

L'ipertrofia cardiaca fisiologica e patologica

Bruno Magnani

Istituto di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi, Bologna

Key words:

**Hypertension;
Myocardial
hypertrophy; Ischemia;
Lecture.**

The clinical, electrocardiographic or echocardiographic documentation of cardiac hypertrophy in hypertensive patients implies relevant interpretations concerning both the prognosis and a more precise definition of its etiology. Moreover, the finding of myocardial ischemia in these patients requires a precise diagnostic protocol directed to define whether the reduction of coronary reserve is justified by hypertension or is due to an associated coronary artery disease.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 42-49)

Per la corrispondenza:

Prof. Bruno Magnani

Istituto di Malattie
dell'Apparato
Cardiovascolare
Università degli Studi
Policlinico S. Orsola-
Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail:
bmagnani@med.unibo.it

Il riscontro clinico-emeiologico e/o la documentazione strumentale di un'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) comportano sempre implicazioni importanti relative sia alla valutazione prognostica del singolo paziente, per il maggior rischio di aritmie, di morte improvvisa e di evoluzione verso l'insufficienza cardiaca ormai accertato per ogni condizione associata ad aumento della massa ventricolare sinistra, sia al riconoscimento della reale presenza di una cardiopatia e della sua eventuale eziologia.

La documentazione di un'IVS in un paziente iperteso rappresenta uno dei criteri più significativi per la classificazione prognostica del singolo caso e per la stratificazione di rischio negli studi epidemiologici o di intervento terapeutico ma non dovrebbe mai essere trascurato il sospetto che l'aumento rilevato della massa ventricolare sinistra non sia secondario all'ipertensione arteriosa e sia invece da riferire a causa fisiologica ("cuore d'atleta", "cuore da lavoro") o ad altra patologia concomitante. Ogni condizione che comporti un aumento della tensione di parete sul ventricolo sinistro – e quindi, oltre all'ipertensione arteriosa sistemica, anche tutte le altre patologie che si accompagnano a sovraccarico di volume o di pressione per il ventricolo sinistro – determina lo sviluppo di IVS. Ma un aumento della massa ventricolare – o rilievi semeiologico-strumentali che possono suggerirne il sospetto –, non sempre dipendente dal meccanismo fisiopatologico del "sovraccarico", può essere dovuto ad un'ampia serie di altre condizioni patologiche (Tab. I).

Ne consegue un richiamo all'importanza di: documentare adeguatamente il so-

Tabella I. Condizioni cliniche che possono comportare un aumento della massa ventricolare sinistra.

Cuore da lavoro
Cuore da sport
Ipertensione arteriosa
Cardiomiopatia ipertrofica idiopatica
Cardiomiopatia restrittiva
Cardiopatia ischemica
Valvulopatie aortiche
Valvulopatie mitraliche
Cardiopatie congenite del cuore sinistro
Obesità
Cardiopatia alcolica
Amiloidosi cardiaca
Cardiomiopatie infiltrative
Acromegalia
Iperparatiroidismo

spetto diagnostico di IVS; escludere altri meccanismi strutturali o funzionali diversi dall'ipertensione arteriosa.

Meccanismi cellulari e molecolari

La possibilità di coltivare *in vitro* dei miociti cardiaci neonatali ha portato all'identificazione dei meccanismi recettoriali che attivano le risposte cellulari e molecolari che caratterizzano l'ipertrofia cardiaca e in particolare l'aumento delle dimensioni dei miociti, la maggiore espressione di geni embrionali e l'organizzazione delle proteine contrattili. Una presentazione completa e un approfondimento d'argomento può essere trovata in due chiare e recenti revisioni critiche^{1,2}. Sono stati identificati, mediante modificazioni di specifici geni di

miociti cardiaci coltivati, ormoni peptidici, fattori di accrescimento e citochine che possono attivare specifiche componenti della risposta ipertrofica sia fisiologica sia patologica, la stimolazione delle risposte contrattili e di rilascio, la produzione di energia, l'apoptosi dei miociti.

Fra le sostanze che attivano la risposta cellulare, quelle maggiormente caratterizzate sono l'endotelina, l'angiotensina II, l'*insulin-like growth factor-I* e altri fattori di accrescimento. Il fatto che a ciascuna di queste sostanze corrisponda un diverso tipo di risposta cellulare, suggerisce che le loro azioni sono specifiche. Ad esempio, è stato dimostrato che l'espressione di geni embrionali, come i peptidi natriuretici, è aumentata sia nell'ipertrofia ventricolare di tipo concentrico sia in quella di tipo eccentrico, mentre non è aumentata nell'ipertrofia provocata da stress biomeccanico.

Sia i miociti, sia altre strutture cellulari del miocardio sono sensori biomeccanici diretti del carico emodinamico che provocano ipertrofia, producendo segnali di accrescimento generati dal rilascio di fattori di accrescimento e di citochine che insieme portano ad una risposta localizzata regionale.

Diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra

Solo in condizioni cliniche che comportano un franco aumento della massa ventricolare sinistra la semeiotica fisica permette di rilevare segni obiettivi suggestivi di ipertrofia ventricolare, quali un impulso apicale spostato verso l'ascella, di maggiore forza e ampiezza, o l'auscultazione in area mitralica di un tono presistolico, rilievi questi che comunque richiedono un'adeguata conferma strumentale, soprattutto al fine di una migliore definizione eziologica e quantitativa. Ma nella grande maggioranza dei casi sono invece proprio indagini strumentali, mirate od occasionali, quali ad esempio un tracciato elettrocardiografico di routine o una radiografia del torace, l'occasione per il rilievo di anomalie suggestive di un aumento della massa ventricolare. La documentazione fornita dall'esame radiografico del torace è caratterizzata da elevata specificità ma da una sensibilità decisamente insufficiente a confronto con le altre metodologie strumentali, quali l'elettrocardiografia di superficie, l'ecocardiografia e la risonanza magnetica.

Diagnosi elettrocardiografica. L'elettrocardiografia rappresenta uno strumento utile ma imperfetto per diagnosticare un'IVS: la sua indiscussa utilità deriva dalla diffusione e facilità del suo impiego e dal basso costo. I suoi limiti derivano invece dalla moderata sensibilità o specificità che sono da riportare, tuttavia, ai criteri diagnostici utilizzati.

In vari studi epidemiologici è stato adottato il sistema a punti "Romhilt-Estes" che distingue un'IVS "certa" da una "probabile". In larga parte dei più recenti stu-

di di intervento farmacologico sull'IVS i termini di riferimento diagnostico elettrocardiografico sono basati sui criteri "Cornell" del "prodotto voltaggio per durata di QRS" o più semplicemente sui soli criteri di voltaggio "Sokolow-Lyon". Nello studio LIFE³ una diagnosi elettrocardiografica positiva per IVS risultava in due terzi dei casi in base ai criteri "Cornell", in un terzo dei casi in base ai soli criteri "Sokolow-Lyon" e solo nel 10% in base ad ambedue i criteri. È stato valutato che nell'82% degli ipertesi con diagnosi elettrocardiografica di IVS risultano positivi anche i correnti criteri ecocardiografici. Fra gli ipertesi, quelli positivi per IVS anche in base a criteri elettrocardiografici hanno mediamente una massa ventricolare sinistra superiore a quella degli ipertesi risultati positivi per IVS solo all'esame ecocardiografico⁴.

Diagnosi ecocardiografica. L'esame ecocardiografico non veniva raccomandato fra gli indicatori essenziali per lo studio e il trattamento dell'ipertensione arteriosa – la causa più frequente di IVS – nelle linee guida delle società cardiologiche internazionali del 1990, ma più recentemente, nel 1997, era espressamente incluso, al pari del profilo lipidico, del diabete e della funzione renale, fra gli elementi utilizzati per una stratificazione prognostica completa del paziente iperteso.

Gli attuali limiti convenzionali⁵ per la diagnosi ecocardiografica di IVS sono: un indice di massa ventricolare sinistra 134 g/m² per l'uomo e 110 g/m² per la donna. Questi sono i valori più correntemente impiegati, ma in precedenza⁶ era stato suggerito che considerare il rapporto con la sola altezza (valori-limite di 163 g/m per l'uomo e di 121 g/m per la donna) consentirebbe una diagnosi più accurata.

Tuttavia, i limiti di attendibilità della misurazione ecocardiografica dell'IVS costituisce a tutt'oggi un argomento ampiamente dibattuto e non completamente risolto. In particolare, l'importanza dell'aspetto metodologico per definire il valore della massa ventricolare sinistra negli ipertesi è risultata ben evidente in base allo studio RES (Reliability of M-mode Echocardiographic Studies)⁷, di cui sono stati recentemente pubblicati i risultati relativi alla valutazione del singolo paziente. Lo studio ha documentato un'attendibilità accettabile dei risultati degli ecocardiogrammi quando si sia di fronte ad una franca IVS, ma con un errore di misura tra valutazioni ripetute comprese fra +18 e -18%; la probabilità di errore diventa maggiore quando le misurazioni vengono eseguite da operatori diversi. Fra le misurazioni in base alle quali viene calcolata la massa ventricolare sinistra, quella meno attendibile riguarda lo spessore della parete posteriore. L'impiego della tecnica bidimensionale con visualizzazione tissutale mediante mezzo di contrasto dovrebbe permettere di migliorare il grado di attendibilità. I risultati dello studio RES suggeriscono dunque che, in attesa di una maggiore diffusione di questa ottimizzazione metodologica, è opportuno che per confronti seriati nello stesso soggetto o per confronti fra soggetti, gli

esami vengano eseguiti tutti nello stesso laboratorio e possibilmente dallo stesso esaminatore. Deve inoltre essere tenuto presente che, malgrado partecipassero allo studio RES centri di larga esperienza, la qualità delle registrazioni ecocardiografiche era sufficiente o ottima solo per il 79% dei tracciati.

Mentre la valutazione della funzione sistolica ventricolare mediante eco-bidimensionale è ormai di impiego corrente e mediamente attendibile, la valutazione della funzione diastolica mediante eco-Doppler della velocità di flusso transmitralico risulta spesso non corretta in funzione dell'età del soggetto esaminato.

Diagnosi mediante risonanza magnetica. Al pari dell'ecocardiografia bidimensionale, la risonanza magnetica rappresenta un metodo accurato e sensibile per la valutazione quantitativa e morfologica della massa ventricolare. Rispetto all'esame ecocardiografico, di impiego largamente più diffuso e di minor costo, la risonanza magnetica è caratterizzata da un alto potere di risoluzione spaziale e di caratterizzazione tissutale^{8,9} e, inoltre, i risultati non sono operatore-dipendenti. Mediamente, i valori di massa ventricolare sinistra rilevati mediante risonanza magnetica sono risultati inferiori del 9% rispetto a quelli della valutazione ecocardiografica¹⁰. Al pari dell'ecocardiografia Doppler, la risonanza magnetica permette una valutazione dinamica sia della contrattilità segmentaria dei ventricoli, sia della funzione diastolica, elementi entrambi determinanti nella valutazione qualitativa ed eziologica dell'IVS.

Cuore d'atleta e ipertrofia ventricolare sinistra

Il rilievo spesso casuale di un'IVS del tutto asintomatica non è esclusivo degli atleti olimpici o degli sportivi di livello professionistico, ma può svilupparsi anche in altre circostanze che comportino, anche per un periodo relativamente limitato, un elevato carico di lavoro. È stato recentemente documentato in reclute militari¹¹ un aumento del 18% della massa ventricolare sinistra, da un valore medio di 167 a 197 g/m², già dopo 10 settimane di un programma di allenamento sia di potenza sia di resistenza. L'IVS non si manifesta tuttavia ugualmente in tutti i soggetti sottoposti ad uguale allenamento fisico e il suo sviluppo sembra fortemente condizionato da una componente genetica. Suddividendo i 460 giovani in rapporto al polimorfismo ACE, quelli appartenenti al gruppo con delezione omozigote (D/D) presentavano un aumento della massa ventricolare sinistra con frequenza nettamente maggiore rispetto ai gruppi con inserzione/delezione eterozigote (I/D) o con inserzione omozigote (I/I). Questo rilievo porterebbe quindi ad ipotizzare un ruolo importante della concentrazione di ACE nello sviluppo dell'IVS conseguente all'allenamento fisico. Nei soggetti con genotipo D/D (delezione omozigote) all'aumento della massa ventricolare corrisponde anche un aumento della concentrazione del peptide na-

triuretico encefalico¹²: un rilievo questo non concordante con quanto rilevato negli studi di biologia molecolare sopra ricordati.

Non sono stati condotti finora studi di adeguata potenza statistica che permettano di quantificare la prevalenza di un'IVS negli atleti. Nello studio più ampio finora pubblicato, del gruppo di Maron¹³ almeno il 10% degli atleti maschi esaminati presentavano uno spessore della parete ventricolare sinistra ≥ 12 mm o un indice della massa ventricolare sinistra > 134 g/m²; una percentuale analoga di atlete presentava un indice di massa ventricolare sinistra > 110 g/m²¹⁴.

Anche fra gli atleti che praticano da diversi anni sport di potenza lo sviluppo di IVS non è costante, come risulta da una recente segnalazione¹⁵ relativa a 21 sollevatori di pesi che dopo 10 anni in media di sport professionale non presentavano alterazioni morfologiche del ventricolo sinistro, e in particolare non presentavano uno spessore della parete ventricolare > 12 mm. Deve essere peraltro rilevato che l'indagine era limitata dal punto di vista metodologico per il solo impiego dell'eco M-mode. La scelta della tecnica più corretta per la definizione di un'IVS, soprattutto in soggetti con dimensioni cardiache ai limiti della normalità, come spesso avviene per la definizione di un "cuore d'atleta", costituisce un elemento determinante. Una conferma indiretta della rilevanza del fattore metodologico è fornita da un raffronto fra la precedente osservazione e l'esperienza recentemente riportata da un gruppo di ricercatori¹⁶ i quali, mediante risonanza magnetica, hanno documentato in un gruppo di vogatori ben allenati valori di massa ventricolare sinistra, di volume telediastolico ventricolare, di diametro del tronco comune della coronaria sinistra significativamente superiori a quelli di soggetti sedentari di confronto.

Un recente editoriale pubblicato sull'*European Heart Journal*¹⁷ ricordava peraltro che è tuttora aperta la controversia sulla corretta interpretazione clinica del "cuore da sport", iniziata nel mondo medico da quando nel 1999 Henshen¹⁷, che aveva osservato una dilatazione cardiaca nelle persone che praticavano sci di fondo, si chiedeva se l'aumento del volume ventricolare sia da interpretare in questi casi come una condizione semplicemente di adattamento fisiologico a un carico di allenamento continuo e di elevata intensità, o se possa al contrario comportare conseguenze patologiche.

A confronto con altre forme di IVS il cuore d'atleta è caratterizzato¹⁸ da:

- una frequenza cardiaca relativamente più bassa rispetto ai soggetti di confronto, sia a riposo sia per carichi di lavoro equivalenti;
- un'ipertrofia di tipo concentrico di grado moderato (aumento del 15-20% dello spessore delle pareti all'ecocardiogramma);
- un aumento moderato (intorno al 10%) del volume telediastolico ventricolare sinistro;
- una funzione sistolica e indici di riempimento ventricolare diastolico normali;

- dimensioni atriali normali nelle tecniche di “imaging” e assenza di segni di impegno atriale nell’elettrocardiogramma. In proposito, sono varie, e da molti accetate, le considerazioni a favore di un’interpretazione puramente fisiologica dell’IVS negli atleti:

- gli atleti presentano un migliore adattamento cardio-respiratorio allo sforzo, con maggiore VO₂;
- l’ipertrofia ventricolare regredisce in seguito a decondizionamento motorio;
- la funzione sistolica ventricolare e il riempimento diastolico valutato con il parametro Doppler del flusso transmitralico sono di solito normali;
- l’attesa di vita degli atleti professionisti è superiore a quella media della popolazione.

Gli autori che invece dissentono dal concetto che l’IVS del cuore d’atleta costituisca un fenomeno di adattamento puramente fisiologico senza potenziali conseguenze patologiche¹⁷, osservano che:

- non risulterebbe adeguatamente documentato che gli atleti che sviluppano una maggiore massa ventricolare sinistra presentino prestazioni funzionali migliori rispetto a quelli che non sviluppano IVS;
- l’aumento del peptide natriuretico encefalico rilevato nella sindrome del cuore d’atleta corrisponde a rilievi analoghi in condizioni di IVS patologica;
- la regressione dell’IVS a seguito della cessazione o della non continuità dell’esercizio fisico confermerebbe semplicemente che l’IVS degli atleti si comporta in modo analogo all’IVS degli ipertesi e dei valvulopatici aortici, nei quali la massa ventricolare sinistra si riduce a seguito del trattamento dell’ipertensione e, rispettivamente, della correzione chirurgica della valvulopatia;
- nel cuore d’atleta di lunga durata – come ad esempio nei ciclisti professionisti più anziani – può svilupparsi, come negli altri soggetti di pari età, un’alterazione del quadro di riempimento ventricolare non sempre reversibile nel tempo con la cessazione dell’attività atletica;
- negli atleti con IVS è stata documentata una dispersione di QT maggiore rispetto agli altri atleti e ai soggetti sedentari di confronto;
- è stato rilevato¹⁹ che nel 18% delle morti improvvise documentate in atleti era presente, in assenza di altre alterazioni strutturali, un’IVS considerata “idiopatica” per la mancanza di una giustificazione patologica.

Nel citato editoriale dell’*European Heart Journal*¹⁷ viene opportunamente rilevato che, in mancanza di una documentazione adeguata, non si può attualmente escludere che l’IVS degli atleti costituisca un fattore di rischio per eventi cardiaci, analogamente a quanto viene riconosciuto per ogni altra condizione che si accompagna a IVS, come già da anni è stato documentato nel Framingham Heart Study.

La valutazione del “cuore da lavoro” comporta verosimilmente le stesse considerazioni fatte per il “cuore d’atleta”, anche se non vengono riportati dati epidemiologici validi. L’inquadramento diagnostico è tuttavia più complesso, per la possibile coesistenza di iper-

tensione arteriosa e di cardiopatia coronarica.

Ipertensione arteriosa e ipertrofia ventricolare sinistra

La documentazione di un’IVS nel paziente iperteso viene senza alcuna eccezione considerata una componente significativa per l’inquadramento prognostico del singolo caso e per la stratificazione di rischio negli studi epidemiologici o di intervento terapeutico. Sono infatti numerosi e ben documentati gli studi – da quello iniziale del gruppo di Pickering²⁰ del 1986 a quello più recente dello studio Framingham²¹ – che hanno concordemente documentato l’importanza dell’IVS come fattore prognostico negativo indipendente, sia negli ipertesi sia nella popolazione in generale.

È importante anche sottolineare che l’ipertensione arteriosa rappresenta la base eziologica più frequente di IVS e che la ricerca di criteri quanto più possibile precisi di definizione diagnostica è stata lo stimolo più importante per una definizione dei limiti di normalità e di concordanza fra le varie metodiche strumentali.

In base ai criteri elettrocardiografici e ai risultati dello studio LIFE²², relativo alla valutazione ambulatoriale di 33 000 ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni, la prevalenza di IVS tra gli ipertesi può essere valutata a circa il 66%. Nei 9194 ipertesi con diagnosi di IVS dello studio LIFE l’età media era di 66.9 anni, era leggermente maggiore nelle donne, che costituivano il 51.5% della casistica, avevano un indice di massa corporea più elevato rispetto ai maschi, una minore frequenza di altri fattori di rischio per vasculopatia aterosclerotica e più spesso presentavano un’ipertensione sistolica isolata. Si può ragionevolmente ritenere che i pazienti valutati nello studio LIFE siano rappresentativi dell’intera popolazione di ipertesi di razza caucasica, soddisfacendo i criteri ritenuti necessari in base allo studio SHEP²³ per potere generalizzare il valore dei rilievi.

Non sono state realizzate finora indagini epidemiologiche di ampiezza analoga utilizzando la tecnica ecocardiografica o la risonanza magnetica, ed è peraltro ipotizzabile che la limitata ripetibilità fra osservatori per quanto riguarda l’ecocardiografia e la limitata diffusione e l’alto costo della risonanza magnetica porteranno a valorizzare ancora a lungo i risultati della valutazione elettrocardiografica, senz’altro dotata di minore sensibilità ma sufficientemente standardizzata e di accettabile specificità.

Lo sviluppo di IVS negli ipertesi non è direttamente correlato con l’età o con il grado o la durata conosciuta dell’ipertensione nel singolo paziente. L’aumento della massa ventricolare può assumere anche morfologie diverse che possono essere causa di difficoltà di interpretazione diagnostica rispetto ad altre forme di IVS: - uno sviluppo asimmetrico, con ipertrofia prevalentemente settale, non facile da distinguere da una cardiomiopatia ipertrofica, particolarmente in un iperteso gio-

vane;

- un aspetto dilatativo associato ad aumento della massa ventricolare e ad un livello pressorio non particolarmente elevato, da distinguere da una cardiomiopatia idiopatica “minimamente dilatativa” o, in un diabetico o in paziente con insufficienza renale, da una miocardiopatia secondaria;

- un’ipertrofia simmetrica di tipo concentrico in un paziente iperteso che abbia sviluppato una sclerosi valvolare aortica, con difficoltà a differenziare, senza un’adeguata valutazione con tecnica Doppler, la significatività del grado di stenosi;

- un aumento della massa ventricolare sinistra sproporzionato rispetto al livello pressorio e non associato ad aumento dei potenziali nell’elettrocardiogramma, suggestivo in un paziente anziano di una coesistente amiloidosi cardiaca o, in uno giovane, di una miocardiopatia da deposito.

Le caratteristiche ecocardiografiche dell’IVS secondaria ad ipertensione arteriosa non complicata sono:

- una contrattilità ventricolare normale o superiore alla media;

- un ispessimento sistolico che interessa simmetricamente sia la parete posteriore sia il setto interventricolare;

- un accorciamento sistolico prevalente e più precoce lungo l’asse longitudinale (“asse lungo”) del ventricolo, rispetto all’asse trasversale (“asse corto”);

- una frequente (55% dei casi) riduzione della velocità di riempimento ventricolare, anche in ipertesi con funzione sistolica ventricolare sinistra normale²⁴.

Problemi di interpretazione eziologica dell’ipertrofia ventricolare sinistra

Nell’ambito della medicina sportiva si pone concretamente, anche per le conseguenti implicazioni di ordine medico-legale, la necessità di differenziare un’IVS fisiologica, cioè un “cuore da sport”, da una cardiomiopatia ipertrofica. Possono essere utilizzati alcuni criteri orientativi:

- il grado di ipertrofia del setto interventricolare, che nell’atleta non supera di norma, all’ecocardiogramma e alla risonanza magnetica, i 16 mm;

- il rapporto massa/volume, che è aumentato, per definizione, nella cardiomiopatia ipertrofica mentre nell’atleta il volume diastolico ventricolare sinistro è normale o, più spesso, aumentato, proporzionalmente all’aumento della massa ventricolare;

- l’eventuale presenza di un’ostruzione all’efflusso ventricolare in sede subaortica o alterazioni a tipo pseudoinfartuale nel tracciato elettrocardiografico della cardiomiopatia ipertrofica;

- i rilievi relativi agli indici di riempimento diastolico ventricolare, normali o “supernormali” nel soggetto giovane con cuore d’atleta, mentre nella cardiomiopatia ipertrofica la funzione diastolica è costantemente alterata;

- nei casi dubbi, una procedura di valore discriminan-

te²⁵ è quella di fare ridurre il grado di allenamento dell’atleta per 3-4 mesi per valutare l’eventuale reversibilità dell’ipertrofia, del tutto assente nella cardiomiopatia ipertrofica.

Un altro – e più frequente – problema di interpretazione clinica in pazienti con IVS può presentarsi in ipertesi, più spesso donne in età peri o postmenopausale, che denunciano una sintomatologia dolorosa al precordio sospetta per angina. Di solito sono presenti nel tracciato elettrocardiografico, oltre all’aumento dei potenziali tipico dell’IVS, anche alterazioni della ripolarizzazione ventricolare non specifiche, né per “sovraccarico” né per ischemia primaria. In considerazione dei rapporti tra ipertensione e coronaropatia, troppo spesso in questi casi viene sbrigativamente formulata la diagnosi di cardiopatia ischemica, senza ricorrere ad adeguati accertamenti. Oppure, nell’eccesso opposto, viene suggerita un’indagine coronarografica senza prima accertare con mezzi diagnostici inerte la presenza di una riduzione della riserva coronarica.

Il sospetto diagnostico è ampiamente giustificato, oltre che in base ai risultati delle indagini epidemiologiche, soprattutto in considerazione delle documentazioni angiografiche che hanno documentato una maggiore frequenza e estensione di lesioni coronariche ostruttive negli ipertesi rispetto alla popolazione di confronto^{26,27}.

Con riferimento al sospetto di manifestazioni cliniche da coronaropatia in ipertesi è stato segnalato²⁸ che solo negli ipertesi di età > 55 anni esiste una stretta correlazione tra eventi coronarici e valori pressori sistolici. Inoltre, è ben noto che i pazienti ipertesi possono manifestare ischemia miocardica, sintomatica o silente²⁹ anche in assenza di lesioni coronariche emodinamicamente significative, in rapporto alla riduzione della riserva coronarica conseguente all’IVS e particolarmente alla microangiopatia coronarica, intesa come alterazioni strutturali o funzionali dei vasi coronarici intramiocardici.

La diagnosi clinico-strumentale di ischemia miocardica, già di per sé non facile, presenta nel paziente iperteso ulteriori e specifiche difficoltà³⁰ a causa di:

- modificazioni simil-ischemiche presenti già nel tracciato elettrocardiografico di base, indipendenti dallo sforzo, anche in assenza di coronaropatia;

- frequente denuncia da parte degli ipertesi, in particolare donne ipertese in età menopausale, di sintomatologia dolorosa atipica pseudoanginosa,

- riscontro di ischemia miocardica da sforzo, documentata mediante adeguate indagini strumentali, in assenza di lesioni ostruttive dei rami coronarici epicardici;

- minore specificità diagnostica, negli ipertesi, delle alterazioni a carattere ischemico nel test elettrocardiografico da sforzo;

- maggiore frequenza, rispetto ai soggetti normotesi, di ischemia miocardica silente secondaria a coronaropatia.

I criteri strumentali correntemente accettati per la dia-

gnosi di ischemia miocardica sintomatica o silente (modificazioni elettrocardiografiche o scintigrafiche durante test da sforzo) sono considerati validi anche nel paziente iperteso. Ma la documentazione di ischemia miocardica non necessariamente è indicativa di una sottostante malattia aterosclerotica coronarica, soprattutto nei pazienti ipertesi. In un gruppo di soggetti ipertesi con IVS poi sottoposti ad angiografia coronarica è stato documentato³¹ che la stessa scintigrafia miocardica con sforzo, benché significativamente più sensibile rispetto al test elettrocardiografico, presenta una sensibilità per la diagnosi di malattia aterosclerotica coronarica del 89% e una specificità del 53%, e di conseguenza comporta un buon potere predittivo negativo nell'escludere la presenza di una coronaropatia ostruttiva (81.8%), ma solo un modesto potere predittivo positivo.

Attualmente il test più specifico per la diagnosi di cardiopatia coronarica nell'iperteso appare l'eco-stress al dipiridamolo^{32,33}. Il test al dipiridamolo, che non è controindicato anche nei pazienti severamente ipertesi, presenta in media una sensibilità del 76% e una specificità del 92%. L'eco-stress alla dobutamina presenta un'accuratezza diagnostica ancor maggiore³⁴ ma la sua sicurezza non è stata adeguatamente documentata nel paziente iperteso.

Considerazioni conclusive

Nell'ambito di questo "Forum di Cardiodidattica" dedicato a "Convergenze e divergenze tra la cardiopatia ischemica e l'ipertensione arteriosa", quali considerazioni conclusive formulare riguardo ai problemi relativi all'ipertrofia cardiaca, pur tenendo ben presente che si fa riferimento ad un problema di grande interesse, al quale sono rivolte mensilmente nelle principali riviste internazionali in media 30-50 pubblicazioni? Possono essere utili alcune considerazioni di carattere esclusivamente clinico:

- solo gradi moderati di IVS, e limitatamente al "cuore da sport" e al "cuore da lavoro" possono essere considerati "fisiologici", cioè reversibili e privi di potenziali conseguenze patologiche;
- nell'ipertensione arteriosa l'IVS costituisce un fattore di rischio indipendente, e come tale deve essere parte integrante dei fattori da valutare per la stadiazione della sua severità, insieme con la sua definizione eziologica, l'accertamento dei vari valori pressori e la rilevazione di altri fattori di rischio;
- in ogni caso, il rilievo clinico o strumentale (radiologico, elettrocardiografico) di IVS, sia esso casuale o risultante da una valutazione diagnostica strutturata, deve essere accompagnato da una valutazione critica sia della sua entità sia, in chiave diagnostica differenziale, della sua eziologia;
- il riconoscimento di un'IVS in base all'esame elettrocardiografico può essere ottimizzato utilizzando i

criteri "Cornell" anziché quelli "Sokolow-Lyon", e in presenza di blocco di branca sinistra, valutando eventuali modificazioni dell'atriogramma;

- il rilievo di IVS nell'esame radiografico dell'ombra cardiaca in due proiezioni va considerato significativo come criterio diagnostico positivo, ma è di limitata sensibilità;
- i rilievi ecocardiografici devono essere completi e deve essere rigettata l'ipotesi di un "ecocardiogramma minimo" nell'iperteso, vista l'importanza discriminante in senso diagnostico dei vari rilievi morfologici e funzionali che l'esame può fornire;
- i valori di massa ventricolare devono risultare sempre indicizzati con riferimento alla superficie corporea o all'altezza;
- è opportuno che la valutazione elettrocardiografica di un iperteso, sia essa positiva o negativa per IVS, sia accompagnata da una documentazione ecocardiografica, in considerazione della possibilità di un falso-negativo, vista la limitata sensibilità della diagnosi elettrocardiografica e a motivo anche del diverso peso prognostico negativo, nel caso di concordanza di ambedue i criteri, elettrocardiografico ed ecocardiografico, nel riconoscere la presenza di un'IVS;
- malgrado non vi sia diretta correlazione tra grado di IVS e livello o durata di un'ipertensione arteriosa, ogni volta in cui si riscontri una chiara discrepanza tra i due valori è opportuno chiarire, in presenza di IVS solo all'ecocardiogramma, se la negatività dei criteri elettrocardiografici può essere semplicemente giustificata ad esempio da una broncopneumopatia cronica o se l'aumento della massa ventricolare è dovuto ad altra eziologia coesistente ma indipendente dall'ipertensione (ad esempio amiloidosi cardiaca; Tab. I);
- se, in un soggetto relativamente giovane, i valori di massa ventricolare sinistra all'ecocardiogramma sono sproporzionati rispetto al livello di pressione arteriosa, il sospetto diagnostico e ulteriori approfondimenti vanno rivolti alla presenza di una cardiomiopatia ipertrofica idiopatica non ostruttiva; lo stesso sospetto diagnostico vale anche in caso di alterazioni elettrocardiografiche da pseudonecrosi miocardica in soggetto iperteso asintomatico;
- in pazienti di età superiore a quella media, valori ecocardiografici da IVS inaspettatamente elevati possono essere dovuti alla coesistenza di insufficienza coronarica in un soggetto iperteso;
- un'IVS di tipo dilatativo all'ecocardiogramma con indici di contrattilità ai limiti inferiori della norma in un iperteso non diabetico e non in insufficienza renale e con livelli di pressione arteriosa in atto o anamnestici di grado non severo deve porre il sospetto di una cardiomiopatia dilatativa non conseguente ma semplicemente aggravata nel suo decorso dalle elevate resistenze periferiche;
- la denuncia di una sintomatologia dolorosa precordiale sospetta per angina, associata o meno ad alterazioni elettrocardiografiche a riposo, in un iperteso non giu-

stifica una diagnosi di cardiopatia ischemica senza procedere ad una valutazione anamnestica critica della sintomatologia e soprattutto senza un'adeguata documentazione di ischemia miocardica mediante test provocativi;

- l'elettrocardiogramma da sforzo presenta una sensibilità diagnostica modesta, sufficiente solo per un impiego come prima indagine diretta a documentare un'insufficienza coronarica in un iperteso di età media, con IVS sia all'esame ecocardiografico sia in base a criteri ecocardiografici, anche in assenza di sintomatologia anginosa, ma in presenza di vari altri fattori di rischio coronarico; il valore predittivo è ancor più limitato nelle donne;

- una valutazione incruenta per documentare un'ischemia miocardica deve utilizzare metodiche dotate di maggiore specificità (tomografia ad emissione di fotone singolo da sforzo o tomografia ad emissione di positroni miocardica); la documentazione se un'ischemia miocardica documentata durante sforzo o spontanea è secondaria a coronaropatia, può essere ottenuta o con tecnica incruenta (ecocardiogramma o tomoscintigrafia miocardica con test al dipiridamolo) o mediante angiografia coronarica;

- pur con i limiti di ordine metodologico segnalati anche di recente, una periodica valutazione ecocardiografica, oltre che elettrocardiografica, dovrebbe essere parte dei criteri di valutazione dell'efficacia della terapia antipertensiva in ogni paziente con IVS.

Riassunto

La documentazione strumentale (elettrocardiografica, ecocardiografica o mediante risonanza magnetica) di un'ipertrofia ventricolare sinistra comporta sempre implicazioni cliniche relative alla sua valutazione prognostica e alla definizione eziologica. In particolare, in un paziente iperteso che presenta ipertrofia ventricolare sinistra è necessario adottare un corretto protocollo diagnostico per accertare se un'eventuale ischemia miocardica è giustificata semplicemente dalla ridotta riserva coronarica che caratterizza l'ipertensione arteriosa o è espressione anche di una coronaropatia ostruttiva.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; Ipertrofia ventricolare; Ischemia; Lettura.

Bibliografia

1. Ceconi C, Cargnoni A, Bernocchi P, Boraso A, Curello S, Ferrari R. Meccanismi cellulari e molecolari dell'ipertrofia miocardica fisiologica e patologica. *Cardiologia* 1997; 42: (Suppl 3): 283-9.
2. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 1276-83.
3. Dalhlof B, Devereux R, De Faire U, et al. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) in hypertension

- study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 705-13.
4. Fragola PV, Colivicchi F, Fabrizi E, Borzi M, Cannata D. Assessment of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. A rational basis for the electrocardiogram. *Am J Hypertens* 1993; 6: 164-9.
5. Abergel E, Tase M, Bohlender J, Menard J, Chatellier G. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol* 1995; 75: 498-502.
6. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956-60.
7. de Simone G, Muiesan ML, Ganau A, et al. Reliability and limitations of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. *J Hypertens* 1999; 17: 1955-63.
8. Fattori R, Rapezzi C, Castriota F, et al. Significato clinico della risonanza magnetica e correlazioni ecocardiografiche nella valutazione della cardiomiopatia ipertrofica. *Radiol Med (Torino)* 1994; 88: 36-43.
9. Fattori R, Rocchi G, Celletti F, Bertaccini P, Rapezzi C, Gavelli G. Contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of cardiac amyloidosis and symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1998; 136: 824-30.
10. Germain P, Roul G, Kastler B, et al. Inter-study variability in left ventricular mass measurement. Comparison between M-mode echocardiography and magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1992; 13: 1011-9.
11. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997; 96: 741-7.
12. Prasad N, Bridges AB, Lang CC, et al. Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997; 133: 477-9.
13. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan M, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991; 324: 295-301.
14. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Spataro A, Caselli G. Athlete's heart in woman. *JAMA* 1996; 276: 211-5.
15. Haykowsky MJ, Teo KK, Quinney AH, Humen DP, Taylor DA. Effects of long term resistance training on left ventricular morphology. *Can J Cardiol* 2000; 16: 35-8.
16. Zandrino F, Molinari G, Smeraldi A, Odaglia G, Masperone MA, Sardanelli F. Magnetic resonance imaging of athlete's heart: myocardial mass, left ventricular function, and cross-sectional area of the coronary arteries. *Eur Radiol* 2000; 10: 319-25.
17. Mccann GP, Muir DF, Hillis WS. Athletic left ventricular hypertrophy: long-term studies are required. *Eur Heart J* 2000; 21: 351-3.
18. Maron BJ. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 190-203.
19. Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, Rosing DR, Epstein SE. Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980; 62: 218-29.
20. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
21. Bikkina M, Levy D, Evans JC, et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 272: 33-6.
22. Wachtell K, Smith G, Gerds E, et al. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (LIFE). *Am J Cardiol* 2000; 85: 466-72.
23. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:

- 3255-64.
24. Yamamoto K, Wilson DJ, Canzanello VJ, Redfield MM. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension and preserved systolic function. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 148-55.
 25. Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes. *Br Heart J* 1993; 69: 125-8.
 26. De Cesare N, Polese A, Cozzi S, et al. Coronary angiographic patterns in hypertensive compared to normotensive patients. *Am Heart J* 1991; 121: 1101-6.
 27. Natali A, Vichi S, Landi P, et al. Coronary artery disease and arterial hypertension: clinical, angiographic and follow-up data. *J Intern Med* 2000; 247: 219-30.
 28. Doyle A. Does hypertension predispose to coronary artery disease? In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd edition. New York, NY: Raven Press, 1995: 57-63.
 29. Magnani B. Risultati preliminari dello studio italiano sulla prevalenza di ischemia miocardica silente nell'ipertensione. *Cardiologia* 1996; 41 (Suppl 4): 491-4.
 30. Magnani B, Ortolani P. Cardiopatia ischemica. In: *Ipertensione arteriosa: il contributo della ricerca italiana*. Milano: Ed Kurtis, in press.
 31. Pringle S, Dunn F, Tweddel A, et al. Symptomatic and silent myocardial ischemia in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1992; 67: 377-82.
 32. Picano E, Lucarini A, Lattanzi F, et al. Dipyridamole echocardiography in essential hypertensive patients with chest pain. *Hypertension* 1988; 12: 238-43.
 33. Lucarini A, Picano E, Lattanzi F, et al. Dipyridamole echocardiography stress testing in hypertensive patients. *Circulation* 1991; 83 (Suppl III): 68-72.
 34. Fragasso G, Lu CZ, Dabrowski P, et al. Comparison of stress/rest myocardial perfusion tomography, dipyridamole and dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary disease in hypertensive patients with chest pain and positive exercise test. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 441-7.