

37. Ipertensione

I edizione

In collaborazione con il prof. Enrico Strocchi



(vale per tutto il capitolo)

37. Ipertensione.....	1	37.2.1. Ruolo del sistema renina-angiotensina.....	14
37.1. INQUADRAMENTO NOSOLOGICO.....	3	37.2.2. Ipertensione essenziale.....	15
37.1.1. Ipertensione vascolare.....	3	37.2.3. Fattori genetici.....	15
37.1.2. L'ipertensione arteriosa costituisce un problema diffuso e grave.....	4	37.2.4. Fattori ambientali.....	16
37.1.3. Valori di riferimento dell'ipertensione arteriosa sistemica.....	5	37.2.5. Patogenesi dell'ipertensione essenziale.....	17
37.1.4. Prevalenza.....	6	37.2.6. Meccanismi: ritenzione renale del sodio in eccesso.....	18
37.1.5. Classificazione eziopatogenetica.....	6	37.2.7. Sodio e ipertensione.....	19
37.1.6. Decorso.....	8	37.2.8. Meccanismi: aumento delle resistenze periferiche.....	19
37.1.7. Regolazione della pressione sanguigna normale.....	9	37.2.9. Fattori vasocostrittori.....	20
37.1.8. Ruolo del rene e del cuore.....	10	37.2.10. Aumento di sensibilità periferica alla vasocostrizione.....	21
37.1.9. Resistenze periferiche.....	11	37.2.11. Cronicizzazione.....	21
37.1.10. Effetto di prodotti metabolici.....	12	37.3. PATOLOGIA VASCOLARE.....	22
37.1.11. Autoregolazione vasale.....	12	37.3.1. Morfologia dell'arteriosclerosi ialina.....	22
37.1.12. Renina-angiotensina-aldosterone.....	12	37.3.2. Morfologia dell'Arteriosclerosi iperplastica.....	23
37.2. PATOGENESI DELL'IPERTENSIONE.....	13	37.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	24



37.1. Inquadramento nosologico

37.1.1. IPERTENSIONE VASCOLARE

 Ipertensione vascolare significa aumento della pressione del sangue nei vasi

Si può classificare come

- *ipertensione arteriosa sistemica*
- *ipertensione arteriosa polmonare*
- *ipertensione venosa centrale*
- *ipertensione portale*

 L'ipertensione arteriosa può essere classificata come

- ipertensione sistolica: è aumentata la pressione massima
- ipertensione diastolica: è aumentata la pressione diastolica
- combinata (sistolica-diastolica): è aumentata sia la pressione sistolica sia quella diastolica

 Se non meglio specificato per ipertensione si intende comunemente **ipertensione arteriosa sistemica diastolica, sisto-diastolica o sistolica isolata**: quest'ultima è la forma più comune nel paziente anziano

37.1.2. L'IPERTENSIONE ARTERIOSA COSTITUISCE UN PROBLEMA DIFFUSO E GRAVE

 La pressione sanguigna elevata nelle arterie costituisce un problema medico molto diffuso; le conseguenze sono spesso invalidanti anche perché può rimanere asintomatica fino a stadi tardivi del suo decorso quando il danno provocato non è più recuperabile

 L'ipertensione provoca danni indiretti

- viene considerata come uno dei più importanti fattori di rischio, per lo sviluppo di aterosclerosi e quindi per lo sviluppo sia della malattia coronarica che degli accidenti cerebrovascolari (ictus)

 Direttamente può provocare:

- insufficienza cardiaca congestizia (cardiopatía ipertensiva)
- aneurisma e dissezione aortica
- insufficienza renale cronica

37.1.3. VALORI DI RIFERIMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA SISTEMICA

 Il rischio di sviluppare lesioni aterosclerotiche è proporzionale ai valori pressori anche quando questi sono inferiori a 140/90 mm di Hg, cioè nell'ambito dei valori pressori considerati "normali"

La stretta relazione fra valori pressori ed aterosclerosi è confermata:

- dalla mancanza di lesioni aterosclerotiche nella circolazione polmonare dove i valori pressori sono molto bassi;
- dalla comparsa di lesioni aterosclerotiche nell'arteria polmonare e nei suoi rami principali quando sia presente una ipertensione arteriosa polmonare

categoria	sistolica (mm Hg)	diastolica (mm Hg)	Tabella 41-1. Classificazione della pressione sanguigna negli adulti
Normale	< 130	< 85	Classificazione della pressione sanguigna negli adulti*
Normale alta	130-139	85-89	
Ipertensione			*Sulla base di almeno due misurazioni effettuate correttamente in almeno due diverse occasioni, in ambulatorio. Per la pressione auto misurata a domicilio o misurata con apparecchi portatili (monitoraggio pressorio o ABPM delle 24 ore) i valori "normali" sono più bassi
Stadio 1 (lieve)	140-159	90-99	
Stadio 2 (moderata)	160-179	100-109	
Stadio 3 (severa)	≥ 180	≥ 110	
Sistolica isolata	≥ 140	< 90	

37.1.4. PREVALENZA

 La prevalenza della malattia ipertensiva nella popolazione generale è pari al 30-40% delle persone incluse nei programmi di *screening*

- la prevalenza aumenta con l'età
- la etnie nere africane ed afroamericane sono colpite con una frequenza all'incirca doppia rispetto a quelle caucasiche ed asiatiche, e sono apparentemente più vulnerabili alle complicanze
- la riduzione della pressione sanguigna ha effetti diretti sull'incidenza e sulla di mortalità per cardiopatia ischemica (infarto miocardico), insufficienza cardiaca e ictus cerebrale

37.1.5. CLASSIFICAZIONE EZIOPATOGENETICA

-  ● *Ipertensione essenziale o idiopatica (90-95%)*
- *Ipertensione secondaria (5-10%) a causa*
- renale
 - endocrina
 - cardiovascolare
 - neurologica

Tabella 37.2: Ipertensione secondaria

Cause renali	Cause endocrine
● glomerulonefrite acuta e cronica ● pielonefrite cronica ● rene policistico ● vasculiti renali ● tumori che producono renina	● iperfunzione surrenalica (sindrome di Cushing, iper-aldosteronismo primario, iperplasia surrenalica, ingestione di liquirizia) ● ormoni esogeni (glucocorticoidi, estrogeni, simpatico-mimetici, cibo contenente tiramina, inibitori delle monoammino-ossidasi) ● feocromocitoma ● acromegalia ● ipo-tiroidismo (mixedema) ● iper-tiroidismo (tireotossicosi)
Cause cardiovascolari	Cause neurologiche
● coartazione dell'aorta ● poliarterite nodosa ● rigidità dell'aorta ● aumento della gittata cardiaca ● aumento del volume intra-vascolare (policitemia vera, eccessive trasfusioni)	● psicogene ● aumentata pressione intra-cranica ● sindrome delle apnee notturne (OASIS) ● stress acuti, compresi quelli chirurgici

37.1.6. DECORSO



L'ipertensione si divide in base al decorso in:

- ipertensione benigna
- ipertensione accelerata o maligna

Ipertensione benigna



Nella maggior parte dei casi, l'ipertensione rimane contenuta entro livelli moderati ed ha un decorso piuttosto stabile, per anni o decenni, ed è compatibile con una lunga sopravvivenza, anche se espone ad un rischio aumentato di:

- infarto miocardico
- insufficienza cardiaca
- ictus (infarto cerebrovascolare)

Ipertensione maligna



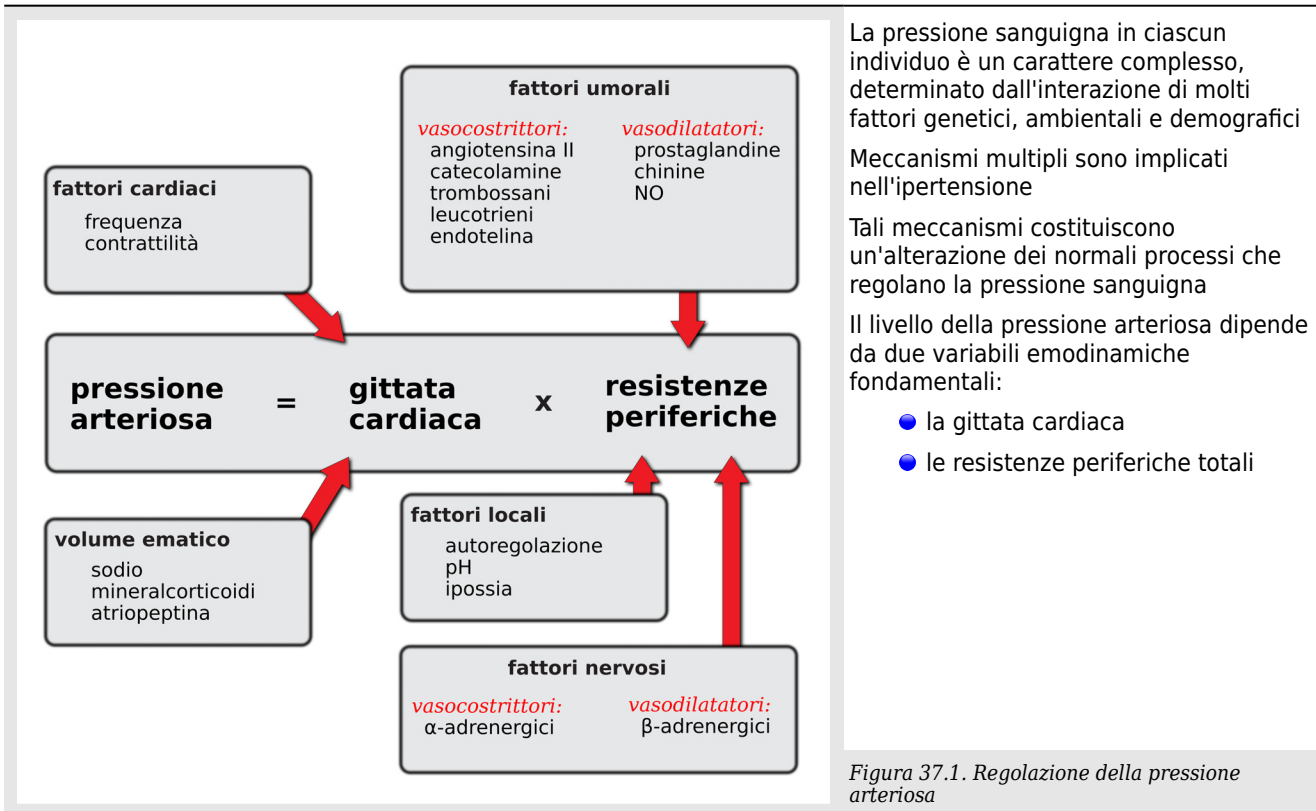
In meno del 5% dei soggetti ipertesi, la pressione ematica si eleva rapidamente e, se non trattata, porta a complicanze gravi/morte nel giro di 1-2 anni. Questa forma è definita ipertensione accelerata o maligna

Il quadro clinico manifesto dell'ipertensione maligna è costituito da

- ipertensione severa (con pressione diastolica superiore a 120 mm Hg)
- insufficienza renale
- encefalopatia ipertensiva
- emorragie ed essudati retinici, con o senza edema papillare

Questa forma di ipertensione può svilupparsi in persone precedentemente normotese ma, più frequentemente, si sovrappone ad un'ipertensione preesistente, sia essenziale che secondaria

37.1.7. REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE SANGUIGNA NORMALE



37.1.8. RUOLO DEL RENE E DEL CUORE

Il rene è l'organo principale deputato a mantenere costante il volume ematico ed ha un ruolo importante nella genesi dell'ipertensione essenziale e di alcune forme secondarie

- Quando il volume ematico si riduce, la filtrazione glomerulare diminuisce e questo causa l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, cui consegue aumento delle resistenze periferiche e ritenzione di sodio e acqua (= espansione del volume)
- Il rene produce anche numerose sostanze ad azione vasodilatatrice o anti-ipertensiva che controbilanciano gli effetti dell'angiotensina. Queste sostanze comprendono: le prostaglandine, un sistema chinina-caliceina urinario, il fattore attivante le piastrine e l'ossido nitrico
- A parità di resistenze periferiche, la pressione dipende dalla gittata cardiaca che, a sua volta dipende dal volume ematico
- In presenza di un sovraccarico di volume/pressione a livello cardiaco un aumento dei peptidi natriuretici atriali causa inibizione del riassorbimento di sodio a livello dei tubuli distali del rene (= riduzione del volume circolante) e vasodilatazione

37.1.9. RESISTENZE PERIFERICHE



La resistenza periferica globale dipende dalle resistenze arteriolari, che sono correlate alle dimensioni del lume vasale

Questo, a sua volta, è determinato dallo spessore delle pareti arteriolari e dagli effetti degli stimoli ormonali e nervosi, che possono esercitare un'azione vasocostrittrice o vasodilatatrice

● *Il tono della parete vascolare dipende dalla competizione di agenti vasocostrittori*

- angiotensina II
- catecolamine
- trombossano
- leucotrieni
- endotelina

● *ed agenti vasodilatatori*

- chinine
- prostaglandine
- ossido d'azoto (NO)

37.1.10. EFFETTO DI PRODOTTI METABOLICI



Anche alcuni prodotti metabolici (come l'acido lattico, gli ioni idrogeno e l'adenosina) e l'ipossia hanno azione vasodilatatrice locale

37.1.11. AUTOREGOLAZIONE VASALE



Un'importante proprietà intrinseca dei vasi, che interviene nella regolazione delle resistenze vascolari è l'autoregolazione, un processo in cui l'aumento della pressione di perfusione provoca vasocostrizione. Si tratta essenzialmente di un meccanismo di adattamento, che ha lo scopo di evitare l'eccessiva perfusione dei tessuti

Per converso, quando la pressione di perfusione si riduce, la vasodilatazione indotta dal meccanismo di autoregolazione permette di mantenere costante l'apporto ematico all'interno di un intervallo abbastanza ampio di pressioni di perfusione

Il meccanismo dell'autoregolazione è indispensabile per il normale funzionamento di organi vitali come ad es. il cervello

37.1.12. RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE



Il sistema renina-angiotensina-aldosterone influenza sia le resistenze periferiche che l'omeostasi del sodio

La renina elaborata dalle cellule iuxta-glomerulari del rene trasforma l'angiotensinogeno plasmatico in angiotensina I, e quest'ultima è trasformata in angiotensina II dall'enzima convertente l'angiotensina (ACE)

L'angiotensina II altera la pressione ematica, aumentando sia le resistenze periferiche che il volume sanguigno

- il primo effetto è ottenuto per mezzo della capacità di causare vasocostrizione attraverso l'azione diretta sul muscolo liscio vascolare
- il secondo effetto è mediato dalla stimolazione della secrezione di aldosterone che aumenta il riassorbimento tubulare distale del sodio e quindi dell'acqua

37.2. Patogenesi dell'ipertensione

☞ L'ipertensione arteriosa insorge quando intervengono modificazioni che alterano le relazioni tra il volume ematico e le resistenze periferiche totali

☞ La patogenesi dell'ipertensione essenziale è multifattoriale e non definita

☞ La patogenesi delle forme secondarie di ipertensione sono conosciute nella maggior parte dei casi, ad esempio:

- **ipertensione reno-vascolare**: la stenosi dell'arteria renale causa diminuzione del flusso glomerulare e della pressione nell'arteriola afferente al glomerulo e questo induce la secrezione di renina ad opera delle cellule iuxta-glomerulari. La vasocostrizione indotta dall'angiotensina II aumenta le resistenze periferiche e attraverso un meccanismo mediato dall'aldosterone, aumenta il riassorbimento di sodio e di conseguenza il volume ematico
- **feocromocitoma**, (un tumore della midollare del surrene): le catecolamine prodotte dalle cellule tumorali causano episodi di vasocostrizione e pertanto inducono ipertensione

37.2.1. RUOLO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

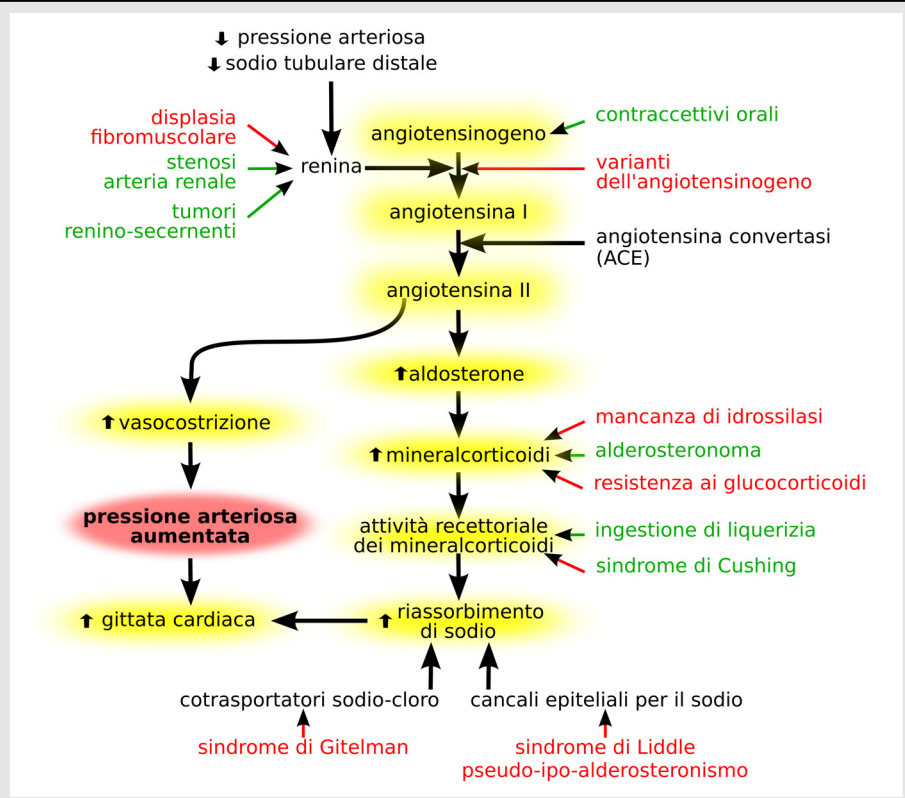
Figura 37.2. Ruolo del sistema renina-angiotensina nella regolazione della pressione sanguigna

Modificato da Lifton (1996)

I costituenti del sistema renina-angiotensina-aldosterone sono mostrati in nero

Le malattie genetiche che hanno effetti sulla pressione sanguigna sono in rosso, le frecce indicano il bersaglio della mutazione

I disordini acquisiti che alterano la pressione sanguigna attraverso questo meccanismo sono indicati in verde



37.2.2. IPERTENSIONE ESSENZIALE



L'ipertensione essenziale deriva dall'interazione di fattori ambientali e genetici che interferiscono con la gittata cardiaca, le resistenze periferiche o entrambe

37.2.3. FATTORI GENETICI



Nella genesi dell'ipertensione sono implicati fattori ereditari

Variazioni della pressione sanguigna possono dipendere da effetti cumulativi su più alleli di diversi geni che influenzano la pressione sanguigna sia nella norma che nell'ipertensione

- la pressione sanguigna ha una distribuzione continua: l'ipertensione rappresenta l'estremo della curva di distribuzione
- anche se alterazioni di un singolo gene possono essere responsabili dell'ipertensione in rari casi, è più probabile che essa sia un disordine poligenico ed eterogeneo con mutazioni e polimorfismo di diversi *loci* genici

Eterogeneità, geneticamente determinata, del sistema renina-angiotensina



Esiste un'associazione fra la predisposizione all'ipertensione essenziale e varianti molecolari specifiche del gene che codifica per l'angiotensinogeno e per il recettore di tipo I dell'angiotensina

Variazioni genetiche del sistema renina-angiotensina possono anche contribuire alle differenze razziali della pressione sanguigna

37.2.4. FATTORI AMBIENTALI



Fattori ambientali sono coinvolti nell'espressione delle anomalie genetiche in maniera determinante

La loro prevenzione è parte essenziale di ogni prevenzione e cura dell'ipertensione clinicamente significativa

I fattori ambientali che possono favorire lo sviluppo dell'ipertensione sono:

- stress
- obesità
- fumo
- scarsa attività fisica
- eccessivo consumo di sale

37.2.5. PATOGENESI DELL'IPERTENSIONE ESSENZIALE

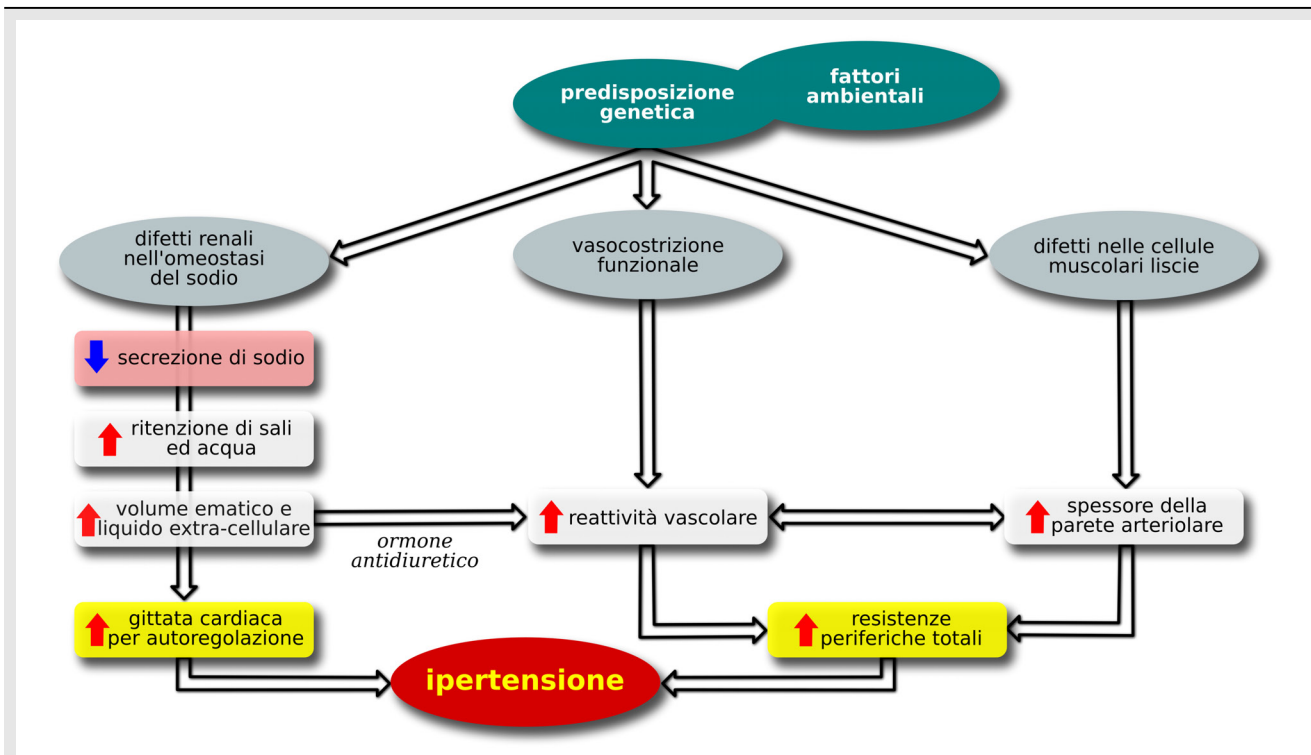


Figura 37.3. Patogenesi dell'ipertensione essenziale. Da Kumar (2005), modificato

37.2.6. MECCANISMI: RITENZIONE RENALE DEL SODIO IN ECCESSO

Figura 37.4. Ipertensione: ritenzione di sodio come iniziante

Esistono fattori genetici che determinano una riduzione dell'escrezione renale del sodio, in presenza di normale pressione arteriosa, come evento iniziante



37.2.7. SODIO E IPERTENSIONE

I dati che supportano l'importanza dell'omeostasi del sodio nell'ipertensione sono i seguenti:

- l'aumento della pressione con l'età è direttamente correlata con l'aumento del livello dell'assunzione del sodio
- i soggetti che consumano poco sodio non presentano di solito ipertensione, ma quando gli stessi soggetti iniziano a consumarne di più l'ipertensione compare
- alcuni individui con elevato consumo di sodio per un breve periodo di tempo sviluppano un aumento delle resistenze vascolari e della pressione sanguigna
- la restrizione dell'utilizzo del sodio abbassa la pressione sanguigna nella maggior parte degli individui
- i diuretici sono farmaci efficaci come anti-ipertensivi in quanto favoriscono l'escrezione del sodio

37.2.8. MECCANISMI: AUMENTO DELLE RESISTENZE PERIFERICHE

L'aumento delle resistenze è causato sia da:

- fattori che inducono una vasocostrizione funzionale
- da stimoli che determinano una modificazione strutturale della parete dei vasi (es.: ipertrofia, rimodellamento e iperplasia delle cellule muscolari lisce) che porta ad un ispessimento della parete, restringimento del lume o entrambi

37.2.9. FATTORI VASOCOSTRITTORI

I fattori vasocostrittori sono rappresentati da:

- fattori comportamentali o neurogeni, come è dimostrato dalla riduzione della pressione ematica che viene ottenuta in seguito alla distensione (risposta da distensione)
- aumentato rilascio di sostanze vasocostrittrici (es.: renina, catecolamine, endotelina)
- una maggiore sensibilità della tonaca muscolare liscia dei vasi agli agenti vasocostrittori

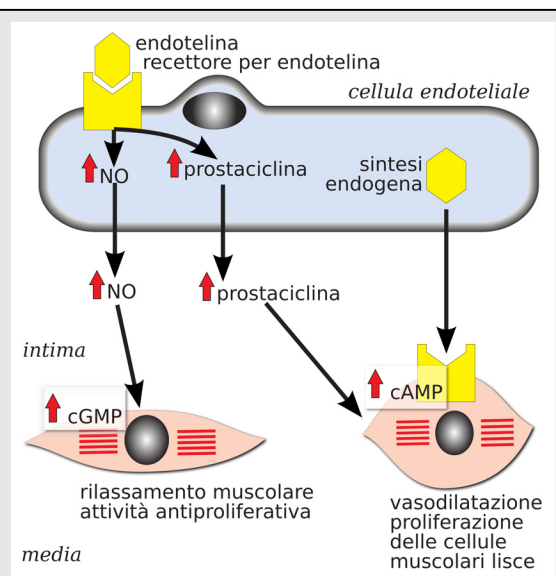


Figura 37.5. Endotelina: effetti multipli. Da Kumar (2005) ridisegnato

37.2.10. AUMENTO DI SENSIBILITÀ PERIFERICA ALLA VASOCOSTRIZIONE

-  L' aumento della sensibilità è conseguente ad un'alterazione genetica del trasporto del sodio e del calcio attraverso la membrana cellulare, che causa un aumento della concentrazione di calcio intra-cellulare e la contrazione delle cellule muscolari lisce
-  Alcuni agenti vasocostrittori fungono anche da fattori di crescita per le cellule muscolari lisce e deposizione di matrice extra-cellulare
- I geni da cui dipendono questi agenti modulano
- la proliferazione delle cellule muscolari lisce
 - l'aumento del tono vascolare
- determinando
- un ispessimento della parete vascolare
 - vasocostrizione

37.2.11. CRONICIZZAZIONE

-  Le influenze vasocostrittive croniche causano esse stesse ispessimento della struttura dei vasi con conseguente perdurare dell'ipertensione arteriosa

37.3. Patologia vascolare

-  L'ipertensione genera:
- **aterosclerosi** nei grossi vasi ad alta pressione
- L'ipertensione accelera il processo aterogenetico e determina alterazioni strutturali nelle pareti dei vasi sanguigni, che aumentano il rischio di dissezione aortica e di emorragia cerebrale
- **arteriolosclerosi** nelle piccole arterie responsabili delle resistenze periferiche
- In corso di ipertensione, si repertano lesioni dei piccoli vasi sanguigni:
- l'arteriolosclerosi ialina
 - l'arteriolosclerosi iperplastica

37.3.1. MORFOLOGIA DELL'ARTERIOLOSCLEROSI IALINA

-  È frequente nei soggetti anziani: le lesioni sono più severe e diffuse sono nei pazienti ipertesi
- L'arteriolosclerosi ialina è presente anche nel diabete
- Lo *stress* emodinamico cronico dell'ipertensione o quello di natura metabolica correlato al diabete accentuano il danno endoteliale, portando alla filtrazione delle sostanze plasmatiche, con conseguente deposizione di sostanza ialina
- La stenosi del lume arteriolare determina un minor afflusso di sangue agli organi colpiti

37.3.2. MORFOLOGIA DELL'ARTERIOSCLEROSI IPERPLASTICA



La forma iperplastica dell'arteriosclerosi è caratteristica dell'ipertensione maligna (pressione diastolica superiore a 110 mm Hg) ed è segno di prognosi infausta

È facilmente individuabile al microscopio ottico, sotto forma di un ispessimento a strati concentrici, detto a bulbo di cipolla, delle pareti arteriolari, accompagnato da un progressivo restringimento del lume

Le lesioni iperplastiche sono associate frequentemente a depositi di sostanza fibrinoide o a necrosi acuta delle pareti vasali, (**arteriolite necrotizzante**)

Possono essere interessate le arteriole di ogni distretto corporeo, anche se le più colpite sono quelle del rene

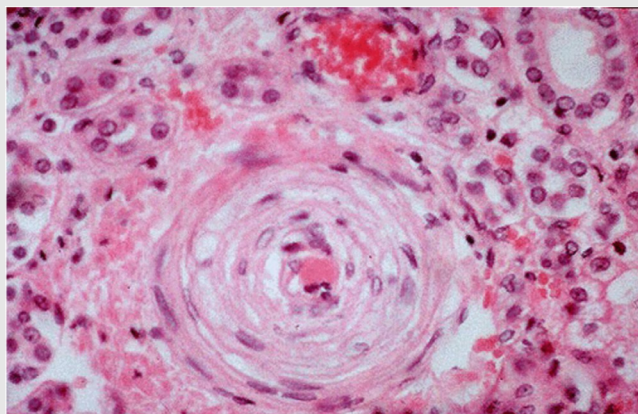


Figura 37.6. Arteriosclerosi iperplastica

Da: library.med.utah.edu/webpath

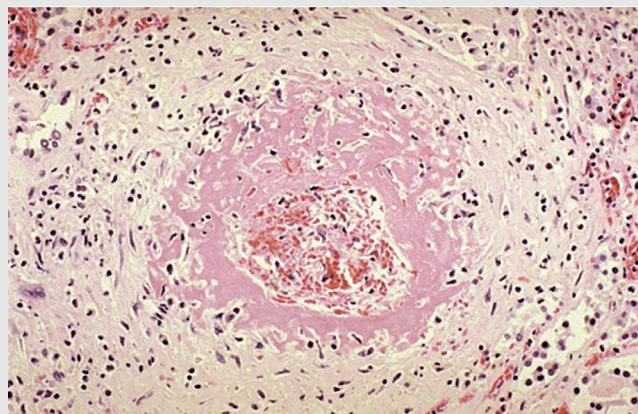


Figura 37.7. Arteriosclerosi necrosi fibrinoide del glomerulo

Da: library.med.utah.edu/webpath

37.4. Principali fonti utilizzate

Kotchen, T.A. (2008) Hypertensive vascular disease. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1549-1562

Lifton, R.P. (1996) Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 272, 676-680

Kumar, V., Fausto, N, Abbas, A. (2005) *Robbins and Cotran's Pathologic basis of disease*. VII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Siti web

library.med.utah.edu/WebPath

visitato il 01/12/2009

accessibile il 22/06/2011