

# Caso clinico

## Ipotensione ortostatica ed ipertensione clinostatica in pazienti affetti da insufficienza autonoma primitiva

Michelangelo Sartori, Achille C. Pessina

*Clinica Medica 4, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Padova*

**Key words:**

Autonomic nervous system; Catecholamines; Hypertension; Orthostatic hypotension; Syncope.

Orthostatic hypotension is associated with significant morbidity and mortality in elderly patients. In orthostatic hypotension caused by central and peripheral nervous system disorders (neurogenic orthostatic hypotension), the release of catecholamine in the standing posture is insufficient to compensate adequately for decreased venous return to the heart. Primary autonomic failure exhibits, often, supine hypertension, that can be worsened by pressor agents, such as midodrine, used to prevent syncope episodes. Salt-retaining steroid fludrocortisone, also, used to treat orthostatic hypotension, increases blood pressure both in supine and in standing position. We describe 3 patients with neurogenic orthostatic hypotension caused by pure autonomic failure. They complained of several syncope episodes. On examination, orthostatic hypotension and supine hypertension were detected in the absence of pharmacological therapy. All the patients presented hypertensive organ disease. Fludrocortisone acetate was started in one patient, and short-acting vasopressor agents during the day and dihydropyridine-calcium antagonist during the night in the other two. During the follow-up a transient ischemic attack occurred in the patient treated with fludrocortisone. When fludrocortisone was titrated down and short-acting antihypertensive drugs were started, the patient did not complain of any symptoms. Supine hypertension is part of pure autonomic failure, and short-acting antihypertensive agents should be associated with vasopressor agents to prevent hypertensive target organ disease.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (11): 879-883)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 7 luglio 2004; nuova stesura il 9 novembre 2004; accettato il 15 novembre 2004.

**Per la corrispondenza:**

Dr. Michelangelo Sartori

*Clinica Medica 4  
Policlinico Universitario  
Via Giustiniani, 2  
35126 Padova  
E-mail:  
michelangelo.sartori@unipd.it*

### Introduzione

L'ipotensione ortostatica è una condizione di frequente riscontro nella popolazione anziana e potenzialmente invalidante perché causa di sincope<sup>1</sup>. Nel passaggio dalla posizione supina a quella eretta, la pressione arteriosa è mantenuta, dal sistema nervoso autonomo, a livelli tali da permettere una buona perfusione cerebrale a condizione che vi sia un adeguato volume plasmatico ed un normale ritorno venoso<sup>2</sup>. Le patologie che diminuiscono il ritorno venoso o la gittata cardiaca o compromettono l'integrità del sistema nervoso autonomo sono associate ad un calo della pressione arteriosa durante la stazione eretta ossia ad ipotensione ortostatica<sup>2</sup>. Per ipotensione ortostatica si intende un calo della pressione arteriosa in ortostatismo  $\geq 20$  mmHg per la pressione sistolica e/o  $\geq 10$  mmHg per la pressione diastolica<sup>3</sup>. Il deficit del sistema nervoso autonomo può essere primitivo o secondario<sup>4</sup>. L'insufficienza autonoma primitiva si distingue in a) ipotensione ortostatica costituzionale o insufficienza au-

tonomica di tipo postgangliare, definita dagli autori anglosassoni "pure autonomic failure" (PAF), b) insufficienza autonoma da atrofia multisistemica, o secondo gli autori anglosassoni "multiple system atrophy", già denominata sindrome di Shy-Drager, c) insufficienza autonoma associata al Parkinson<sup>5</sup>. La PAF è una malattia ad interessamento esclusivo del sistema nervoso autonomo ed il deficit è localizzato prevalentemente a livello del neurone postgangliare della branca efferente del sistema nervoso simpatico, al contrario dell'atrofia multisistemica dove il deficit è localizzato a livello del neurone pregangliare<sup>6</sup>. La terapia è sintomatica e mira a prevenire gli episodi sincopali associati all'ipotensione ortostatica, ed è basata su farmaci in grado di aumentare la pressione arteriosa<sup>7,8</sup>. I pazienti affetti da insufficienza autonoma primitiva presentano spesso un aumento dei valori pressori in clinostatismo<sup>9</sup>. Il meccanismo per cui tali pazienti presentano ipertensione non è conosciuto: spesso può essere imputabile alla terapia con fluorcortisone in cui si assiste ad un indesi-

derato aumento della pressione arteriosa anche in clinostatismo<sup>10</sup>.

A tale proposito abbiamo studiato 3 pazienti, in cui l'ipotensione ortostatica costituzionale o insufficienza autonoma di tipo postgangliare non era solo associata ad episodi sincopali, ma anche ad ipertensione clinostatica. Scopo del nostro studio è stato dimostrare che, nonostante i numerosi episodi ipotensivi, può essere presente danno d'organo da ipertensione, e quindi l'approccio terapeutico più adeguato potrebbe consistere nell'oculato uso sia di farmaci antipertensivi a breve durata d'azione, che di farmaci vasopressori durante le ore diurne.

I 3 pazienti studiati, tutti di sesso maschile, sono giunti alla nostra osservazione perché avevano accusato, nel corso dei mesi precedenti, numerosi episodi sincopali, nonostante il riscontro di ipertensione clinostatica. Clinicamente presentavano ipotensione ortostatica (Tab. I) senza un compensatorio aumento della frequenza cardiaca. Essi sono, quindi, stati sottoposti ad un esteso work-up diagnostico per evidenziare la causa dell'ipotensione ortostatica.

## Materiali e metodi

La diagnosi di insufficienza autonoma primitiva è stata ottenuta con la dimostrazione di un deficit del sistema nervoso autonomo, e, contemporaneamente, escludendo tutte le cause secondarie di neuropatie autonome (diabete, abuso di alcool, cirrosi, uremia, deficit di vitamina B12, amiloidosi, sclerosi multipla, ecc.).

L'integrità del sistema nervoso simpatico è stata valutata con il dosaggio delle catecolamine in clinostatismo e dopo 10 min di ortostatismo. L'integrità dell'innervazione vagale cardiaca è stata valutata calcolando il rapporto dell'intervallo R-R ("respiratory sinus arrhythmia") misurato durante l'inspirazione (per 5 s) e durante l'espiazione (per 5 s). Lo studio delle vie efferenti del sistema simpatico è stato effettuato mediante misurazione della pressione arteriosa durante cold pressor test ed handgrip test. Per il cold pressor test, una mano del paziente è stata immersa in acqua a 4°C per 120 s. Per l'handgrip test, una mano del paziente dove-

va stringere un dinamometro ed applicare una forza pari al 25-30% della massima contrazione volontaria, per 180 s.

In un paziente è stata praticata l'infusione di nora-drenalina a dosi scalari (da 10 ng/kg/min) per escludere la presenza di atrofia multisistemica<sup>11</sup>. Negli altri 2 pazienti, l'assenza di segni o sintomi neurologici ha permesso di escludere la presenza di atrofia multisistemica. L'insufficienza autonoma primitiva associata al Parkinson è stata esclusa poiché nessun paziente ha presentato all'esordio o nel follow-up segni o sintomi parkinsoniani.

Per la misurazione della pressione arteriosa durante i test è stato usato lo sfigmomanometro a mercurio. In tutti e 3 i pazienti è stato inoltre eseguito il monitoraggio non invasivo della pressione arteriosa nelle 24 ore con un apparecchio oscillometrico Spacelabs 90207 (Issaquah, WA, USA).

Ai pazienti sono state spiegate le finalità, i rischi e le modalità degli esami a cui dovevano essere sottoposti e tutti hanno espresso libero consenso.

## Risultati

Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono riportate in tabella I. Tutti i pazienti presentavano una riduzione della pressione arteriosa in ortostatismo > 20 mmHg per la pressione sistolica e/o > 10 mmHg per la pressione diastolica. La frequenza cardiaca non aumentava parallelamente alla caduta pressoria, indicando la presenza di un deficit del sistema nervoso autonomo (Tab. I). L'aumento dei valori pressori durante cold pressor test o handgrip test era inferiore a quanto atteso nei soggetti normali<sup>12</sup> (Tab. II).

Le catecolamine plasmatiche risultavano ridotte sia a livello basale che in ortostatismo (Tab. III).

Tutti i pazienti presentavano, in assenza di qualsiasi terapia, valori pressori in clinostatismo > 140/90 mmHg, rientrando quindi nella definizione di ipertesi secondo le linee guida della Società Europea dell'Iper-tensione<sup>13</sup>.

Il monitoraggio indiretto della pressione arteriosa delle 24 ore ha dimostrato un'inversione del rapporto sonno-veglia con valori pressori notturni superiori a

**Tabella I.** Caratteristiche antropometriche e valori pressori alla diagnosi.

| Paziente | Sesso   | Età (anni) | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Clinostatismo  |            | Ortostatismo   |            |
|----------|---------|------------|--------------------------|----------------|------------|----------------|------------|
|          |         |            |                          | PAS/PAD (mmHg) | FC (b/min) | PAS/PAD (mmHg) | FC (b/min) |
| I        | Maschio | 65         | 26.99                    | 137/94         | 75         | 55/28          | 83         |
| II       | Maschio | 72         | 26.12                    | 186/104        | 68         | 124/88         | 68         |
| III      | Maschio | 80         | 24.97                    | 180/98         | 64         | 120/80         | 64         |

BMI = indice di massa corporea; FC = frequenza cardiaca; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica.

**Tabella II.** Risultati dei test per valutare la funzionalità del sistema nervoso autonomo.

|                   | Paziente I | Paziente II | Paziente III |
|-------------------|------------|-------------|--------------|
| Handgrip test     |            |             |              |
| ΔPAS (mmHg)       | 1          | 16          | 2            |
| ΔPAD (mmHg)       | -2         | 9           | 12           |
| Cold pressor test |            |             |              |
| ΔPAS (mmHg)       | 18         | 3           | 4            |
| ΔPAD (mmHg)       | 12         | -1          | 4            |
| Rapporto RSA      | 1.14       | 1.08        | 1.13         |

PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica; RSA = respiratory sinus arrhythmia (vedi testo).

quelli diurni, e in 2 pazienti i valori pressori notturni risultavano francamente patologici<sup>13</sup> (Fig. 1).

Segni di danno d'organo da malattia ipertensiva erano presenti in tutti i pazienti: 2 pazienti (I, II) presentavano riduzione della funzionalità renale, 2 pazienti (II, III), caratterizzati da valori pressori notturni più elevati

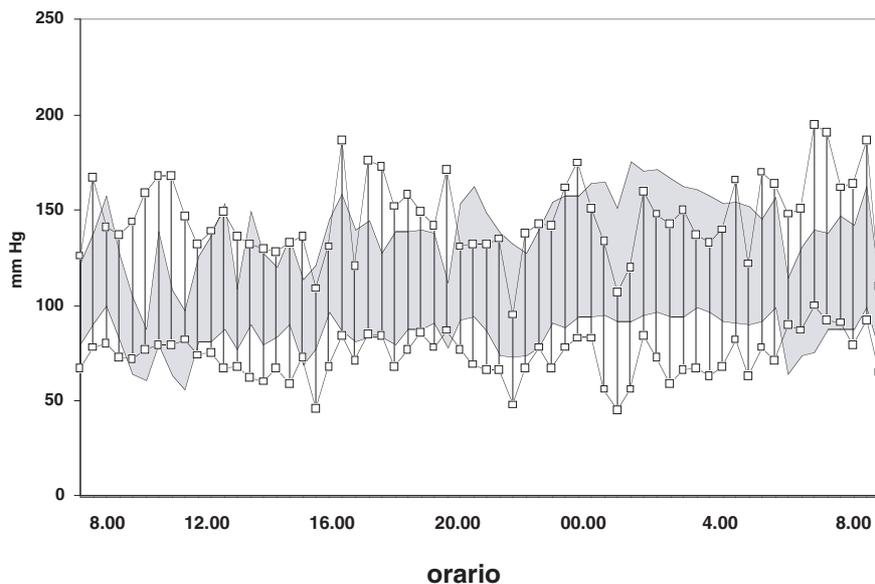
alla diagnosi, presentavano ateromasia carotidea e parametri ecocardiografici compatibili con cardiopatia ipertensiva.

Durante il follow-up, le misure non farmacologiche, quali l'uso delle calze elastiche, l'assunzione di caffeina e di bevande ad alto contenuto di cloruro di sodio hanno avuto scarso successo. Un paziente (I), perché caratterizzato da valori pressori in ortostatismo più bassi, è stato posto in terapia con fluoridrocortisone (0.1 mg/die) e midodrina (2.5 mg 4 volte/die)<sup>14</sup>. Gli altri 2 pazienti sono stati posti in terapia con midodrina (2.5 mg 3 volte/die) durante le ore diurne e calcioantagonisti diidropiridinici a breve durata d'azione (nifedipina 20 mg o lacidipina 2 mg) durante le ore notturne. Il paziente posto in terapia con fluoridrocortisone non ha più accusato episodi sincopali. Ha però manifestato un graduale peggioramento dell'ipertensione clinostatica, nonostante la dose relativamente bassa di fluoridrocortisone (0.1 mg/die) (Fig. 2). Dopo circa 23 mesi dalla diagnosi tale paziente ha accusato un attacco ischemico transitorio ed è stato ospedalizzato. Il fluoridrocorti-

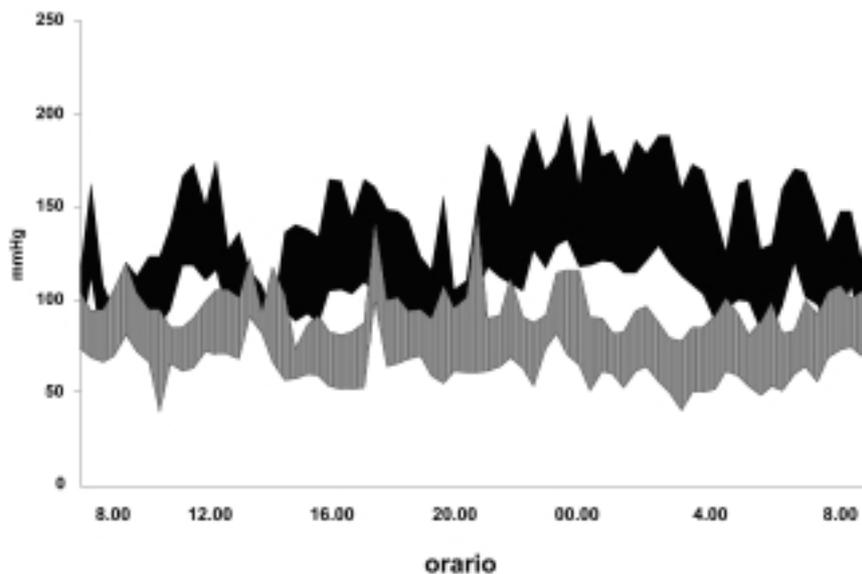
**Tabella III.** Dosaggio delle catecolamine plasmatiche.

|              | Clinostatismo |           |            | Ortostatismo |           |            |
|--------------|---------------|-----------|------------|--------------|-----------|------------|
|              | NA (pg/ml)    | A (pg/ml) | DO (pg/ml) | NA (pg/ml)   | A (pg/ml) | DO (pg/ml) |
| Paziente I   | 13            | 20        | 12         | 35           | 78        | 12         |
| Paziente II  | 100           | 40        | 6          | 238          | 44        | 28         |
| Paziente III | 129           | 4         | 7          | 170          | ND        | 10         |

A = adrenalina (valori normali in clinostatismo 60-100 pg/ml); DO = dopamina (valori normali in clinostatismo < 70 pg/ml); NA = noradrenalina (valori normali in clinostatismo 140-220 pg/ml); ND = non dosabile.



**Figura 1.** Monitoraggio non invasivo della pressione arteriosa per 24 ore in 2 pazienti affetti da insufficienza autonoma primitiva di tipo postgangliare (paziente II □□□□, paziente III ■■■■). I valori pressori medi notturni sono maggiori di quelli diurni e tali da rientrare nella definizione di ipertensione.



**Figura 2.** Monitoraggio non invasivo della pressione arteriosa per 24 ore in un paziente affetto da insufficienza autonoma primitiva di tipo postgangliare alla diagnosi (■) e dopo 1 anno di terapia con fluoridrocortisone 0.1 mg/die (■).

sione è stato ridotto a 0.05 mg/die ed è stato aggiunto nitrato per via transdermica durante le ore notturne. Nei successivi 3 anni di follow-up il paziente non ha più accusato episodi sincopali.

Negli altri 2 pazienti (follow-up: 2 anni per il paziente II e 6 mesi per il paziente III), non si sono avuti episodi sincopali, né eventi cardiovascolari. Un paziente (II) ha accusato una tromboflebite superficiale all'arto inferiore destro, regredita senza reliquati.

## Discussione

Il nostro studio conferma che nei pazienti affetti da PAF possono coesistere ipotensione ortostatica ed ipertensione clinostatica. Tutti i pazienti presentavano, infatti, valori pressori sfigmomanometrici, in clinostatismo, superiori ai valori normali già alla diagnosi, e 2 pazienti presentavano valori pressori notturni al monitoraggio non invasivo della pressione arteriosa superiori a quelli oltre i quali si definisce l'ipertensione arteriosa<sup>13</sup>.

L'associazione tra ipotensione ortostatica ed ipertensione clinostatica è già stata descritta non solo nella PAF, ma anche nell'atrofia multisistemica e nell'insufficienza autonoma associata al Parkinson<sup>9,15</sup>. La causa dell'aumento dei valori pressori in clinostatismo non è conosciuta. Alcuni autori ritengono che possa essere ascrivibile ad una residua attività tonica del sistema nervoso autonomo almeno nell'atrofia multisistemica<sup>15</sup>, dove le catecolamine possono raggiungere un livello di normalità in clinostatismo, ma non aumentano in ortostatismo<sup>11</sup>. Tuttavia questa ipotesi non risulta plausibile nei pazienti qui presentati, caratterizzati da una concentrazione plasmatica ridot-

ta sia in clinostatismo che in ortostatismo, come è tipico della PAF<sup>11</sup>.

Una riduzione della funzionalità renale di grado moderato era presente in 2 pazienti. La causa potrebbe essere duplice: da un lato, gli elevati valori pressori in clinostatismo potrebbero aver favorito la nefroangiosclerosi, dall'altro, i numerosi episodi ipotensivi potrebbero aver determinato un'importante ischemia dell'apparato glomerulare.

I pazienti qui descritti presentavano elevati valori pressori notturni o già alla diagnosi o dopo terapia con fluoridrocortisone, dovuti evidentemente alla posizione supina durante il riposo notturno. Poiché tale posizione si protrae per 7-8 ore, è plausibile attendersi che l'ipertensione presente in un così lungo intervallo di tempo abbia un impatto sugli organi bersaglio<sup>16</sup>. Due dei 3 pazienti studiati presentavano, infatti, un aumento della creatinemia e segni ecocardiografici di cardiopatia ipertensiva. Inoltre, nel paziente in terapia con fluoridrocortisone, l'episodio di ischemia cerebrale si è proprio verificato durante un importante aumento della pressione arteriosa nelle ore notturne.

Questi pazienti dovrebbero, quindi, essere "etichettati" come ipertesi e sottoposti a terapia antipertensiva. Allo stesso tempo si tratta di pazienti in cui i sintomi più rilevanti dipendono dai profondi cali pressori in ortostatismo. In questa situazione l'approccio terapeutico più adeguato potrebbe consistere nella somministrazione di farmaci vasopressori durante le ore diurne e di antipertensivi a breve durata d'azione in quelle notturne<sup>17,18</sup>. Ciò è quanto da noi attuato rispettivamente con l'uso della midodrina e della nifedipina con buon successo.

Negativa è stata invece l'esperienza con l'uso di fluoridrocortisone, che è stato sì in grado di prevenire

gli episodi sincopali nel paziente sottoposto a terapia con dosaggio di 0.1 mg/die, ma che ha causato un persistente peggioramento dell'ipertensione notturna, anche con una dose ridotta a 0.05 mg/die.

## Riassunto

L'ipotesione ortostatica è una condizione di frequente riscontro nella popolazione anziana e potenzialmente invalidante perché causa di sincope. I pazienti affetti da insufficienza autonoma primitiva di tipo postgangliare sono caratterizzati da ipotensione ortostatica in quanto è presente un deficit del tono simpatico sia di base che durante la stazione eretta. La terapia è sintomatica ed è basata su farmaci in grado di aumentare la pressione arteriosa. I pazienti affetti da insufficienza autonoma primitiva sono caratterizzati, talvolta, da un aumento dei valori pressori in clinostatismo, spesso associati alla terapia con farmaci vasopressori. A tale proposito abbiamo studiato 3 pazienti affetti da insufficienza autonoma primitiva di tipo postgangliare, caratterizzati sia da episodi sincopali recidivanti associati ad ipotensione ortostatica, che da ipertensione clinostatica. Segni di danno d'organo da malattia ipertensiva erano presenti in tutti i pazienti. Due pazienti, posti in terapia con midodrina e calcioantagonisti diidropiridinici a breve durata d'azione, non hanno più accusato né episodi sincopali né eventi cardiovascolari. Il terzo paziente, posto in terapia con fluoridrocortisone, ha accusato un attacco ischemico transitorio ed è, quindi, stato necessario ridurre la dose di fluoridrocortisone ed aggiungere nitroderivato per via transdermica durante le ore notturne. Nei pazienti affetti da insufficienza autonoma primitiva, in cui è presente ipertensione clinostatica, dovrebbe essere posta molta cautela nell'uso di fluoridrocortisone. L'approccio terapeutico più adeguato potrebbe consistere nella somministrazione di farmaci vasopressori durante le ore diurne e di antipertensivi a breve durata d'azione in quelle notturne per ridurre il danno d'organo da malattia ipertensiva.

*Parole chiave:* Catecolamine; Ipertensione arteriosa; Ipotensione ortostatica; Sincope; Sistema nervoso autonomo.

## Bibliografia

1. Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 321: 952-7.
2. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysio-

- logical basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519 (Part 1): 1-10.
3. Mathias CJ, Kimber JR. Postural hypotension: causes, clinical features, investigation, and management. *Annu Rev Med* 1999; 50: 317-36.
4. Hermosillo AG, Marquez MF, Jauregui-Renaud K, Cardenas M. Orthostatic hypotension, 2001. *Cardiol Rev* 2001; 9: 339-47.
5. Mathias CJ. Autonomic disorders and their recognition. *N Engl J Med* 1997; 336: 721-4.
6. Bannister R, Mathias CJ. Clinical features and evaluation of primary chronic autonomic failure syndromes. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic failure*. Oxford: Oxford University Press, 1999: 307-20.
7. Jacob G, Robertson D. Orthostatic hypotension: epidemiology, pathophysiology and management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 452-4.
8. Pessina AC, Palatini P. L'ipotensione ortostatica: cause, diagnosi e terapia. *Giornale di Clinica Medica e Terapia* 1994; 54: 3-14.
9. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; 42: 136-42.
10. Hickler RB, Thompson GR, Fox LM, Hamlin JT 3rd. Successful treatment of orthostatic hypotension with 9-alpha-fluorohydrocortisone. *N Engl J Med* 1959; 261: 788-91.
11. Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic failure*. Oxford: Oxford University Press, 1999: 169-93.
12. Mathias CJ, Bannister R. Appendix I. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic failure*. Oxford: Oxford University Press, 1999: 194-5.
13. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
14. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 1997; 277: 1046-51.
15. Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, et al. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. *Circulation* 2000; 101: 2710-5.
16. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95: 1464-70.
17. Jordan J, Biaggioni I. Diagnosis and treatment of supine hypertension in autonomic failure patients with orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 139-45.
18. Mathias CJ, Bannister R. Management of postural hypotension. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic failure*. Oxford: Oxford University Press, 1999: 342-56.