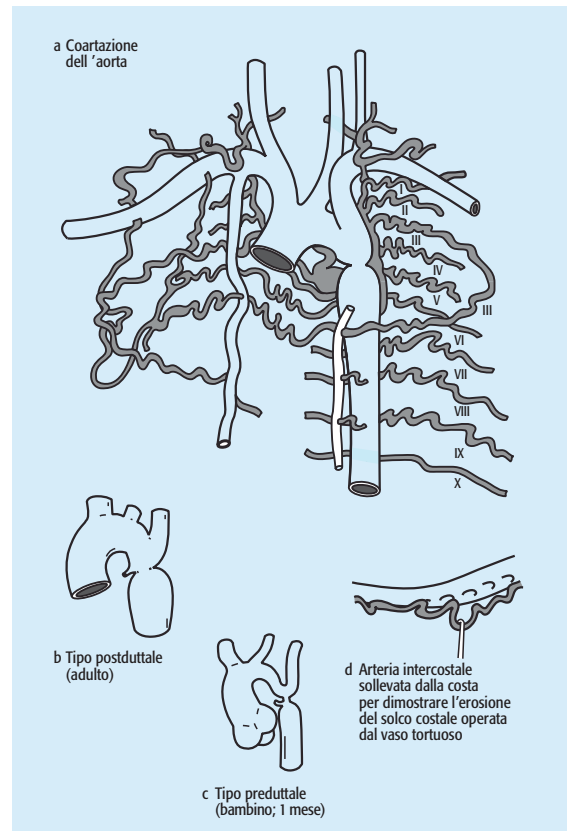


Figura 2.17
Coartazione istmica dell'aorta e circoli collaterali.

prenderanno in esame quelli più comunemente utilizzati nella pratica clinica o nell'abuso di sostanze.

Contraccettivi ormonali

I contraccettivi ormonali sono responsabili delle più frequenti e numerose forme di ipertensione arteriosa indotta da farmaci. Generalmente vengono impiegati due tipi di estrogeni nella composizione dei contraccettivi estroprogestinici, l'etinilestradiolo oppure il suo estere 3-metilico, il mestranolo. I progestinici sono costituiti da vari derivati del 19-nortestosterone o del 17-idrossiprogesterone. È opinione corrente che l'ampiezza dell'incremento pressorio sia proporzionale alla dose di estrogeni che viene assunta. Non vi è invece a tutt'oggi evidenza che i farmaci costituiti da soli progestinici influenzino in qualche modo i livelli di pressione arteriosa. È stato osservato che tutte le donne in terapia con estroprogestinici mostrano un lieve incremento pressorio ed è stato calcolato che circa il 5% di esse raggiunge valori pressori superiori a 140/90 mmHg. In uno dei primi studi prospettici condotti è stato rilevato, dopo un periodo di 5 anni di assunzione, un aumento medio di 12 mmHg per i valori di pressione sistolica e 8 mmHg per i valori di pressione diastolica. Solitamente la pressione sale in modo costante durante i primi 6 mesi, per poi stabilizzarsi a un livello plateau durante il periodo di assunzione dei contraccettivi. Alla sospensione la pressione generalmente ritorna a valori normali nell'arco di 3-6 mesi.

Come meccanismo patogenetico è stato riconosciuto un aumento, causato dagli estrogeni, della concentrazione plasmatica del substrato reninico (angiotensinogeno), che determina pertanto un aumento del livello

plasmatico di angiotensina II. Sono stati inoltre ipotizzati altri meccanismi patogenetici, non ancora completamente chiariti, come l'incremento dell'attività del sistema simpatico e alterazioni a carico delle prostaglandine.

Per la gestione nella pratica clinica è quindi importante che, prima che ogni donna inizi ad assumere contraccettivi orali estroprogestinici, venga eseguito un controllo della pressione arteriosa, da ripetere successivamente a intervalli non superiori a 3 mesi durante l'assunzione del trattamento. In caso di marcato aumento della pressione arteriosa sino al raggiungimento di valori patologici, occorre sostituire il contraccettivo con preparati a base di soli progestinici o scegliere un metodo alternativo di contraccezione.

Mineralcorticoidi

La somministrazione di steroidi a prevalente azione mineralcorticoide come il fluorocortisone o il fluoroprednisolone può causare ipertensione. In questi casi si riconosce una sindrome che ricorda i tipici aspetti delle situazioni caratterizzate da eccesso di mineralcorticoidi, fatta eccezione per il fatto che in caso di somministrazione di mineralcorticoidi la secrezione e la concentrazione plasmatica di aldosterone rimangono basse. L'ipokaliemia è invece costante e spesso marcata. L'ipertensione causata dalla somministrazione di mineralcorticoidi spesso si può presentare anche in forma molto severa e sono stati descritti casi di ipertensione maligna.

Liquirizia e carbenoxolone

Gli estratti di liquirizia, sostanza proveniente dalle radici della pianta *Glycyrrhiza glabra*, contengono acido glicirrizico, un composto ad attività mineralcorticoide. Il carbenoxolone, derivato emisintetico emisuccinato dell'acido glicirrizico, è un farmaco utilizzato per favorire la cicatrizzazione dell'ulcera peptica, attualmente non più disponibile in commercio in Italia.

Coloro che assumono attraverso bibite o caramelle grandi quantità di liquirizia o gli individui particolarmente sensibili all'assunzione di carbenoxolone o liquirizia possono presentare una tipica ipertensione da eccesso di

mineralcorticoidi, caratterizzata quindi dalla concomitante presenza di ipokaliemia.

In via generale è stato confermato che 300 mg/die di carbenoxolone inducono regolarmente modificazioni metaboliche e pressorie, mentre ciò non si verifica per dosi pari a 20 mg/die.

Farmaci antinfiammatori non steroidei

Questi farmaci possono essere causa diretta di ipertensione arteriosa o essere responsabili di interferenze con la terapia antipertensiva. La maggior parte delle osservazioni è stata condotta con l'indometacina, ma sono anche disponibili dati per altri farmaci quali l'acido acetilsalicilico, il diclofenac, il naprossene, il piroxicam, l'ibuprofene ecc. Sebbene generalmente l'effetto ipertensivo di questi farmaci sia piuttosto modesto, in qualche caso è stata descritta la comparsa di un'ipertensione arteriosa severa. Inoltre, poiché molti soggetti anziani assumono farmaci antinfiammatori non steroidei e in questa fascia di età è molto frequente l'uso di una terapia antipertensiva, il problema è di importanza rilevante.

Il meccanismo patogenetico è incerto. Le ipotesi sinora considerate sono state collegate alla ridotta sintesi di prostaglandine con conseguenti ritenzione di sodio, attivazione simpatica e aumento dell'attività costringitrice di sostanze come l'angiotensina II. Se ne deduce ovviamente che i farmaci antinfiammatori non steroidei vanno usati con cautela nel paziente iperteso e il loro utilizzo deve essere pertanto sempre accompagnato da un attento monitoraggio della pressione arteriosa.

Cocaina

La cocaina aumenta il rilascio e inibisce il reuptake neuronale della noradrenalina. Essa può causare quindi ipertensione associata a palpitazioni e cefalea, spesso anche entro la prima ora dalla somministrazione. A questo si aggiungono la vasocostrizione a livello coronarico e la possibilità quindi di ictus e ischemia miocardica. Il trattamento si basa sull'utilizzo di α -bloccanti come nel feocromocitoma.

Urgenze ed emergenze ipertensive

Si definisce *crisi o emergenza ipertensiva* (Tab. 2.10) un improvviso rialzo dei valori pressori accompagnato da un danno d'organo insorto acutamente (cioè cardiaco, renale, SNC, oculare) che richieda un trattamento di emergenza. Viceversa, il termine *urgenza ipertensiva* si riferisce a quei pazienti con un severo aumento dei valori di pressione in assenza di danno d'organo insorto acutamente. È importante enfatizzare che la differenza clinica tra le due condizioni di emergenza e urgenza non è data dai valori assoluti di pressione arteriosa, ma dipende dalla presenza di danno d'organo negli organi bersaglio.

Il termine *ipertensione maligna* è stato utilizzato per definire una sindrome caratterizzata da pressione arteriosa elevata accompagnata da encefalopatia o insufficienza

renale acuta. Ultimamente, le linee guida internazionali hanno rimosso tale terminologia, ma questa condizione viene ancora definita come crisi o emergenza ipertensiva.

Secondo la classificazione del Joint Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, nelle prime fasi della *crisi ipertensiva* è necessario abbassare i valori pressori non più del 25% rispetto al valore iniziale entro un'ora dall'insorgenza. Rappresentando un rischio immediato *quoad vitam* (encefalopatia ipertensiva, scompenso cardiaco sinistro ecc.), i valori di pressione arteriosa devono essere monitorati in modo continuo. Le *urgenze ipertensive*, invece, sono rappresentate da situazioni cliniche che, nonostante valori pressori

Tabella 2.10 Crisi o emergenze ipertensive e relativi organi bersaglio

- Encefalopatia ipertensiva
- Aneurisma dissecante dell'aorta
- Insufficienza ventricolare sinistra con edema polmonare
- Ischemia miocardica acuta
- Eclampsia
- Insufficienza renale acuta
- Anemia emolitica con microangiopatia sintomatica

anche molto elevati, permettono il ripristino di valori pressori più bassi in modo più graduale, generalmente entro 24-48 ore dall'insorgenza dell'urgenza ipertensiva, non rappresentando un rischio immediato per la vita del paziente.

Un rapido e severo aumento dei valori di pressione arteriosa può verificarsi in svariate situazioni quali sforzi fisici e stress emotivi. Una crisi ipertensiva può rappresentare una manifestazione prodromica di un processo morboso misconosciuto, oppure insorgere nel corso di un'ipertensione arteriosa cronica a causa di un trattamento non adeguato, o a causa di una scarsa compliance alla terapia antipertensiva da parte del paziente. Spesso in corso di crisi ipertensiva l'aumento dei valori di pressione arteriosa induce alterazioni acute a carico di alcuni organi che necessitano pertanto di un trattamento antipertensivo più o meno immediato. Non è però possibile definire a priori i valori pressori oltre i quali è necessario un intervento terapeutico immediato per evitare un danno acuto d'organo, poiché molteplici fattori individuali e razziali concorrono in varia misura a determinare la capacità di tollerare valori pressori elevati.

La pressione arteriosa, comunque, sia in caso di emergenza ipertensiva sia in caso di urgenza ipertensiva, non deve essere abbassata in modo troppo brusco; l'intervento terapeutico deve infatti mirare alla riduzione dei valori pressori a "livelli di sicurezza" e non al ripristino di valori normali. Un primo livello pressorio comunemente accettato prima di un eventuale ripristino dello stato di normotensione è definito pari a 160/80 mmHg. Una discesa troppo rapida dei valori pressori può risultare altresì pericolosa, soprattutto quanto più elevati sono i livelli di partenza, potendo determinare brusca ipoperfusione cerebrale, renale e coronarica, soprattutto nei soggetti anziani e/o affetti da aterosclerosi.

Fisiopatologia del danno acuto d'organo

I meccanismi attraverso i quali si può manifestare la condizione di "rischio di vita" associata all'emergenza ipertensiva sono svariati e trovano la loro genesi nello sviluppo di danno acuto d'organo (Fig. 2.18).

Il primo meccanismo, potenzialmente ubiquitario, interessa particolarmente il rene e la retina ed è costituito da un danno endoteliale acuto innescato da un aumento critico della pressione arteriosa e forse mediato da un'iperproduzione di prostaglandine e radicali liberi. Esso comporta una successiva adesione e aggregazione

piastrinica, liberazione di trombociti, coagulazione intravascolare ed emolisi microangiopatica; l'intervento di fattori induttori di mitosi e di migrazione è seguito dalla successiva proliferazione delle cellule miointimali (endoarterite proliferativa) e talora dalla necrosi fibrinoide della parete arteriolare.

Il secondo meccanismo con il quale si può realizzare il danno acuto d'organo è esclusivo dell'encefalo (encefalopatia ipertensiva) ed è costituito dalla perdita della capacità di autoregolazione del flusso cerebrale. In condizioni normali il flusso ematico del cervello si mantiene costante, anche per ampie variazioni pressorie, mediante "autoregolazione" del calibro arteriolare: vasocostrizione quando la pressione arteriosa aumenta e vasodilatazione quando la pressione diminuisce. Superato un certo livello pressorio, però, le arteriole non riescono a mantenere il tono muscolare e si dilatano acutamente; ne derivano iperperfusione ad alta pressione ed edema cerebrale. L'intervallo di pressione arteriosa media entro il quale il flusso cerebrale si autoregola è stato stimato nei normotesi pari a 60-120 mmHg, mentre negli ipertesi cronici, per un ispessimento delle arteriole e per un adattamento funzionale, sale a 110-180 mmHg.

In altri casi, infine, il danno acuto d'organo può essere determinato dagli effetti diretti dell'ipertensione acuta sulle pareti arteriose e sul cuore (rottura di un tratto, per lo più aneurismatico, di un'arteria, lesioni retiniche acute, edema polmonare acuto ecc.)

Diagnosi clinica

Per una corretta valutazione clinica in corso di crisi ipertensiva e per un'adeguata distinzione tra emergenza ipertensiva e urgenza ipertensiva sono importanti, per quanto condotti in modo rapido e sintetico dato il criterio di urgenza, la raccolta dell'anamnesi e un attento esame obiettivo volto a valutare la stabilità delle condizioni emodinamiche, cerebrovascolari e renali. Tale iter permette una diagnosi differenziale tra un'emergenza o urgenza ipertensiva e un semplice rialzo dei valori pressori che non necessita pertanto di un intervento terapeutico immediato. Non sempre, tuttavia, tale distinzione è agevole. Gli episodi ipertensivi acuti degli anziani, delle gravide, dei bambini e dei soggetti con ipertensione arteriosa di recente insorgenza sono da considerarsi situazioni cliniche ad alto rischio anche in assenza di rilevante sintomatologia iniziale.

Nel corso della valutazione del paziente con crisi ipertensiva è sempre doveroso effettuare un ECG, che può risultare indicativo di alterazioni elettrocardiografiche di vario tipo che tendono di solito a regredire con il ritorno della pressione arteriosa a livelli di sicurezza. I più importanti segni elettrocardiografici rilevati sono:

- ischemia subendocardica e subepicardica;
- emblocco anteriore sinistro;
- comparsa o aumento significativo di extrasistoli ventricolari;
- riduzione o inversione dell'onda T (probabilmente da modificazioni acute del volume delle camere ventricolari).

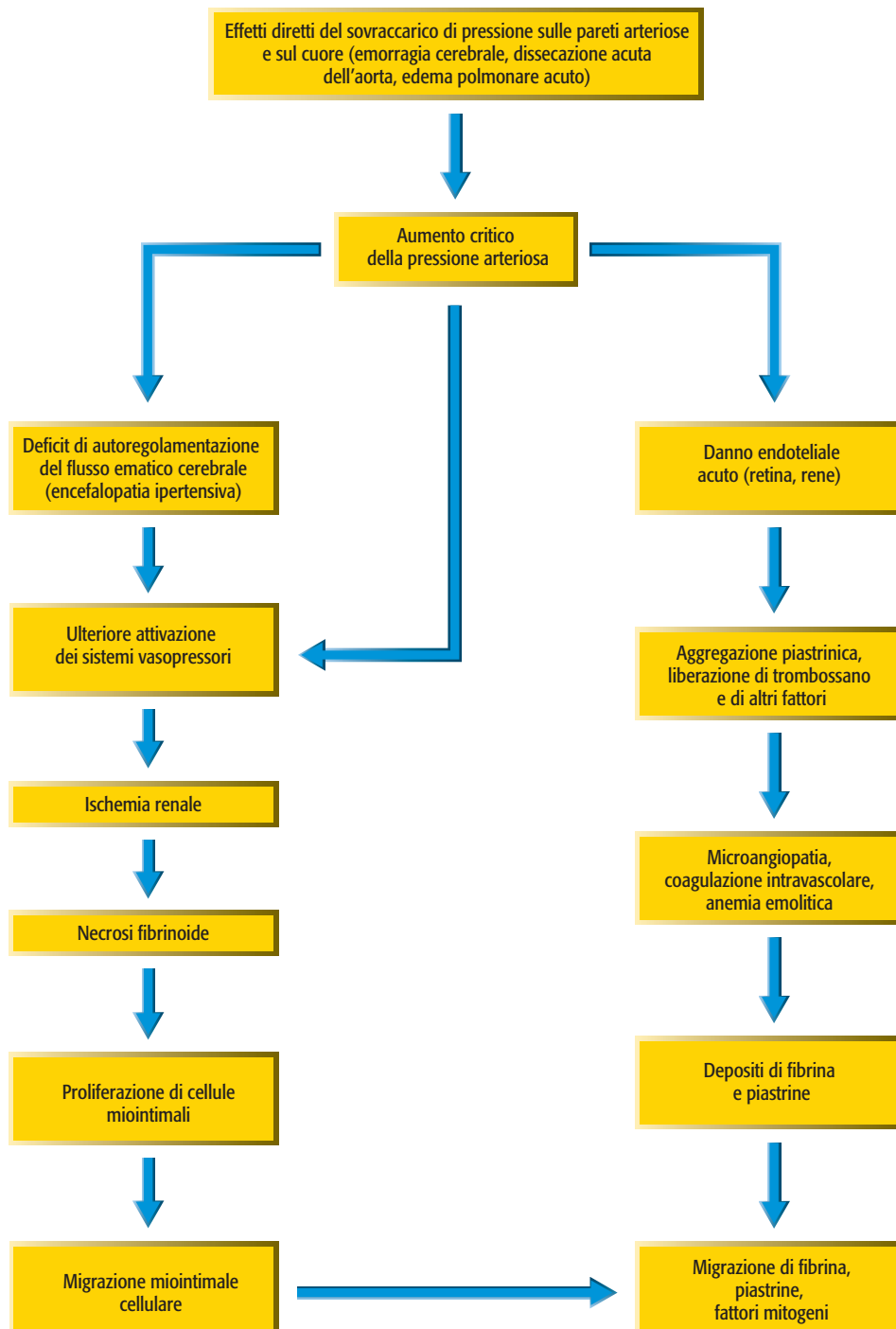


Figura 2.18
Effetti del
sovraccarico acuto
di pressione
arteriosa.

Devono essere sempre effettuati anche gli esami laboratoristici di routine, con particolare riferimento agli indici di funzione renale (un'insufficienza renale acuta oppure cronica misconosciuta può essere alla base di una crisi ipertensiva) e all'assetto elettrolitico, in particolare al valore di kaliemia, la cui riduzione può rappresentare un segno suggestivo di ipertensione arteriosa a genesi secondaria (nefrovascolare, endocrina ecc.).

Terapia



Emergenze ipertensive Le varie emergenze ipertensive sono rappresentate da situazioni cliniche talora molto diverse fra loro, con caratteristiche fisiopatologiche distinte, che rendono necessario l'impiego di alcuni tipi di farmaci rispetto ad altri, i quali a volte potrebbero indurre addirittura un aggravamento del

quadro clinico. Per evitare queste complicanze i valori di pressione arteriosa *non* andrebbero ridotti più del 25% del valore di partenza. La riduzione rapida della pressione arteriosa (oltre il 25%) è associata a un'aumentata mortalità, perché può eccedere la capacità dell'encefalo di mantenere un flusso costante.

Quando, comunque, la causa del rialzo pressorio rimane sconosciuta, è indicato attenersi a un protocollo generale di terapia; tale schema, generalmente articolato su tre livelli successivi di intervento, prevede l'utilizzo di alcuni farmaci di sicura efficacia (clonidina e.v., diuretici dell'ansa in caso di edema polmonare ecc.) (Tab. 2.11).

Quando il farmaco di primo livello scelto non induce, entro un tempo massimo di 30 min, una soddisfacente riduzione della pressione arteriosa con miglioramento della sintomatologia, possono essere impiegate le altre sostanze della prima fase oppure si procede direttamente al secondo livello di intervento; in questa seconda fase sono inseriti clonidina, urapidil, labetalolo e ketanserina, utilizzabili per via endovenosa.

I farmaci antipertensivi di terzo livello, cioè nitroglicerina e diazossido, dovrebbero essere impiegati soltanto dopo aver verificato una risposta scarsa o insoddisfacente verso i farmaci previsti nel secondo livello di trattamento. La nitroglicerina è inserita in questo livello soltanto per le modalità con le quali si somministra; per le altre sue caratteristiche potrebbe affiancarsi ai farmaci di secondo livello.

Urgenze ipertensive In caso di ipertensione severa (pressione diastolica > 109 mmHg), la pressione arteriosa va ridotta gradualmente in un arco di tempo di 24-48 ore con la terapia per os, soprattutto se il paziente è un noto iperteso (70-90% dei casi a seconda delle casistiche). Spesso il rialzo pressorio è dovuto alla scarsa aderenza alla terapia o addirittura alla sospensione della stessa (periodi di "ricreazione terapeutica"). Cosa si deve fare:

- tranquillizzare il paziente sulla sua condizione;
- somministrare eventualmente benzodiazepine per os;
- somministrare la terapia eventualmente sospesa;
- in caso di corretta assunzione aumentare il dosaggio;
- osservare il paziente e misurare nuovamente la pressione arteriosa dopo 30 min.

Se persistono valori di pressione arteriosa elevati (> 200/110 mmHg), somministrare clonidina per os o i.m. oppure labetalolo e.v.

Tabella 2.11 Presidi terapeutici in corso di emergenza ipertensiva

Vasodilatatori diretti	
• Nitroprussiato di sodio	e.v.: 0.25-10 µg/kg/min
• Diazossido	e.v.: 7.25-30 mg/min; b.v.: 50-70 mg
• Nitroglicerina	e.v.: 5-100 µg/min
• Idralazina	b.v.: 10-20 mg; i.m.: 10-50 mg
• Minoxidil	carico orale 5-40 mg
Inibitori adrenergici	
Simpaticolitici ad azione centrale (α ₂ -agonisti centrali)	
• Clonidina	"oral loading": 150 µg; i.m.: 150 µg; b.v.: 150 µg e.v.: 250-500 mg
• Metildopa	
Simpaticolitici ad azione prevalentemente periferica	
• Reserpina	b.v.: 1-5 mg
Bloccanti α-adrenergici (α ₁ -litici)	
• Fentolamina	b.v.: 5-10 mg
Bloccanti β-adrenergici (β-bloccanti)	
• Propranololo	b.v.: 1-10 mg
Bloccanti α- e β-adrenergici (α- e β-bloccanti)	
• Labetalolo	b.v.: 20-80 mg
Ganglioplegici	
• Trimetafano	e.v.: 0,5-5 mg/min
Vasodilatatori indiretti	
Calcio-antagonisti	
• Nifedipina	s.l.: 10-20 mg; b.v.: 1 mg seguito da e.v.: 1 mg/h e.v.: 5-15 mg/h s.l.: 5 mg; b.v.: 5-10 mg; e.v.: 3-25 mg/h
• Nicardipina	
• Isradipina	
• Verapamil	
ACE-inibitori	
• Captopril	25-50 mg
Diuretici dell'ansa	
• Furosemide	b.v.: 40-120 mg e oltre
• Bumetamide	b.v.: 1-5 mg
Altri farmaci	
• Ketanserina	b.v.: 10 mg
• Urapidil	b.v.: 25-50 mg; e.v.: 2 mg/min
• Fenoldopam	e.v.: 0,2-0,5 µg/kg/min

Bibliografia

- Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2719-28.
- Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994;12:609-15.
- Baid S, Nieman LK. Glucocorticoid excess and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:493-9.
- Bakris G, Burszty M, Gavras I et al. Role of vasopressin in essential hypertension: Racial differences. *J Hypertens* 1997;15:545-50.
- Bakris GL, Mangrum A, Copley JB et al. Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997;29:744-50.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
- Bakris GL. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999;1:141-7.
- Barker DJ, Osmond C, Golding J et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7.
- Bevan AT, Honour AJ, Stott FH. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci* 1969;36:329-44.
- Bianchi G. Genetic variations of tubular sodium reabsorption leading to "primary" hypertension: from gene polymorphism to clinical symptoms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289(6):R1536-49.
- Bing RF. Thyroid disease and hypertension. In: Robertson JIS, editor. *Handbook of hypertension: clinical hypertension*. Amsterdam: Elsevier; 1992. pp. 576-93.
- Blake MA, Kalra MK, Maher MM et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics* 2004;24(Suppl 1):S87-S99.
- Blaustein MP, Hamlyn JM. Pathogenesis of essential hypertension. A link between dietary salt and high blood pressure. *Hypertension* 1991;18:III184-95.
- Blaustein MP, Zhang J, Chen L et al. The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. *Hypertension* 2009;53(2):291-8.
- Bohle A, Ratschek M. The compensated and the decompensated form of benign nephrosclerosis. *Pathol Res Pract* 1982;174:357-67.
- Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM et al. Clonidine-suppression test. A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1981;305:623-6.
- Brenner EM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure: loss of one, more the other? *Am J Hypertens* 1998;1:335-47.
- Burket MW, Cooper CJ, Kennedy DJ et al. Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J* 2000;139:64-71.
- Burt MG, Allen B, Conaglen JV. False positive 131I-metaiodobenzylguanide scan in the postoperative assessment of malignant pheochromocytoma secondary to medullary hyperplasia. *NZ Med J* 2002;115:18.
- Davies DL, Connell JMC, Reid R et al. Acromegaly: The effects of growth hormone on blood vessels, sodium homeostasis and blood pressure. In: Robertson JIS, editor. *Handbook of hypertension: clinical hypertension*. Amsterdam: Elsevier; 1992. pp. 545-75.
- Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J* 2002;143:718-24.
- Di Veroli C, Pastorella R. *Emergenze e urgenze ipertensive*. 2a ed. Milano: McGraw-Hill Italia; 1995.
- DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75-197.
- Dustan HP, Humphries AW, deWolfe VG et al. Normal arterial pressure in patients with renal arterial stenosis. *JAMA* 1964;187:1028-9.
- Eisenhofer G, Huysmans F, Pacak K et al. Plasma metanephrines in renal failure. *Kidney Int* 2005;67:668-77.
- Eisenhofer G, Lenders JWM, Goldstein DS et al. Pheochromocytoma catecholamines phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem* 2005;51:735-44.
- Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J et al. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000;36:790-4.
- Eyler WR, Clark MD, Garman JE et al. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal artery stenosis in patients with and without hypertension. *Radiology* 1962;78:879-92.
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.
- Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004;66:281-7.
- Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1996-2000.
- Green L. Implications of recent hypertension trials for the generalist physician: Whom do we treat, and how? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000;1:22-124.
- Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3455-61.
- Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr et al. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972;52:584-94.
- Hall JE, Guyton AC, Brands MW. Pressure-volume regulation in hypertension. *Kidney Int* 1996;55:S35-S41.
- Hayashino Y, Nagata-Kobayashi S, Morimoto T et al. Cost-effectiveness of screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes and additional atherogenic risk factors. *J Gen Intern Med* 2004;19:1181-91.
- Hebert CJ, Vidt DG. Hypertensive crises. *Prim Care* 2008;35(3):475-87.
- Hersbach FMRJ, Bravenboer H, Koolen JJ. Hearty hormones. *Lancet* 2001;358:468.
- Jadresic A, Banks LM, Child DG et al. The acromegaly syndrome. *Q J Med* 1982;51:189-204.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87.
- Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J et al. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:18-20.
- Johnson RJ, Rodriguez-Irube B, Kang DH et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:431-40.
- Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 1978; 304:38-58.
- Keller J, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101-8.
- Klag MJ, Whelton PK, Randan BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-8.
- Krijnen p, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW et al. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1998;129:705-11.
- Lam ASC, Bedard YC, Buckspan ME et al. Surgically curable hypertension associated with reninoma. *J Urol* 1982;128:572-5.
- Lanzani C, Citterio L, Jankaricova M et al. Role of the adducin family genes in human essential hypertension. *J Hypertens* 2005;23(3):543-9.
- Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams' textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. pp. 357-487.
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.
- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75.
- Lifton RP, Wilson FH, Choate KA et al. Salt and high blood pressure: new insight from human genetic studies. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2002;67:445-50.

- Lindop GBM, Leckie BJ, Mimran A. Renin-secreting tumors. In Robertson JIS, Nicholls MC, editors. The renin-angiotensin system. London: Gower Medical; 1993. pp. 54.1–12.
- Luft FC. Geneticism of essential hypertension. *Hypertension* 2004;43:1155–9.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–74.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105–87.
- Mancini T, Kola B, Mantero F et al. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol* 2004;61:768–77.
- Manger WM, Gifford RW, editors. Clinical and experimental pheochromocytoma. Cambridge: Blackwell Science; 1996.
- Manger WM. The vagaries of pheochromocytomas. *Am J Hypertens* 2005;18:1266–70.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–36.
- Manunta P, Bianchi G. Pharmacogenomics and pharmacogenetics of hypertension: update and perspectives-the adducin paradigm. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4 Suppl 2):S30–S35.
- Manunta P, Ferrandi M, Bianchi G et al. Endogenous ouabain in cardiovascular function and disease. *J Hypertens* 2009;27(1):9–18.
- Manunta P, Lavery G, Lanzani C et al. Physiological interaction between alpha-adducin and WNK1-NEDD4L pathways on sodium-related blood pressure regulation. *Hypertension* 2008;52(2):366–72.
- McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD et al. Pheochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust NZ J Med* 2000;30:648–52.
- Muirhead EE. Renal vasodepressor mechanisms: The medullipin, system. *J Hypertens* 1993;11(Suppl 5):S53–8.
- Nabarro JDM. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;26:481–512.
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al. A causal role for uric acid fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F625–31.
- Namhirajan T, Leeh K, Neumann HP et al. Laparoscopic adrenal surgery for recurrent tumours in patients with hereditary pheochromocytoma. *Eur Urol* 2005;47:622–6.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–231.
- Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459–66.
- Pacak K, Goldstein DS, Doppman JL et al. A “pheo” lurks: novel approaches for locating occult pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3641–6.
- Padwal RJ, Hemmelgarn BR, Khan NA et al. Canadian Hypertension Education Program. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension. Part 1: Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. Part 2: Therapy. *Can J Cardiol* 2008;24(6):455–75.
- Perry HM Jr, Miner Jp, Fornoff JR et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:587–94.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick OS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739–45.
- Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA et al. Arterial pressure and hormone relationships in pheochromocytoma. *J Hypertens* 1983;1:373–9.
- Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA et al. Hypertension in hypothyroidism: Arterial pressure and hormone relationships. *Clin Hypertens* 1985;7:1499–514.
- Robertson JIS, Ball SG. L'ipertensione per il clinico. L'ipertensione essenziale, Vol I. Padova: Piccin; 1996.
- Robertson JIS, Ball SG. L'ipertensione per il clinico. Le ipertensioni secondarie, Vol II. Padova: Piccin; 1996.
- Robertson PW, Klidjian A, Harding LK et al. Hypertension due to a renin-secreting tumor. *Am J Med* 1967;43:963–76.
- Romero JC, Feldstein AE, Rodriguez-Porcel MG et al. New insights into the pathophysiology of renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc* 1997;72:251–60.
- Ross ZJ, Griffith DN. The clinical presentation of pheochromocytoma. *Q J Med* 1989;71:485–94.
- Safian RD, Textor SC. Medical progress. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–42.
- Sala C, Ambrosi B, Morganti A. Blunted vascular and renal effects of exogenous atrial natriuretic peptide in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1957–61.
- Sciarrone MT, Stella P, Barlassina C et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension* 2003;41(3):398–403. Epub 2003 Feb 24.
- Sealey JE, Blumenfeld JD, BeLL GM et al. On the renal basis for essential hypertension: Nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 1988;6:763–77.
- Shen WT, Sturgeon C, Clark OH et al. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery* 2004;136:1129–37.
- Smith MC, Rahman M, Dunn MJ. Hypertension associated with renal parenchymal disease. In: Schrier RW, editor. Diseases of the kidney and urinary Tract. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 1363–97.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305–15.
- Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S et al, editors. Williams' textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. pp. 491–551.
- Strandgaard S. Autoregulation of cerebral circulation in hypertension. *Acta Neurol Scand* 1978;57(suppl 66):1.
- Sugihara N, Shimizu M, Kita Y et al. Cardiac characteristics and postoperative courses in Cushing's syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1475–80.
- Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872–8.
- Textor SC. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Urol Clin North Am* 1984;11:373–81.
- 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.
- Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs* 2008;68(3):283–97.
- Vertes V, Grauel JA, Goldblatt H. Renal arteriography, separate renal function studies, and renal biopsy in human hypertension. *N Engl J Med* 1964;270:656–9.
- Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: Prevalence and determinants. *Clin Endocrinol* 2005;63:470–6.
- Vlcek M, Bur A, Woisetschlager C et al. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. *J Hypertens* 2008 Apr;26(4):657–62.
- Walker WG, Neaton JD, Cutler JA et al. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992;268:3085–91.
- Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G et al. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vase Health Risk Manage* 2005;1:291–9.

