



Recenti acquisizioni sulla patogenesi della cardiopatia ipertensiva

La caratteristica macroscopica fondamentale della cardiopatia ipertensiva è l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), ma gli studi più recenti hanno indicato che nell'ipertensione si verificano numerose modificazioni nei cardiomiociti e nelle cellule non cardiomiocitarie che rimodellano la struttura del miocardio e sono associate indipendentemente al rischio di insufficienza cardiaca. Questi processi di rimodellamento che sfuggono all'indagine elettrocardiografica sono da alcuni anni oggetto di studio mediante metodi di immagine e misura di biomarcatori circolanti. Un aspetto di queste nuove tendenze di ricerca riguarda lo studio di nuove strategie terapeutiche miranti a ridurre il rimodellamento miocardico che si verifica nell'ipertensione.

Una recente rassegna clinica su questi problemi posti dall'ipertensione arteriosa e dal suo impatto sul miocardio prende in considerazione l'ipertrofia dei cardiomiociti, il rimodellamento miocardico e le possibilità di diagnosi e di trattamento (**Diez J. Towards a new paradigm about hypertensive disease. Med Clin NA 2009; 93: 637**).

L'autore ricorda che, mentre l'ipertrofia dei cardiomiociti che dà luogo all'IVS, rappresenta la risposta dell'adattamento del cuore al sovraccarico di pressione al fine di ridurre lo stress sistolico di parete, il rimodellamento patologico rappresenta la conseguenza di vari processi patologici che sono mediati da ormoni, fattori di crescita e citochine che agiscono sia sui cardiomiociti che sulle altre cellule del miocardio.

Vengono esaminati questi due aspetti della patogenesi della cardiopatia ipertensiva: l'ipertrofia dei cardiomiociti e il rimodellamento del miocardio.

L'ipertrofia dei cardiomiociti riduce, come detto, lo stress esplicito sulla parete ventricolare dal so-

vraccarico di pressione e comporta la stimolazione di segnali intracellulari che attivano l'espressione di geni, promuovendo la sintesi proteica e/o la stabilità delle proteine, determinando un aumento del contenuto proteico e dell'attività dei sarcomeri che, oltre a rappresentare unità generanti forze, fanno aumentare le dimensioni dei cardiomiociti (**La Winter MM, Van Buren P. Sarcomeric proteins in hypertrophied and failing myocardium: an overview. Heart Fail Rev 2005; 10: 173**).

L'autore sottolinea che recenti studi hanno posto in evidenza che l'ipertrofia dei cardiomiociti e l'associata riprogrammazione genetica di queste cellule non possono essere considerate un processo adattativo. Infatti, queste modificazioni genetiche si traducono in un'alterazione del metabolismo energetico, del meccanismo dell'accoppiamento eccitazione-contrazione, del ciclo della contrazione, delle proprietà delle membrane cellulari e delle funzioni autocrine, meccanismi tutti che danno luogo alla disfunzione dei cardiomiociti la quale causa l'IVS con predisposizione alla disfunzione sistolica e diastolica e, in ultimo, all'insufficienza cardiaca (**Samuel JL, Swinghedauw B. Is cardiac hypertrophy a required compensatory mechanism in pressure-overload heart? J Hypertens 2008; 26: 857**).

Per quanto concerne il rimodellamento miocardico nell'ipertensione, si rimarca che questo processo comporta incremento della morte cellulare dei cardiomiociti, fibrosi miocardica e alterazioni del microcircolo coronarico; e che è stato osservato che fattori non emodinamici vi contribuiscono; ciò spiegherebbe perché l'effetto positivo dei farmaci antipertensivi su tali aspetti del danno miocardico collegato all'ipertensione è indipendente dall'effetto antipertensivo. Pertanto il rimodellamento miocardico appare come conseguenza di un'alterata regolazione dell'attività di molecole pro-rimodellamento e anti-rimodellamento (**Diez J, Gonzales A, Lopez B, et al. Mechanisms of disea-**

se: pathologic structural remodelling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005; 2: 209).

L'autore ricorda che sono noti tre tipi di morte cellulare - apoptosi, autofagia e necrosi - e che l'apoptosi dei cardiomiociti può contribuire alla disfunzione o all'insufficienza del ventricolo sinistro, diminuendo il numero di queste cellule con conseguente riduzione della massa contrattile e della funzionalità miocardica. In questo processo ha importanza l'attività della caspasi-3, che scinde le proteine miofibrillari con conseguente riduzione del rapporto forza/livello di ioni Ca^{2+} e dall'attività dell'adenosin-trifosfatasi (AT-Pasi); inoltre un ruolo importante è quello del citocromo C nella produzione di ATP attraverso la fosforilazione ossidativa miofibrillare. È stato infatti ipotizzato che il rilascio di citocromo C dai mitocondri in corso di apoptosi possa interferire nella produzione di energia da parte dei cardiomiociti con conseguente compromissione funzionale.

La fibrosi miocardica conseguente ad aumentato accumulo di fibre collagene di tipo I e III nell'interstizio e nelle arterie e arteriole coronariche ha grande importanza nel rimodellamento strutturale del ventricolo sinistro ipertrofico nella cardiopatia ipertensiva; infatti l'accumulo di fibre collagene compromette il rilascio e il riempimento del ventricolo durante la diastole, contribuendo allo sviluppo di insufficienza diastolica e compromettendo la contrattilità dei cardiomiociti e la funzione sistolica; e la fibrosi perivascolare compromette la riserva di flusso coronarico. Si sottolinea l'importanza della fibrosi nella produzione di aritmie nella cardiopatia ipertensiva, come sarebbe dimostrato dai più elevati valori di massa ventricolare sinistra e di collagene miocardico nei pazienti con cardiopatia ipertensiva e aritmie.

L'IVS che si osserva nella cardiopatia ipertensiva è anche caratterizzata da alterazioni strutturali dei piccoli vasi intramiocardici;



essi presentano iperplasia, ipertrofia e alterato allineamento delle cellule muscolari vasali; queste alterazioni danno luogo ad aumento del rapporto spessore della media/diametro del lume e quindi a riduzione del lume delle arterie intramiocardiche; a queste anomalie si aggiunge la diminuzione della densità delle arteriole e dei capillari valutata dal numero di vasi per unità di area miocardica. Tali aspetti possono essere causati da una diminuzione del numero dei capillari dovuta ad aumento dei capillari non perfusi oppure ad inadeguata proliferazione capillare per alterata angiogenesi in risposta all'aumentata massa muscolare. Le alterazioni strutturali del microcircolo, unitamente alla disfunzione endoteliale e alla compressione sistolica extravascolare, contribuiscono alla ridotta risposta vasodilatatoria coronarica che si osserva nella cardiopatia ipertensiva.

Secondo l'autore, le attuali conoscenze sulla patogenesi della cardiopatia ipertensiva non solamente sono dirette allo studio dell'IVS, ma anche alle alterazioni dei cardiomiociti e delle altre componenti non cardiomiocitarie del miocardio (vedi sopra) e rendono necessari nuovi criteri per la precoce identificazione dei pazienti ipertesi predisposti all'IVS e per valutare più precisamente la struttura e la funzione ventricolare e le alterazioni caratteristiche del rimodellamento miocardico che compromettono struttura e funzione.

Per quanto concerne il precoce riconoscimento di una condizione ipertensiva, l'autore osserva che, sebbene molti studi non abbiano dimostrato una correlazione positiva tra aumento dei valori pressori controllati nel corso delle 24 ore e massa ventricolare sinistra, tuttavia la pratica medica quotidiana indica che il controllo della pressione nelle 24 ore può essere d'aiuto nell'identificare i soggetti ipertesi maggiormente esposti a sviluppare un'ipertrofia ventricolare sinistra; questo rilievo è di particolare importanza quando si tratta di soggetti che presentano elevati valori pressori nelle prime ore del mattino (i cosiddetti

“non dipper”) che potrebbero trarre beneficio da una corretta terapia antipertensiva preventiva (**Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, et al. Masked hypertension: subtypes and target organ damage. Clin Exp Hypertens 2008; 30: 289**).

L'autore rimarca che la massa ventricolare sinistra è influenzata dalla complessa interazione di fattori ambientali e genetici che possono sfuggire alla misura della pressione arteriosa. Per quanto riguarda i fattori genetici, sono citati gli studi che hanno dimostrato che l'allele D del polimorfismo di inserzione/delezione del gene per l'enzima di conversione dell'angiotensina è un marcatore d'ipertrofia ventricolare sinistra in pazienti ipertesi non trattati. Inoltre, negli ipertesi che all'ecocardiografia mostrano IVS, è aumentato il livello plasmatico di cardiotrofina-1, una citochina che provoca ipertrofia dei cardiomiociti; è stato osservato che il 31% degli ipertesi che non mostrano ancora segni ecocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra, presentano elevati livelli di cardiotrofina-1, indicando che questo parametro potrebbe essere utile nell'identificazione precoce di tali pazienti (**Lopez B, Gonzáles A, Lásarte JJ. et al. Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease? J Hypertens 2005; 14: 447**).

Per la conferma della diagnosi di IVS sono utili le tecniche di immagine tridimensionale, risonanza magnetica nucleare (RMN) ed ecocardiografia tridimensionale, che consentono di valutare la massa e le dimensioni del ventricolo sinistro. Sono anche usate recenti nuove metodologie ecografiche, specialmente per lo studio del rimodellamento miocardico e della fibrosi. Inoltre le tecniche di immagine nucleare, specialmente la tomografia a emissione di fotone singolo e la tomografia a emissione di positroni, sono indicate per l'elevata sensibilità intrinseca e la notevole profondità di penetrazione. Queste tecniche, e specialmente la RMN, sono in fase di evoluzione al fine di ottenere un'immagine cardiaca a livello molecolare at-

traverso l'introduzione di saggi molecolari ad alta affinità e con una elevata risoluzione spaziale, al fine di consentire un'approfondita conoscenza del processo di rimodellamento miocardico, dell'apoptosi cellulare e del turnover della matrice (**Chun HJ, Narula J, Hofstra L, et al. Intracellular and extracellular targets of molecular imaging of the myocardium. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5 (suppl 2): S 33**).

L'autore ricorda che negli anni più recenti molti studi sono stati indirizzati a identificare marcatori biochimici del rimodellamento miocardico in corso di IVS; al momento attuale sono note due molecole: annessina A5, marcatore di apoptosi cardiomiocitaria e il propeptide carbossi-terminale del procollagene tipo 1, marcatore di fibrosi miocardica, (**Gonzáles A, López B, Ravassa S, et al. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease. Cardiovasc Res 2009; 81: 509**). Si sottolinea che, nel trattamento dei pazienti con cardiopatia ipertensiva, oltre al controllo della pressione e alla riduzione della massa ventricolare, è necessario rivolgere l'attenzione alla correzione delle alterazioni della funzione e dell'attività elettrica ventricolari e del microcircolo coronarico che sono presenti nell'IVS. Viene ricordato in proposito che tutte le classi di farmaci antipertensivi sono in grado di ridurre la massa ventricolare, ma tuttavia non è noto se possono ripristinare la “qualità” del miocardio rimodellato. Viene riportato come esempio l'antagonista del recettore tipo 1 dell'angiotensina, losartan, e del calcio-antagonista amlodipina; entrambi questi farmaci esplicano un'efficace attività antipertensiva e anti-ipertrofica, ma soltanto il losartan può ridurre l'apoptosi dei cardiomiociti e la fibrosi miocardica; l'autore richiama l'attenzione sul fatto che la riduzione della fibrosi ottenibile con il losartan si associa con la riduzione della rigidità ventricolare e con il miglioramento del riempimento diastolico. Su questi aspetti della terapia antipertensiva l'autore ritiene necessari ulte-



riori studi clinici controllati e cita alcune recenti ricerche su nuovi interventi terapeutici che dovrebbero avere i seguenti scopi: 1) interrompere i meccanismi intracellulari del danno miocardico, ad esempio inibire lo stress ossidativo, l'attività delle chinasi e delle fosfatasi, 2) prevenire la risposta ipertrofica da stress espletata dai cardiomiociti, 3) favorire i meccanismi utili al controllo della risposta ipertrofica cardiomiocitaria, 4) bloccare il danno provocato dallo stress sulla sintesi proteica, 5) conservare la funzione dei cardiomiociti attraverso l'inibizione dell'apoptosi e favorendo la sopravvivenza cellulare, 6) rigenerare i cardiomiociti perduti, ad esempio con la terapia con cellule staminali e 7) ripristinare il normale turn over della rete collagena. L'autore ritiene che, seguendo questi nuovi criteri, sia possibile aprire nuove vie alla prevenzione delle complicanze cardiache dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca.

Patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica

La fibrosi polmonare idiopatica (FPI) è una pneumopatia fibrotica, diffusa e progressiva gravata da una prognosi infausta, la cui incidenza è in costante aumento (**American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ESC international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 116: 277**). I meccanismi molecolari implicati nella patogenesi della FPI sono ancora oggetto di controversie, sebbene gli studi più recenti indichino che le caratteristiche patogenetiche, come proliferazione dei fibroblasti, deposizione di matrice extracellulare e progressivo danno del parenchima polmonare, sono in rapporto ad anormale e irregolare processo riparativo in risposta a danno epiteliale alveolare e ad apoptosi. Il ruolo dei linfociti T nella FPI è ancora oggetto di controversie, poiché alcuni studi indicano un effetto profibrotico mentre altri uno antifibrotico e altri an-

cora nessun effetto (**Luzina IG, Todd NW, Iacono AT, et al. Roles of T lymphocytes in pulmonary fibrosis. J Leukoc Biol 2008; 83: 237**). Tuttavia alcune recenti ricerche sono state dirette a valutare il ruolo di una nuova emergente subpopolazione di cellule T effettive e regolatrici, denominate cellule T regolatrici CD4+CD25+FOXP3+ (Treg), che hanno un ruolo importante nel controllo della tolleranza immunologica e nella prevenzione dell'autoimmunità (**Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immuneresponses. Annu Rev Immunol 2004; 22: 531**).

La dinamica e la funzione di queste cellule Treg sono state studiate nella FPI (**Kotsianidis I, Nakou E, Bouchliou I, et al. Global impairment of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 1121**).

Gli autori hanno studiato la presenza di Treg nel liquido da lavaggio broncoalveolare (BAL) e nel sangue periferico mediante flusso-citometria in 21 pazienti maschi con FPI non trattati in precedenza, 35 pazienti con altre pneumopatie, 20 pazienti con vasculopatie e con interessamento polmonare (che hanno servito come controllo "positivo" per la disfunzione dei Treg) e 28 soggetti sani volontari per controllo.

Da questo studio è risultato che nei pazienti con FPI il numero di Treg, sia nel BAL che nel sangue periferico, è ridotto, sebbene non in maniera significativa, rispetto a quello dei soggetti sani di controllo e dei pazienti senza FPI. Gli autori richiamano l'attenzione sul fatto che questa riduzione e la conseguente compromissione del potenziale soppressivo dei Treg sono state osservate anche nei controlli con collageno-vasculopatie con interessamento polmonare. Conseguentemente a questo deficit di effetto antiproliferativo, i Treg presenti nei pazienti con FPI e con collageno-vasculopatie non hanno inibito la secrezione di citochine proinfiammatorie da parte dei linfociti Th1 e Th2, ma questo di-

fetto è stato più evidente nei pazienti con FPI. Gli autori sottolineano di aver potuto confermare che la diminuita funzionalità dei Treg dà luogo a una deviazione della risposta immunitaria verso i Th2 come recentemente osservato su topi "FOXP3-knockout" che mostrano una prevalenza di Th2 (**Wan YY, Flavell RA. Regulatory cell functions are subverted and converted owing to attenuated FOXP3 expression. Nature 2007; 445: 766**).

Secondo gli autori, la compromessa funzione dei Treg rilevata nei pazienti con FPI può essere o il risultato di un inefficiente controllo da parte di una precedente eccessiva risposta, oppure una diretta azione che ha dato luogo alla deviazione delle cellule Th2 promuovendo in entrambi i casi lo sviluppo della fibrosi.

Gli autori riconoscono che, nonostante questi rilievi, non hanno potuto dimostrare un diretto interessamento di Treg nel processo fibrotico, ma ritengono importante il rilievo di una evidente associazione della riduzione dei Treg nel BAL dei pazienti con FPI con gli indici di gravità della malattia. Infatti l'inibizione indotta dai Treg sulla risposta proliferativa e sulla secrezione di citochine Th1 e Th2 ha mostrato una correlazione pressoché lineare con la capacità vitale totale e forzata e con la diffusione del CO; ciò confermerebbe il ruolo patogenetico del difetto di Treg nella FPI. Gli autori ritengono che questi risultati indichino che la valutazione della funzione dei Treg possa essere utile come attendibile indice prognostico della progressione della FPI e della risposta al trattamento, sebbene su questo problema siano necessari ulteriori studi controllati.

Ipertensione polmonare e insufficienza cardiaca diastolica

È noto che l'ipertensione polmonare (IP) può associarsi a insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, ma negli ultimi anni è stato osservato che l'IP può anche associarsi a insufficienza cardiaca con frazione di



eiezione ventricolare sinistra conservata (HFpEF, secondo l'acronimo d'uso internazionale; "heart failure with preserved ejection fraction") e disfunzione diastolica (**Shapiro B, Nishimura R, McGoon M, et al. Diagnostic dilemmas: diastolic heart failure causing pulmonary hypertension causing diastolic dysfunction. Adv Pulmon Hypertens 2006; 5: 13**). Rimangono tuttavia ancora non definite la prevalenza e la gravità di questa associazione.

In un recente studio clinico sono stati esaminati prevalenza, gravità e significato dell'IP in pazienti con HFpEF residenti nella comunità (**Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. A community-based study. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1119**).

Sono stati studiati per 3 anni, mediante ecocardiografia Doppler, 244 pazienti con HFpEF, di età 76 ± 13 anni e, per controllo, 719 adulti età 66 ± 10 anni con ipertensione, ma senza insufficienza cardiaca (HF).

È stata osservata una elevata prevalenza e spesso una maggiore gravità dell'IP in pazienti con HFpEF. Lo sviluppo di IP è apparso correlato all'intensità dell'ipertensione venosa polmonare valutata attraverso gli indici Doppler. Tuttavia, oltre a questa componente post-capillare dell'IP, anche la componente pre-capillare di ipertensione arteriosa polmonare ha contribuito all'IP nei pazienti con HFpEF; inoltre la gravità dell'IP ha consentito di distinguere con accuratezza diagnostica, definita "eccellente", i pazienti con HFpEF dai soggetti ipertesi di controllo; tale accuratezza diagnostica è stata ritenuta superiore a quella che deriva dai tradizionali indici di rimodellamento cardiaco (volume atriale destro, massa ventricolare sinistra, spessore relativo della parete dell'arteria polmonare) e dagli indici Doppler di disfunzione diastolica. Inoltre la presenza di IP ha rappresentato un valido indice di prognosi sfavorevole nell'HFpEF, indipendentemente dall'età.

Gli autori ritengono che i risultati del loro studio inducano a ritenere che il contributo dell'ipertensione polmonare venosa non possa, da solo, spiegare l'aumento della pressione sistolica polmonare nei pazienti con HFpEF, ma che una accresciuta gravità dell'IP in questi pazienti possa essere correlata a una ulteriore componente pre-capillare dell'ipertensione arteriosa polmonare. Gli autori osservano che, in condizioni di prolungata congestione polmonare, l'IP pre-capillare può essere mediata dall'incremento reattivo del tono arterioso polmonare, oppure dalla comparsa di un'arteriopatia polmonare caratterizzata da rimodellamento arteriolare polmonare, iperplasia della media e fibrosi dell'intima.

Gli autori ritengono che queste osservazioni, dimostranti una frequente associazione tra IP e mortalità in pazienti con HFpEF, indichino che l'IP può contribuire alla progressione dell'insufficienza cardiaca in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata e anche a prospettare nuove possibilità terapeutiche.

Nel commentare questi risultati Guazzi (**Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. Any pathophysiological role of mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1191**) sottolinea l'elevata frequenza (83%) dei casi con quadro emodinamico di IP precapillare e della correlazione tra pressione arteriosa polmonare sistolica e pressione polmonare capillare d'incuneamento; inoltre lo studio di Lam et al (*loc cit*) indica che la pressione arteriosa polmonare sistolica rappresenta l'unico fattore significativamente predittivo di mortalità, piuttosto che altri parametri ecocardiografici di disfunzione diastolica e ciò anche in presenza di altre condizioni patologiche, come broncopneumopatia cronica ostruttiva. Guazzi (*loc cit*) ritiene che in queste evenienze la presenza di insufficienza mitralica possa avere un ruolo nella patogenesi della IP nei pazienti con HFpEF.

Nel rispondere a questi rilievi, Lam et al (*loc cit*) concordano nel ritenere che un'insufficienza mitralica possa contribuire alla comparsa di IP in pazienti con insufficienza cardiaca sinistra. Infatti è noto che, nell'insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, un'insufficienza mitralica emodinamicamente significativa può causare un sovraccarico atriale con conseguente aumento della pressione arteriosa polmonare sistolica indipendente dalla pressione di riempimento ventricolare sinistra (**Tumminello G, Lancellotti P, Lempereur M, et al. Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure. Eur Heart J 2007; 28: 569**). Lam et al (*loc cit*) precisano, in proposito, che nel loro studio sono stati esclusi pazienti con insufficienza mitralica emodinamicamente significativa e che nel gruppo di controllo di soggetti appartenenti alla comunità generale l'insufficienza mitralica era rara (2,04%), cosicché da poter escludere che l'insufficienza mitralica a riposo possa aver contribuito allo sviluppo di IP nel campione esaminato. Peraltro Lam et al (*loc cit*) ritengono che, durante periodi di ipertensione o in corso di esercizio fisico, si possano verificare intermittenti episodi di insufficienza mitralica che contribuiscono all'IP; d'altra parte il deficit di dilatazione ventricolare sinistra nei pazienti con HFpEF difficilmente produrrebbe un'insufficienza mitralica "funzionale".

In un altro commento dei risultati ottenuti da Lam et al (*loc cit*) Lewis (**Lewis GD. The role of pulmonary vasculature in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1127**) ritengono che siano necessari ulteriori studi per quantificare precisamente i gradienti transpolmonari in condizioni di HFpEF e di identificare i mediatori dell'IP nell'HFpEF. L'autore cita, ad esempio, il problema se esista una differente espressione genetica o biochimica che determina una IP arteriosa nei pazienti con HFpEF e se in queste condizioni sia possibile una risposta a trattamenti vasodilatatori polmonari.