

# Ipertensione e circolo coronarico

Francesco Fedele, Silvio Romano

*I Cattedra di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Respiratorie, Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

**Key words:**  
**Hypertension;**  
**Coronary**  
**microcirculation;**  
**Ischemic heart disease.**

**The main alteration of coronary circulation in systemic hypertension is mostly dependent on the reduction of the coronary vasodilating reserve, due to various mechanisms: left ventricular hypertrophy, functional and structural alterations of the coronary microcirculation, anatomic modifications, and atherosclerosis of epicardial vessels. The role of endothelial dysfunction is important as well. Diagnosis of myocardial ischemia is, therefore, difficult in these subjects. The use of exercise ECG is limited by a high false positive incidence in diagnosing coronary stenosis, whereas exercise stress echocardiography, far more specific, may be considered the diagnostic tool of choice.**

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 13-16)

*Per la corrispondenza:*

Prof. Francesco Fedele

*I Cattedra di  
Cardiologia  
Dipartimento di Scienze  
Cardiovascolari e  
Respiratorie  
Università degli Studi  
"La Sapienza"  
Policlinico Umberto I  
Viale del Policlinico, 155  
00161 Roma  
E-mail:  
ffedele@axrma.uniroma1.it*

L'ipertensione arteriosa, per la sua ampia diffusione nella popolazione giovane-adulta ed anziana, può essere definita la più frequente malattia cardiovascolare. Il rapporto tecnico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce, infatti, l'ipertensione come "il più frequente disordine cardiovascolare", presente in circa il 20% della popolazione adulta in molti paesi<sup>1</sup>. Essa rappresenta, inoltre, una delle principali cause di eventi coronarici. Nello studio di Framingham<sup>2</sup>, infatti, a 30 anni dall'inizio dell'osservazione, l'incidenza di angina pectoris, infarto miocardico e morte improvvisa era del 17.4% nei maschi e del 9.6% nelle femmine tra i soggetti normotesi, ma era circa il doppio nei soggetti con ipertensione arteriosa lieve (pressione arteriosa 140-159/90-94 mmHg), con percentuali ancora maggiori nei pazienti ipertesi con valori pressori più elevati.

Questi semplici rilievi epidemiologici testimoniano la rilevanza dei rapporti tra ipertensione e cardiopatia ischemica e, quindi, l'importanza delle alterazioni della circolazione coronarica che si realizzano nel cuore del soggetto iperteso.

L'aumento del rischio coronarico nell'iperteso è spiegabile sia con le modificazioni anatomiche e funzionali del circolo coronarico, ma anche del miocardio, sia con il fatto che l'ipertensione spesso si associa ad altri importanti fattori di rischio (per esempio diabete e dislipidemia)<sup>2</sup>.

L'alterazione fondamentale del circolo coronarico nell'ipertensione è sostanzialmente riconducibile ad una riduzione della riserva vasodilatatrice coronarica, che può es-

sere dovuta a svariati meccanismi: ipertrofia ventricolare sinistra, alterazioni funzionali e strutturali del microcircolo coronarico, aterosclerosi dei vasi epicardici.

L'ipertrofia ventricolare sinistra è un processo di rimodellamento globale che interessa, in maniera non uniforme, i miociti, i vasi e il tessuto interstiziale e che può essere associata ad ischemia miocardica, indipendentemente dalla presenza di stenosi coronariche dei grossi vasi subepicardici. Studi da tempo condotti presso la nostra Scuola<sup>3,4</sup> ci hanno consentito di esaminare a fondo il quadro fisiopatologico dell'ipertrofia ventricolare dell'iperteso, confrontandola con quella "fisiologica" dell'atleta. In quest'ultimo caso la massa ventricolare è aumentata, ma il rapporto massa/volume (valutato all'ecocardiogramma) non incrementa; al contrario, nell'ipertrofia patologica il rapporto massa/volume è sempre > 1. A tale rimodellamento anatomico ne corrisponde uno funzionale, con compliance del ventricolo sinistro aumentata nell'atleta e ridotta nell'iperteso. Ciò è riconducibile a modificazioni biochimiche e strutturali del tessuto, in particolare del connettivo, ed è testimoniato dalle diverse modalità di riempimento durante la fase diastolica: mediante lettura computerizzata di tracciati ecocardiografici monodimensionali, già molti anni fa abbiamo osservato come il riempimento nell'atleta si concentra nella prima fase protodiastolica, mentre nell'ipertrofia dell'iperteso esso si realizza prevalentemente in fase pre-sistolica<sup>3</sup>.

A questo adeguamento morfologico del ventricolo sinistro corrisponde un adegua-

mento anche del flusso coronarico. Esistono osservazioni di coronarie di calibro aumentato in autopsie di atleti attivi fino in età avanzata, così come di vasi coronarici di calibro aumentato valutati in modo incruento mediante ecocardiografia. Nell'ipertrofia patologica, invece, si riscontra spesso un'alterazione morfologica dei vasi coronarici di primo e secondo ordine, rappresentata da una serpiginosità dei vasi stessi<sup>4</sup>. Tale rilievo, in passato considerato del tutto fisiologico, in realtà si riscontra con grande frequenza nei soggetti con ipertensione (65% nella nostra esperienza). La tortuosità e l'allungamento del vaso inducono un aumento della resistenza al flusso per la legge di Poiseuille. Mediante analisi computerizzata abbiamo inoltre potuto osservare che, in realtà, pur verificandosi un aumento della lunghezza e una riduzione del diametro con conseguente aumento delle resistenze, il volume coronarico rimane immutato, per cui si verifica una sproporzione tra volume coronarico immutato e massa miocardica aumentata. Tale tortuosità coronarica appare in rapporto ai valori di pressione media aortica (la sua incidenza cresce al crescere dei valori di pressione media del soggetto iperteso) e va aumentando man mano che aumenta il rapporto massa/volume.

L'ipertrofia miocardica porta, quindi, ad un'alterazione della circolazione coronarica per modificazioni anatomiche a diversi livelli: l'aumento di massa e le modificazioni del connettivo interstiziale, che sicuramente creano un ostacolo alla circolazione intramurale; l'alterazione morfologica dei vasi subepicardici con la loro tortuosità, nonché l'alterazione morfologica delle arteriole coronariche. Le alterazioni del microcircolo sono rappresentate da una rarefazione del letto vascolare, in quanto la neoformazione capillare è inadeguata rispetto all'ipertrofia delle fibre miocardiche e, inoltre, la fibrosi interstiziale può aumentare la distanza intercapillare ed ostacolare, perciò, la diffusione dell'ossigeno. Va poi tenuto presente il ruolo svolto dalle resistenze extravascolari, più evidente a livello degli strati subendocardici, anche per gli aumenti pressori legati alla disfunzione diastolica già citata. A livello prettamente arteriolare si osserva aumento dello spessore e dell'area della parete per iperplasia e/o ipertrofia delle cellule muscolari lisce, con conseguente riduzione del rapporto lume/parete, il che comporta due importanti effetti funzionali: limitata capacità di vasodilatazione ed aumentata risposta a stimoli vasocostrittori<sup>5</sup>.

Tali arteriole, infatti, presentano anche un'alterazione funzionale, con abnorme risposta all'acetilcolina e alle prostaglandine. A tale proposito, in nostre precedenti osservazioni abbiamo potuto osservare come, durante cold pressor test in pazienti ipertesi senza stenosi coronariche, le resistenze arteriolari coronariche presentino un comportamento del tutto opposto a quello che si verifica normalmente: invece della riduzione delle resistenze in risposta all'aumento di flusso si verifica una mancata riduzione o addirittura un loro aumento<sup>6</sup>. Tali osservazioni avvalorano l'esistenza di una disreattività

arteriolare nel circolo coronarico, così come già dimostrato per le arteriole polmonari nell'ipertensione polmonare da insufficienza respiratoria<sup>7</sup> e per le arteriole sistemiche nell'ipertensione arteriosa essenziale<sup>8</sup>.

La rilevanza funzionale di tale disreattività arteriolare è anche dimostrata dalle osservazioni di ridotta riserva coronarica in ipertesi senza ipertrofia ventricolare sinistra ed in casi di ipertensione borderline senza coronaropatia<sup>9</sup>, nonché dalle osservazioni di un minor incremento di flusso coronarico durante pacing atriale in ipertesi senza coronaropatia rispetto ai soggetti normali<sup>10</sup>.

La riduzione della riserva coronarica in questi soggetti senza lesioni dei vasi coronarici subepicardici può essere considerata come l'espressione, a livello coronarico, delle alterazioni della funzione endoteliale che sono state osservate, sia in studi sperimentali sia in studi clinici, nel soggetto iperteso. Infatti, sperimentazioni farmacologiche nell'uomo hanno fornito prove indirette di una diminuita produzione basale e stimolata di ossido nitrico nei pazienti ipertesi<sup>11,12</sup>. Inoltre, in questi pazienti, l'attivazione delle cellule endoteliali porta alla liberazione anche di sostanze ad azione vasocostrittiva, al momento identificate come prostanoidi e soprattutto come radicali liberi dell'ossigeno, che distruggono l'ossido nitrico riducendone la biodisponibilità, conseguenza quindi di stress ossidativo<sup>13</sup>. È stata inoltre dimostrata una correlazione inversa tra risposta vasodilatatoria, indotta dall'acetilcolina, ed i valori di pressione diastolica nel paziente iperteso con ipertrofia ventricolare sinistra rispetto al normoteso<sup>14</sup>.

Infine, una riduzione della riserva coronarica può essere dovuta alla presenza di lesioni aterosclerotiche dei grossi vasi epicardici. L'ipertensione arteriosa è, come noto, un importante fattore di rischio per lo sviluppo, l'estensione e la progressione dell'aterosclerosi coronarica<sup>15</sup>. Infatti, nei soggetti ipertesi si verifica l'attivazione di vari meccanismi che promuovono la formazione e la progressione della placca aterosclerotica, tra cui una ridotta disponibilità di ossido nitrico, sostanza dotata di proprietà antiaterogene. La ridotta disponibilità di ossido nitrico è, a sua volta, come già detto, causa di disfunzione endoteliale, che può ulteriormente favorire la comparsa di eventi ischemici, sia attraverso l'alterata vasomotilità come fattore dinamico di instabilità della placca aterosclerotica, sia aumentando l'aggregabilità piastrinica.

In conclusione, i fattori che influiscono sul circolo coronarico nel paziente iperteso appaiono molteplici e intercorrelati. Tale complessità fisiopatologica rende particolarmente arduo, ma allo stesso tempo affascinante, l'approccio al paziente con ipertensione arteriosa (soprattutto se con ventricolo ipertrofico) e sospetta ischemia miocardica.

### **La diagnosi di ischemia miocardica nel paziente iperteso**

Come abbiamo visto, la genesi dell'ischemia miocardica nel soggetto iperteso è complessa e la sua identificazione spesso non è agevole. La disfunzione microcircolatoria coronarica può avere un ruolo indipendente dal danno aterosclerotico dei vasi epicardici ed influenzare notevolmente la risposta ai test provocativi. Per tale motivo i rapporti tra marker di ischemia, presenza di ipertrofia miocardica e danno coronarico appaiono spesso elusivi nel paziente iperteso, tanto è vero che le stesse linee guida congiunte ANMCO-SIC-SIIA<sup>16</sup> si "cimentano" nella diagnosi di coronaropatia, e non di ischemia, sottolineando preliminarmente che: 1) la percentuale di pazienti con angina tipica e coronarie normali è elevata; 2) la vasomotricità coronarica è alterata; 3) la prevalenza di ischemia silente è alta; 4) sono spesso riscontrabili lesioni anatomiche dei piccoli vasi (microangiopatia).

In questo complesso panorama, l'approccio al paziente iperteso con sintomatologia dolorosa precordiale, tipica o atipica, deve necessariamente partire con una valutazione diagnostica di facile applicabilità e bassi costi, dato l'enorme numero di soggetti con malattia ipertensiva.

L'elettrocardiogramma da sforzo rappresenta normalmente il primo step. Modificazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico indotte dall'esercizio sono state riportate in una percentuale elevata (dal 23 al 37%) di pazienti ipertesi, ma solo in una parte di essi l'alterazione elettrocardiografica riflette un'ischemia secondaria ad una stenosi emodinamicamente significativa di un vaso epicardico<sup>17,18</sup>, in particolare nei soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra<sup>19</sup>. In definitiva, nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, il rilievo di ischemia miocardica con l'elettrocardiogramma da sforzo è senz'altro problematico, dal momento che le anomalie della ripolarizzazione ventricolare tendono ad accentuarsi durante esercizio, indipendentemente dalla presenza di coronaropatia. Pertanto, in tali pazienti dovrebbero essere presi in considerazione altri accertamenti diagnostici, in particolare l'ecocardiogramma da stress.

L'introduzione dell'ecocardiogramma da sforzo nell'iter diagnostico della cardiopatia ischemica risale ormai ad una ventina di anni fa<sup>6,20</sup> ed è vanto della nostra Scuola, anche se solo da pochi anni ha finalmente raggiunto il riconoscimento internazionale che la metodica merita<sup>21,22</sup>. Il marker meccanico (alterazione acuta e reversibile della cinesi regionale del ventricolo sinistro) rappresenta infatti l'unico marker incruento certo di ischemia miocardica, come dimostrato dagli elevati valori di specificità riportati in letteratura<sup>21,22</sup>. Anche le iniziali obiezioni circa la fattibilità della metodica sono ormai superate con le moderne tecniche disponibili (*quad screen*, *cine loop*, imaging in seconda armonica, eco-contrastografia, acquisizione in digitale). Nella nostra esperienza, l'elettrocardiogramma da sforzo risulta positivo in circa il 46% dei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra senza stenosi coronariche significative, mentre, negli stessi soggetti, l'ecocardiogramma è po-

sitivo solo nel 15%, con valore predittivo positivo notevolmente più elevato<sup>23</sup>. I risultati dell'ecocardiogramma da sforzo non sono influenzati, quindi, dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, come dimostrato anche da altri studi<sup>22</sup>.

Anche l'eco durante stress farmacologico ha mostrato una buona accuratezza diagnostica in soggetti ipertesi<sup>24</sup>.

In definitiva, perciò, l'impiego dell'ecocardiografia in associazione ad un test provocativo di ischemia può essere considerata la modalità di studio di scelta nei pazienti ipertesi con sospetta coronaropatia.

Infine, qualche considerazione sull'uso della scintigrafia perfusionale. Studi clinici e sperimentali hanno consentito di osservare un'abnorme regolazione del flusso coronarico in condizioni di stress nell'ipertensione arteriosa, anche in assenza di coronaropatia angiograficamente rilevabile<sup>10</sup>. Questo processo può non essere omogeneo, e determinare, quindi, anomalie regionali della perfusione. Un'eterogenea distribuzione della perfusione può, inoltre, essere causata da una non uniforme distribuzione delle alterazioni anatomiche e funzionali che, come abbiamo visto, si verificano nel complesso processo di rimodellamento che porta all'ipertrofia (alterazioni strutturali dei miociti, fibrosi interstiziale, rarefazione della microvascolatura coronarica, disomogenea distribuzione dello stress di parete sistolico e diastolico). Tutti questi fattori possono determinare la comparsa di difetti di perfusione da stress che non siano espressione di coronaropatia e, in molti casi, nemmeno di ischemia, limitando notevolmente l'accuratezza diagnostica della scintigrafia nel paziente iperteso.

In conclusione, il test di primo impiego nel paziente iperteso con sospetto di ischemia miocardica può ancora essere rappresentato dall'elettrocardiogramma da sforzo, in considerazione della facilità di applicazione, del basso costo e del fatto che una risposta negativa permette di escludere con ottima probabilità la presenza di coronaropatia significativa. Tuttavia, alcune importanti limitazioni vanno tenute presenti: 1) in caso di test positivo l'aggiunta della metodica ecocardiografica consente, con maggiore accuratezza, di identificare i soggetti "falsi positivi"; 2) nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra e/o con alterazioni della fase di ripolarizzazione all'elettrocardiogramma di base va senz'altro preferito un approccio immediato con ecocardiografia da sforzo, proprio in considerazione dell'elevata incidenza di "falsi positivi" che l'elettrocardiogramma comporta in questi casi.

## Riassunto

L'alterazione fondamentale del circolo coronarico nell'ipertensione è sostanzialmente riconducibile ad una riduzione della riserva vasodilatatrice coronarica, che può essere dovuta a svariati meccanismi: ipertrofia ventricolare sinistra, alterazioni funzionali e strutturali del

microcircolo coronarico, modificazioni anatomiche ed aterosclerosi dei vasi epicardici. Un ruolo importante è anche svolto dalla disfunzione endoteliale. La diagnosi di ischemia miocardica è pertanto particolarmente impegnativa in questi soggetti. L'uso dell'elettrocardiogramma da sforzo è limitato da un'elevata incidenza di falsi positivi nella diagnosi di coronaropatia, mentre l'ecocardiografia da sforzo, più specifica, può essere considerata la metodica di scelta.

**Parole chiave:** Iperensione arteriosa; Microcircolo coronarico; Cardiopatia ischemica.

## Bibliografia

1. WHO Expert Committee. Hypertension control. WHO Technical Report Series 862. Geneva: World Health Organization, 1997.
2. Wilson PWF, Kannel WB. Hypertension, other risk factors, and the risk of cardiovascular disease. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd edition. New York, NY: Raven Press, 1995: 99-114.
3. Agati L, Fedele F, Gagliardi MG, Sciomer S, Penco M. A supernormal behaviour of echocardiographic diastolic data in athletes despite left ventricular hypertrophy. *International Journal of Sports Cardiology* 1985; 2: 11-8.
4. Dagianti A. Fisiopatologia del circolo coronarico nella ipertrofia fisiologica e patologica. In: Dagianti A, ed. *Argomenti di cardiologia*. Roma: CIC Edizioni Internazionali, 1998: 195-201.
5. Strauer BE, Schwartzkopff B, Kelm M. Assessing the coronary circulation in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1221-33.
6. Dagianti A, Agati L, Di Renzi L, Fedele F, Pastore LR, Penco M. Il cardiologo moderno tra tecnologia e clinica nella valutazione della cardiopatia ischemica. *Cardiologia* 1985; 30: 759-99.
7. Dagianti A, Giordano G, Verde AM, Angrisani G, Vizza C. Risultati di un decennio di esperienze sugli effetti dell'ipossia e dell'ipercapnia sulla emodinamica polmonare. Genesi dell'ipertensione polmonare nell'insufficienza cardiorespiratoria. *La Clinica Terapeutica* 1965; 35: 557-74.
8. Dagianti A. Iperensione arteriosa sistemica. In: Serafini U, ed. *Compendio di medicina interna*. Roma: USES Ed Scientifiche, 1980.
9. Kozakova M, Palombo C, Pratali L, et al. Mechanism of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Hypertension* 1997; 29: 551-9.
10. Brush JE, Cannon RO III, Shenke WH, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1302-7.
11. Linder L, Kiowsky W, Bulher FR, Luscher TF. Indirect evidence for the release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-7.
12. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1998; 10: 1025-31.
13. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy? *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (Suppl 3): S41-S47.
14. Treasure CB, Klein JL, Vita JA, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993; 87: 86-93.
15. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. *Hypertension* 1995; 25: 155-61.
16. Agabiti-Rosei E, Giovannini E, Mancina G, et al. Iperensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee guida diagnostico-terapeutiche a cura della Commissione congiunta ANMCO-SIC-SIIA. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 341-56.
17. Harris CN, Aronow WS, Parker DP, et al. Treadmill stress test in left ventricular hypertrophy. *Chest* 1973; 63: 353-7.
18. Massie BM, Szlachcic Y, Tubau JF, et al. Scintigraphic and electrocardiographic evidence of silent coronary artery disease in asymptomatic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1598-606.
19. Wroblewski EM, Pearl FJ, Hammer WJ, et al. False positive stress tests due to undetected left ventricular hypertrophy. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 412-7.
20. Fedele F, Agati L, Penco M, Arata L, Pastore LR, Giannico S. Ecocardiografia da sforzo e coronaropatie. *Boll Soc Ital Cardiol* 1979; 24: 817-31.
21. Dagianti A, Penco M, Agati L, et al. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 18-25.
22. Marwick TH, Torelli J, Harjai H, et al. Influence of left ventricular hypertrophy on detection of coronary artery disease using exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1180-6.
23. Addonisio L, Musarò SD, Cacciotti L, Di Donato D, Volponi MC, Fedele F. Correlazione tra modificazioni elettrocardiografiche e meccaniche indotte dai test provocativi in pazienti con ipertrofia miocardica. (abstr) *Cardiologia* 1999; 44 (Suppl 2): 174.
24. Picano E, Lucarini A, Lattanzi F, et al. Dipyridamole-echocardiography test in essential hypertensives with chest pain. *Hypertension* 1988; 12: 238-43.