



Collegio Ghislieri

Centro per la Comunicazione e la Ricerca

Progetto "Progressi in Biologia e Medicina"

3° Corso di formazione avanzata

**Dall'ipertrofia miocardica
all'insufficienza cardiaca:
percorso fisiopatologico e clinico**

24 - 28 ottobre 2005, Collegio Ghislieri, Pavia

A cura di Giorgio Finardi e Stefano Perlini

3° Corso di formazione avanzata

**Dall'ipertrofia miocardica
all'insufficienza cardiaca:
percorso fisiopatologico e clinico**



Collegio Ghislieri

Centro per la Comunicazione e la Ricerca

Progetto "Progressi in Biologia e Medicina"

3° Corso di formazione avanzata

**Dall'ipertrofia miocardica
all'insufficienza cardiaca:
percorso fisiopatologico e clinico**

24 - 28 ottobre 2005, Collegio Ghislieri, Pavia

A cura di Giorgio Finardi e Stefano Perlini

© Copyright 2005 

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)
senza il permesso scritto dell'editore.

Indice

Prefazione	pag. VII
<i>Stefano Perlini</i>	

Inquadramento clinico del problema

1. Ipertrofia miocardica nella cardiopatia ipertensiva	» 3
<i>Maria Lorenza Muiesan</i>	
2. Ipertrofia miocardica nelle cardiopatie valvolari	» 8
<i>Roberto Mattioli</i>	
3. Interazione ventricolare nel cuore normale e in quello ipertrofico	» 19
<i>Maurizio D. Guazzi</i>	

Aspetti fisiologici e genetici

4. Determinanti sarcomerici del rilasciamento cardiaco: impatto delle mutazioni responsabili della cardiomiopatia ipertrofica familiare	» 29
<i>Corrado Poggesi</i>	
5. Meccanismi di trasduzione intracellulare del segnale pro-ipertrofico	» 32
<i>Giuseppe Lembo</i>	
6. Ruolo aritmogeno dell'ipertrofia ventricolare sinistra	» 34
<i>Antonio Zaza</i>	
7. Cardiomiopatia ipertrofica e morte improvvisa: stratificazione del rischio e ruolo dell'analisi genetica	» 36
<i>Carlo Napolitano</i>	
8. Autonomic reflexes in left ventricular hypertrophy and heart failure	» 45
<i>Massimo F. Piepoli</i>	
9. Changes in cardiac gene expression in myocardial hypertrophy and dysfunction	» 53
<i>Luisa Mestroni</i>	

Aspetti fisiopatologici e presentazioni cliniche

10. Modelli sperimentali di ipertrofia ventricolare sinistra	» 59
<i>Giuseppe Marano</i>	
11. Meccanismi nervosi nella genesi dell'ipertrofia ventricolare sinistra	» 63
<i>Alberto U. Ferrari</i>	
12. Meccanismi umorali nella genesi della ipertrofia miocardica	» 64
<i>Bruno Trimarco</i>	

13. Ipertrofia ventricolare sinistra e diabete	»	68
<i>Roberto Fogari</i>		
14. Ipertrofia miocardica nella cardiomiopatia ipertrofica	»	70
<i>Salvatore Di Somma, Valerio Pittoni</i>		
15. Ipertrofia ventricolare sinistra ed ormoni corticosurrenali	»	76
<i>Gian Paolo Rossi</i>		
16. Circolazione coronarica nell'ipertrofia ventricolare sinistra	»	83
<i>Antonio L'Abbate</i>		

Ipertrofia, fibrosi e funzione miocardica

17. La capacità funzionale nella transizione dall'ipertrofia	»	91
alla dilatazione cardiaca		
<i>Marco Guazzi</i>		
18. Diastolic function in left ventricular hypertrophy	»	99
<i>Gerard P. Aurigemma</i>		
19. Systolic function in left ventricular hypertrophy	»	100
<i>Giovanni de Simone</i>		
20. Fisiopatologia dell'interstizio miocardico del cuore ipertrofico	»	104
<i>Stefano Perlini, Rossana Tozzi, Chiara Gatti, Giuseppina Palladini</i>		
21. Valutazione del rimodellamento dell'interstizio miocardico: aspetti istologici e biochimici	»	111
<i>Giuseppina Palladini, Rossana Tozzi, Chiara Gatti, Stefano Perlini</i>		
22. The transition from left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: physiopathological background	»	118
<i>Theo E. Meyer</i>		
23. Clinical recognition of heart failure in subjects with left ventricular hypertrophy (LVH)	»	119
<i>Peter Sleight</i>		

Aspetti clinico-prognostici

24. L'ipertrofia ventricolare sinistra all'elettrocardiogramma: criteri diagnostici e valore predittivo	»	123
<i>Carlo Porcellati</i>		
25. Valutazione clinica dell'ipertrofia ventricolare sinistra: impatto sulla prognosi dei dati ecocardiografici	»	127
<i>Cesare Cuspidi</i>		
26. Relazioni fra ipertrofia ventricolare sinistra ed ipertrofia vascolare nell'ipertensione arteriosa	»	129
<i>Damiano Rizzoni</i>		
27. Studi clinici sulla regressione della ipertrofia ventricolare sinistra nella regressione della ipertrofia cardiaca	»	134
<i>Enrico Agabiti Rosei</i>		

Prefazione

Questo 3° corso di formazione avanzata dal titolo: “*Dall’ipertrofia miocardica all’insufficienza cardiaca: percorso fisiopatologico e clinico*” è stato organizzato nel contesto del progetto del Collegio Ghislieri “Progressi in Biologia e Medicina”, iniziato nel 2004 allo scopo di favorire l’incontro tra la ricerca scientifica di base e la sua applicazione pratica in ambito clinico.

Nell’ambito dello studio dei processi che regolano la risposta ipertrofica del tessuto miocardico a tutta una serie di stimoli sia fisiologici che patologici appare ben evidente come la clinica non possa prescindere dalle conoscenze che le vengono offerte dal laboratorio di base e come chi lavora nell’ambito della ricerca sperimentale tragga continuo stimolo ed impulso dalle domande suscitate dalla cura quotidiana del malato. Testimoniano la fondamentale importanza di questa simbiosi i progressi in ambito diagnostico resi possibili dalla ricerca di laboratorio (ad esempio per quanto riguarda le metodiche per immagini oppure più in generale gli studi di tipo emodinamico) e le applicazioni terapeutiche di farmaci inizialmente sviluppati come strumenti per indagare questo o quel sistema di regolazione dell’omeostasi cardiovascolare.

Nel disegnare il programma di questo corso il tentativo è stato quello di sottolineare la basilare importanza del continuo interscambio tra ricerca di base ed applicazioni cliniche, chiedendo il contributo sia di esperti degli aspetti più squisitamente genetici, biochimici e fisiologici del miocardio normale e di quello ipertrofico sia di ricercatori clinici che stanno partecipando attivamente ai più recenti progressi nell’ambito della diagnosi, della stratificazione prognostica e del trattamento di quelle che sono le conseguenze cliniche dell’ipertrofia miocardica. Un aspetto particolare che verrà discusso in diverse occasioni è il tentativo di passare in rassegna quelle che sono le nostre attuali conoscenze sulla cosiddetta “transizione” da ipertrofia miocardica compensata ad insufficienza cardiaca conclamata, ossia su quelli che sono i meccanismi attraverso i quali una risposta inizialmente compensatoria si esaurisce portando a tutte le ben note conseguenze cliniche. È ben evidente che soltanto una migliore conoscenza di questi aspetti ci permetterà di riconoscere più precocemente i primi segni di insufficienza di una macchina così complessa ed affascinante come la pompa cardiaca.

Anche a nome del Prof. Giorgio Finardi, che ha voluto fortemente questo corso, esprimo i più sentiti ringraziamenti ai relatori che hanno accettato questa sfida, al Prof. Carlo Bernasconi, Presidente del Comitato Scientifico di Biologia e Medicina del Collegio Ghislieri, nonché alla Dr.ssa Chiara Rindone per il suo fondamentale contributo organizzativo anche (e non solo) alla redazione di questo volume. Auguriamo a tutti i partecipanti una proficua settimana di lavoro che stimoli e rilanci ciascuno di noi nella quotidiana attività di ricerca con un rinnovato spirito di collaborazione tra “appassionati” delle scienze di base ed “appassionati” delle loro applicazioni cliniche.

Stefano Perlini

Pavia, 24 ottobre 2005

INQUADRAMENTO CLINICO DEL PROBLEMA

Ipertrofia miocardica nella cardiopatia ipertensiva

Maria Lorenza Muiesan

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Brescia

Nella storia naturale della ipertensione arteriosa la cardiopatia ipertensiva rappresenta un iniziale meccanismo di compenso all'aumento del carico imposto al ventricolo sinistro, ma costituisce uno stadio di malattia cardiovascolare clinicamente silente che può evolvere verso lo scompenso cardiaco, le aritmie, e la cardiopatia ischemica cronica (1, 2).

Numerosi studi hanno evidenziato che esiste una relazione tra la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e la successiva comparsa di eventi cardiovascolari. È stato osservato che nei soggetti con IVS il rischio di complicanze cardiovascolari aumenta di 2-4 volte indipendentemente dagli altri fattori di rischio associati, quali l'età, l'ipercolesterolemia, il fumo ed anche i valori pressori clinici e delle 24 ore.

Diversi meccanismi sono coinvolti nello sviluppo della ipertrofia cardiaca, tra cui, oltre all'aumentato carico pressorio, le dimensioni corporee, l'età, il genere, la razza, e fattori neuromorali, ed in particolare il sistema renina-angiotensina-aldosterone, che favoriscono la deposizione di collagene interstiziale e la fibrosi perivascolare.

La pressione arteriosa rappresenta il principale fattore scatenante una sequenza di eventi biologici che conducono allo sviluppo di ipertrofia cardiaca, sebbene la correlazione tra massa ventricolare sinistra (VS) e valori clinici di pressione arteriosa non sia particolarmente stretta. La correlazione tra massa VS e valori pressori migliora se si considerano i valori pressori misurati nelle 24 ore, come dimostrato dal riscontro di massa VS più elevata nei soggetti con ipertensione arteriosa ambulatoria isolata.

L'età, il genere, e le dimensioni corporee influenzano l'entità della massa VS; la prevalenza di ipertrofia aumenta con l'aumentare dell'età, sia nei pazienti ipertesi che nei soggetti normotesi, forse in rapporto all'aumento della rigidità arteriosa e della pressione centrale aortica. Inoltre a partire dall'età dell'adolescenza fino alla menopausa la massa VS aumenta in misura maggiore nel genere maschile rispetto a quello femminile.

Le dimensioni corporee influenzano il carico emodinamico imposto al cuore, anche in assenza di un evidente aumento dei valori pressori, e favoriscono l'aumento della massa VS. È stato suggerito che la massa VS dovrebbe essere valu-

tata in rapporto alle caratteristiche demografiche e emodinamiche del soggetto e che la deviazione dal valore predetto per tali caratteristiche possa identificare un inappropriato aumento della massa cardiaca, in modo più corretto rispetto ad un valore assoluto. Nei pazienti con una massa inappropriata (per il loro genere e le loro dimensioni corporee), è elevata la prevalenza di fattori di rischio metabolici, ed è possibile osservare numerose alterazioni funzionali del ventricolo sinistro che potrebbero favorire l'evoluzione verso lo scompenso cardiaco. Il riscontro di una massa inappropriata è associato ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, sia nei pazienti con diagnosi "convenzionale" di ipertrofia che in quelli senza IVS (3).

Numerosi dati sperimentali suggeriscono che l'angiotensina II esercita un effetto profibrotico e favorisce la crescita cellulare, causando ipertrofia ventricolare sinistra e destra. Tali azioni sono principalmente mediate dall'aumentata produzione di TGF-beta, dall'attivazione della calcineurina miocardica e dall'aumento del calcio intracellulare. L'aldosterone sarebbe anche esso coinvolto nel favorire la fibrosi miocardica, soprattutto in presenza di elevati livelli di sodio. L'aldosterone inoltre favorirebbe l'upregulation di mediatori dell'infiammazione quali NFkB e AP-1, delle molecole di adesione intracellulare e della endotelina-1, sia a livello cardiaco che vascolare.

Ai dati sperimentali corrisponde l'evidenza clinica che i pazienti con ipertensione nefrovascolare o con iperaldosteronismo primario hanno una maggiore prevalenza di ipertrofia.

Altri fattori che sembrano svolgere un ruolo nel favorire lo sviluppo di ipertrofia vi è l'insulina; in pazienti con insulino resistenza o con diabete mellito tipo 2 è stato osservato un aumento della massa VS, verosimilmente favorita dall'aumento dei valori di insulina e di IGF-1 (insulin-like growth factor-1).

L'analisi della ereditabilità della massa VS nell'ambito dello studio di Framingham ha dimostrato che circa il 30% della varianza della massa VS dipende da fattori genetici. Numerosi studi hanno valutato una possibile associazione tra alcuni polimorfismi di geni candidati, ed in particolare di quelli legati al sistema renina-angiotensina aldosterone, al sistema nervoso simpatico o ai vari componenti dei meccanismi di traduzione del segnale intracellulare, senza tuttavia evidenze univoche.

Tra i meccanismi biochimici che condizionano lo sviluppo di ipertrofia cardiaca e la evoluzione verso lo scompenso cardiaco, vi sono quelli che favoriscono la fibrosi cardiaca; il grado di fibrosi rappresenta un elemento prognostico sfavorevole, poiché contribuisce alla comparsa, anche in una fase relativamente precoce, di alterazioni della funzione sistolica e diastolica del VS, che possono spiegare la progressione della cardiopatia ipertensiva verso lo scompenso cardiaco.

Inoltre, la concomitante comparsa di aterosclerosi dei vasi coronarici epicardici e di alterazioni strutturali delle arteriole di resistenza coronariche riducono la capacità di regolazione del flusso coronarico e l'aumento del flusso in condizioni di aumentata richiesta, che risulta più evidente in presenza di cardiopatia ipertensiva; alcune alterazioni funzionali, quali l'aumento del consumo di ossigeno, la compromissione della vasodilatazione endotelio-mediata dei vasi coronarici, e la

alterata sensibilità a sostanze vasoattive, possano contribuire alla riduzione della riserva coronarica. L'aumento della massa ventricolare sinistra crea pertanto una condizione di mis-match tra i miociti ed i capillari, che aumenta la vulnerabilità del miocardio ipertrofico alla ischemia. Le modificazioni della perfusione e del metabolismo miocardico possono essere determinanti nell'innestare un circolo vizioso che comporta la dilatazione delle camere cardiache, l'aumento dello stress parietale, e l'ulteriore peggioramento della ipertrofia ventricolare sinistra e della ischemia.

La diagnosi di ipertrofia cardiaca viene posta mediante l'esecuzione dell'elettrocardiogramma e/o dell'ecocardiogramma (4). L'ecocardiogramma consente di misurare lo spessore delle pareti, le dimensioni interne e la massa del ventricolo sinistro, oltre ad alcuni indici di funzione sistolica e/o diastolica, con facilità in modo completamente non invasivo, e a costi contenuti. La misurazione del diametro e dello spessore del ventricolo sinistro ha fatto riconoscere diverse forme di adattamento del cuore all'aumento del postcarico: l'ipertrofia concentrica quando, in presenza di un aumento del diametro circonfenziale delle singole miofibrille, il volume telediastolico del VS si riduce e aumenta lo spessore delle pareti del VS anche in rapporto al diametro interno, l'ipertrofia eccentrica quando vi è un aumento in lunghezza delle singole miofibrille, con un aumento del diametro telediastolico del VS e basso spessore parietale relativo (rapporto tra spessore parietale e raggio del VS in telediastole), ed il "rimodellamento concentrico", quando la massa VS è ancora nei limiti normali, ma lo spessore parietale è aumentato rispetto alle dimensioni interne. L'importanza di queste modificazioni anatomiche è legata a distinte implicazioni prognostiche e diversi rapporti con i parametri emodinamici, coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa; infatti, a parità di valori pressori, le resistenze periferiche sono generalmente più elevate nei pazienti con ipertrofia concentrica o con rimodellamento concentrico, mentre l'indice cardiaco sembra essere più elevato nei pazienti con ipertrofia eccentrica, normale nei pazienti con ipertrofia concentrica e lievemente ridotto nei pazienti con rimodellamento concentrico. La presenza di ipertrofia concentrica identifica i soggetti a rischio più elevato, ed anche il riscontro di un rimodellamento concentrico del VS sembra associato ad un aumento, anche se minore, del rischio di eventi cardiovascolari (5).

L'ecocardiogramma tridimensionale e la risonanza magnetica nucleare sembrano offrire una maggiore precisione nella valutazione della massa ventricolare sinistra, ma sono certamente più costose e meno facilmente accessibili.

Infine, sono stati proposti nuovi metodi non invasivi per la valutazione della composizione tissutale che consentirebbero di poter discriminare i differenti componenti del tessuto cardiaco; la videodensitometria e l'analisi del segnale di backscatter integrato hanno fornito utili informazioni nei pazienti con cardiopatia ipertensiva, obesità e diabete mellito che definiscono con maggiore precisione il danno d'organo preclinico.

Un aspetto che ha rafforzato il ruolo della cardiopatia ipertensiva nella stratificazione del rischio cardiovascolare è rappresentato dalla dimostrazione che le modificazioni della massa VS (e delle conseguenze fisiopatologiche e/o delle

alterazioni vascolari associate) indotte dal trattamento antiipertensivo sono associate ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (6, 7). Diversi studi che hanno utilizzato la metodica ecocardiografica hanno dimostrato che la regressione della ipertrofia cardiaca si associa ad un minor numero di eventi cardiovascolari mortali e non, statisticamente non differente da quanto si verifica nei pazienti che non hanno mai avuto ipertrofia ventricolare sinistra (8, 9).

I risultati dello studio LIFE, che ha seguito 941 pazienti ipertesi con IVS all'elettrocardiogramma con controlli seriatati per 4 anni, ha evidenziato che il miglioramento della prognosi associato alla significativa riduzione della massa ventricolare sinistra era dovuto prevalentemente ad una riduzione della incidenza di ictus (10).

Anche le modificazioni della geometria e della inappropriata della massa ventricolare sinistra sembrano rivestire un significato prognostico, prevalentemente nei pazienti senza ipertrofia ventricolare sinistra.

I dati disponibili indicano che per ottenere una regressione della ipertrofia cardiaca (e normalizzazione della massa e geometria VS) è indispensabile un controllo stretto dei valori pressori, spesso raggiungibile con la somministrazione di più farmaci antiipertensivi in associazione. Tra le varie classi di farmaci antiipertensivi gli antagonisti della angiotensina II, gli ACE-inibitori, i calcio-antagonisti, ed in misura minore i diuretici, sembrano essere più efficaci dei betabloccanti (11).

Il miglioramento della prognosi cardiovascolare in rapporto alla regressione dell'ipertrofia ha rinnovato l'importanza di una corretta diagnosi, di una eventuale prevenzione e della necessaria regressione della ipertrofia cardiaca nell'inquadramento clinico e terapeutico del paziente iperteso, come sottolineato dalle Linee Guida ESH-ESC 2003 (12).

In futuro saranno meglio identificati i meccanismi biochimici coinvolti nella risposta cardiaca all'aumento di pressione arteriosa, e/o alla attivazione neuroormonale, per analizzare con maggiore precisione il ruolo di "adattamento" o "maladattamento" di ciascun meccanismo molecolare, che potrebbero diventare nuovi marker di cardiopatia ipertensiva e/o obiettivi per una nuova strategia terapeutica.

Metodiche quali la caratterizzazione tissutale e l'analisi quantitativa del flusso coronarico potranno descrivere il contributo relativo della fibrosi perivascolare ed interstiziale e della ischemia miocardica ai meccanismi del rischio cardiovascolare associato alla ipertrofia miocardica, e consentiranno un migliore approccio al controllo del paziente iperteso.

Bibliografia

1. Frohlich ED. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension*, 34: 782-789, 1999.
2. Lorrel BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation*, 102: 470-479, 2000.
3. de Simone G, Palmieri V, Koren M, Mensah G, Roman MJ, Devereux RB.

- Prognostic implications of the compensatory nature of left ventricular mass in arterial hypertension. *J Hypertens*, 19: 119-125, 2001.
4. Devereux RB, Roman MJ. Evaluation of cardiac and vascular structure by echocardiography and other noninvasive techniques. In Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, treatment*, 2nd Ed. New York: Raven Press, 1969-1985, 1995.
 5. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 19: 1550-1558, 1992.
 6. Agabiti Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy: Pathophysiological and Clinical Issues. *Blood Pressure*, 10: 1-11, 2001.
 7. Vakili B, Okin P, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*, 141: 334-341, 2001.
 8. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens*, 13: 1091-1097, 1995.
 9. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni I, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*, 16: 895-899, 2003.
 10. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen M, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Edelman J, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE). *Trial. Circulation*, 110: 1456-1462, 2004.
 11. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli F, Schmieder R. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*, 115: 41-46, 2003.
 12. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 21: 1011-1053, 2003.

Ipertrofia miocardica nelle cardiopatie valvolari

Roberto Mattioli

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università degli Studi di Milano

La diagnosi, il trattamento ed il follow-up dei pazienti con cardiopatia valvolare hanno subito numerosi cambiamenti nell'ultimo decennio. Pazienti con cardiopatie valvolari di grado moderato-severo sono sempre più candidati alla chirurgia, che spesso rappresenta l'approccio terapeutico fondamentale. Progressivamente l'ecocardiografia color-doppler ha acquisito un ruolo determinante nella diagnosi, nel follow-up, ma anche e soprattutto nella gestione pre-ed-intraoperatoria di questi pazienti.

I vizi valvolari che sviluppano ipertrofia miocardica, per i quali questa può essere determinante nell'evoluzione della valvulopatia stessa e nell'approccio terapeutico-chirurgico sono rappresentate da:

- stenosi valvolare aortica;
- insufficienza mitralica cronica;
- insufficienza valvolare aortica cronica,

Stenosi Valvolare Aortica (SAO)

La SAO valvolare è, per definizione, caratterizzata dalla presenza di ostruzione al passaggio del flusso sanguigno dal ventricolo sinistro (VS) all'aorta (AO). L'ostruzione può essere a livello della valvola, al di sopra della valvola (sopra-valvolare), al di sotto della valvola (sottovalvolare) (1).

La stenosi AO sopravalvolare è di tipo congenito. La stenosi AO sottovalvolare può essere dovuta sia ad "un'ostruzione" fibromuscolare congenita, sia ad "un'ostruzione" muscolare (cardiopatia ipertrofica). Non essendo argomento di questa trattazione la patogenesi, né la progressione della SAO, prendiamo in considerazione solo lo sviluppo dell'ipertrofia connessa a questa patologia e le sue conseguenze emodinamiche.

Eziologia SAO

I Congenita

II Acquisita

- a. Reumatica
- b. Calcifica (Degenerativa)
- c. Cause Rare: Vegetazioni
 - M. Paget osso
 - LES
 - Coinvolgimento Reumatoide
 - Radiazioni
 - Alcaptonuria
 - Iperlipoproteinemia omozigote tipo II

Il VS presenta, in questa valvulopatia, ipertrofia prevalentemente concentrica (2). Nel cuore ipertrofico le cellule muscolari aumentano di volume ed il loro diametro trasverso raggiunge i 15-70 micron (valori normali da 10 a 15 micron). Nel tessuto interstiziale si ha aumento di connettivo e di tessuto fibroso (fibrille collagene) (3, 4). Le modificazioni ultrastrutturali miocardiche sono dovute alla disfunzione sistolica del VS che si verifica a malattia conclamata. Tali alterazioni comprendono la presenza di grossi nuclei, perdita di miofibrille, accumulo di mitocondri, grandi aree citoplasmatiche prive di materiale contrattile e proliferazione di fibroblasti e fibre collagene nello spazio interstiziale (5).

Con la riduzione dell'area valvolare aortica (AVA) viene dispersa energia durante il passaggio di sangue dal VS all'aorta. Quando si determina un gradiente di pressione tra VS ed aorta ascendente, la pressione del VS aumenta; la pressione aortica rimane invece normale fino a quando si instaura un'insufficienza cardiaca grave. Dal momento in cui aumenta la pressione nel VS, aumenta anche lo stress di parete determinando un'alterazione della funzione del VS. Il cuore compensa l'aumentato stress di parete ipertrofizzandosi. Poiché la SAO evolve lentamente, l'ipertrofia si sviluppa in proporzione all'aumentata pressione intraventricolare e quindi lo stress di parete rimane normale (6).

Quindi l'ipertrofia ventricolare rappresenta il principale meccanismo di compenso del cuore per far fronte all'ostruzione dell'efflusso del VS. Nei pazienti con SAO grave sottoposti a sostituzione valvolare aortica, la massa del VS media è di circa 229 g/m² (valori normali 105 g/m²) (6); all'autopsia sono stati descritti VS del peso anche di 1.000 g/m². Il volume del VS rimane normale, indicando quindi un notevole ispessimento della parete del VS. Nella SAO si manifesta anche una alterazione della funzione diastolica del VS (7). Questa alterazione è data dalla combinazione tra l'alterato rilasciamento miocardico con ridotta compliance del VS, dovuta al fatto che il VS ipertrofico determina di per sè un'aumentata resistenza al riempimento, ed all'aumento della rigidità miocardica causato da alterazioni strutturali. Si determina quindi un'incremento della pressione telediastolica del VS, che non è necessariamente indice di disfunzione del VS. La maggiore contrazione atriale determina il riempimento ventricolare richiesto, portando ad un aumento della pressione telediastolica del VS (funzione "booster" della pompa atriale). Pazienti quindi con ipertrofia del VS possono presentare un'alterazione diastolica del VS, che determina la comparsa di insufficienza cardiaca clinicamente conclamata (dispnea parossistica notturna, ortopnea ed anche edema

polmonare) anche se la funzione sistolica rimane normale. In pazienti di oltre 60 anni, con prevalenza femminile (41% donne, 14% uomini) si osserva la presenza di un'ipertrofia eccessiva, cioè di grado maggiore nonostante il grado simile di SAO. Questi pazienti hanno una funzione sistolica del VS "supernormale" (alta FE) ed una camera ventricolare sinistra piccola, con pareti ispessite e con stress di parete telediastolico più basso (8). Nella SAO grave la richiesta miocardica di ossigeno è maggiore per l'aumento della massa muscolare (ipertrofia) per l'aumento delle pressioni ventricolari sinistre e per l'aumento del tempo di eiezione sistolica. A motivo della grave ipertrofia VS, il flusso coronarico totale aumenta, tuttavia il flusso coronarico per 100 g di massa ventricolare è ridotto. Il flusso subendocardico diventa insufficiente a riposo e poiché la riserva coronaria è ridotta, il flusso miocardico si riduce ulteriormente sotto sforzo. Questo spiega il determinismo dell'angina nella stenosi aortica.

L'ipertrofia del VS determina quindi, nella SAO, ispessimento sia del setto IV, sia della parete posteriore del VS. Nella SAO grave, la sostituzione valvolare determina un miglioramento della sopravvivenza anche nei pazienti con funzione ventricolare sinistra normale preoperatoria. L'ipertrofia VS tende a regredire dopo l'intervento; dopo 2 anni la regressione continua a ritmo più lento, fino ad 8-10 anni dall'intervento. Nei pazienti che prima dell'intervento chirurgico presentavano ipertrofia VS grave (8), la regressione può procedere molto lentamente o non aversi del tutto. Inoltre può persistere una grave alterazione diastolica del VS, che può rappresentare un grave problema clinico sia durante il periodo postoperatorio, sia nel follow-up. In questi pazienti le manifestazioni cliniche sono simili a quelle riscontrate nella miocardiopatia ipertrofica non-ostruttiva e devono essere quindi essere sottoposti ad adeguato trattamento. La sopravvivenza viene comunque, anche in questi casi, migliorata dall'intervento chirurgico.

Insufficienza Mitralica Cronica (IM)

L'entità del sovraccarico di volume dipende da: area dell'orifizio rigurgitante, gradiente rigurgitante, durata del rigurgito, indipendentemente dalla causa di insufficienza valvolare (Tab. 1).

Il sovraccarico di volume osservato dell'IM è, in genere, meno grave di quello osservato nell'IAO, sebbene il gradiente e l'orifizio siano maggiori (11). Queste differenze sono correlate alla breve durata del rigurgito mitralico durante il ciclo cardiaco, rispetto a quella aortica. Nella IM cronica, il volume telediastolico è aumentato, ma lo stress di parete è di solito normale. La massa miocardica è aumentata proporzionalmente al grado di dilatazione del VS. Il meccanismo dell'ipertrofia VS è legato ad una riduzione della degradazione proteica, ma il meccanismo principale della fibrosi interstiziale e della disfunzione ventricolare sinistra rimane sconosciuto.

Il sovraccarico di volume del VS legato all'insufficienza mitralica, determina progressiva dilatazione del VS. Questa avviene attraverso la sintesi di nuovi sarcomeri in serie e lo scivolamento dei sarcomeri prima disposti in parallelo tra loro (12). La massa miocardica aumenta (ipertrofia eccentrica). L'aumento del volu-

Tabella 1 - Meccanismi di insufficienza mitralica.

Eziologia	Meccanismo	Evidenze ecocardiografiche
Reumatica Lupus eritematoso Sindrome anticardiolipina Carcinoide Lesione da ergotamina Postradiazioni	Retrazione Ispessimento	Corde/lembi ispessiti Movimento normale o ridotto
Degenerativa Marfan Ehlers-Danlos IM traumatica	Lembi prolassati Rottura delle corde	Lembi prolassanti/fluttuanti Tessuto ridondante Rottura delle corde
Ischemia (infarto) Malattia miocardica Ischemica (cronica) Miocardiopatie	Rottura dei muscoli papillari Dilatazione dell'annulus Trazione del lembo anteriore	Lembo flutuante Lembi normali Ridotto movimento dei lembi
Malattie infiltrative Sindrome iperosinofila Fibrosi endomiocardica Malattia di Hurler	Lembo ispessito Perdita di coaptazione	Lembi ispessiti Movimento ridotto
Endocardite	Lesione distruttiva	Perforazioni Lembi fluttuanti
Congenita	Fissurazione del Lembo Trasposizione della valvola	Lembo fissurato Valvola tricuspide

me tira le fibre miocardiche aumentandone l'efficienza meccanica (legge di Starling), mentre l'aumentato rapporto raggio/spessore favorisce la capacità del ventricolo di accogliere più sangue in diastole senza aumentare la pressione (aumentata compliance). L'aumento del pre-carico ed il ridotto post-carico favoriscono ancora lo svuotamento del ventricolo per cui il volume telesistolico è ancora normale e, dal momento che il volume telediastolico è aumentato, la frazione d'ieiezione (FE) rimane "supernormale". Questa fase può durare anche anni. Successivamente si arriva ad un esaurimento della riserva contrattile delle fibrocellule miocardiche. Persistendo il sovraccarico di volume, si manifesta una sempre maggiore dilatazione del VS che porta alla fine ad un rapporto raggio/spessore sfavorevole dal punto di vista energetico. Lo stress parietale (proporzionale al raggio, inversamente proporzionale allo spessore) continua ad aumentare e con esso il fabbisogno energetico della fibrocellula. Non si conoscono con certezza le cause per le quali ad un certo punto la capacità contrattile della fibrocellula si riduce. Matsuo et al. (13) hanno osservato, sperimentalmente, che nell'insufficienza mitralica, a differenza della stenosi aortica, avviene un aumento della massa cardiaca senza un parallelo aumento della sintesi delle proteine contrattili. Come conseguenza, queste ultime sarebbero, nell'IM, più "vecchie" e meno "efficienti". Una volta iniziata, la riduzione della capacità contrattile determina un aumento del volume telesistolico ed una conseguente riduzione della FE. Da "supernormale" la FE diventa "normale" o lievemente ridotta anche, se come

abbiamo visto, le funzione contrattile della cellula è già compromessa. Questa condizione prende il nome di disfunzione miocardica occulta. La scarsità dei sintomi e la funzione sistolica globale apparentemente normale, sono alla base delle difficoltà che si hanno nello stabilire il momento più opportuno per correggere il vizio.

Dopo l'intervento, con la chiusura di una via a bassa resistenza, il VS si trova improvvisamente di fronte ad un forte aumento del post-carico che dovrebbe comportare una riduzione della funzione sistolica. In realtà, questo comportamento era stato osservato nei casi in cui l'apparato sottovalvolare veniva rimosso. In quei casi la funzione sistolica si deteriorava non tanto e non solo perché aumentava il post-carico, ma perché il VS veniva "mutilato" con l'asportazione dei muscoli papillari e soprattutto perché veniva persa la continuità ventricolo-muscolo papillare-anulus. La riparazione della valvola o il mantenimento in situ dell'apparato sottovalvolare e di una parte della valvola in caso di sostituzione con protesi, ha effetti benefici sulla funzione post-operatoria con un migliore accorciamento prevalentemente a carico delle fibre disposte longitudinalmente, un più agevole mantenimento della morfologia ellissoidale ed un minor stress parietale (14). Questo comportamento è tanto più evidente quanto più la funzione preoperatoria è normale; il grado di riduzione dell'ipertrofia e massa del VS tenderanno quindi a ridursi maggiormente (fenomeno visibile fino ad anche 5 anni dall'intervento). Con funzioni preoperatorie depresse, tale effetto benefico del mantenimento in situ delle strutture sottovalvolari si riduce.

Insufficienza Aortica Cronica (IAO)

In questo caso, qualsiasi sia la causa dell'insufficienza, il VS si presenta dilatato ed ipertrofico. Il miocardio è ipertrofico con replicazione dei sarcomeri in serie, allungamento delle fibre ed ispessimento della parete. La parete non è così ispessita come in quella riscontrata nei pazienti con SAO. Le alterazioni ultrastrutturali delle cellule miocardiche sono simili a quelle osservate nella SAO; un'importante differenza è, tuttavia, la frequente presenza di degenerazione delle cellule muscolari cardiache nei pazienti con IAO grave. Le cellule muscolari cardiache con grado lieve di degenerazione mostrano lisi miofibrillare focale, perdita dei miofilamenti sottili e proliferazione dei tubuli del reticolo sarcoplasmatico. Le cellule con moderato grado di degenerazione mostrano un'accentuata diminuzione del numero di miofibrille e dei tubuli a T e la proliferazione del reticolo sarcoplasmatico, dei mitocondri o di entrambi. Cellule muscolari con alto grado di degenerazione, sono spesso presenti in aree di fibrosi accentuata, sono spesso atrofiche, hanno membrane ispessite ed hanno perso le connessioni intercellulari. Queste cellule muscolari degenerate possono rappresentare la base ultrastrutturale dell'alterazione del VS, che si riscontra nei casi di IAO e SAO grave. Nell'IAO grave il volume rigurgitato è elevato; il VS risponde dilatandosi. Il conseguente aumento della gittata sistolica determina ipertensione sistolica del VS. Ciò porta ad aumento dello stress di parete (post-carico) che può arrivare a determinare scompenso del VS. Il cuore reagisce sviluppando ipertrofia (la media della

massa ventricolare in pazienti sottoposti a chirurgia valvolare era di 222 g/m², mantenendo normale la funzione sistolica. Anche in questo caso, i pazienti diventano sintomatici per l'alterazione della funzione diastolica. Dopo sostituzione valvolare aortica, il volume e l'ipertrofia del VS regrediscono, ma non tornano normali.

Esistono importanti differenze fra IM e IAO (Tab. 2): nell'IM il flusso rigurgitante viene trasferito in una camera a bassa pressione, quale è l'AS, mentre nella IAO l'eccesso di volume è espulso nella circolazione sistemica contro una pressione relativamente elevata e la FE, a differenza di quello che avviene nell'IM, non aumenta, ma rimane nella normalità.

Ne deriva che nella IAO il sovraccarico è una combinazione di volume e di pressione e l'eccesso di post-carico, afterload - mismatch, costituisce una parte rilevante della fisiopatologia di questa valvulopatia. Il graduale sovraccarico provoca ipertrofia e dilatazione e mette in atto tutta una serie di meccanismi neuro-ormonali, miocardici e vascolari complessi che hanno l'intento di mantenere un'adeguata funzione ventricolare sinistra. Gli esatti meccanismi che condizionano l'ipertrofia non sono completamente noti anche se i fattori responsabili sono probabilmente rappresentati dalla modulazione ormonale, dall'attivazione adreno-recettoriale e dal carico ventricolare. Sebbene l'ipertrofia sia un'importante risposta del cuore al cronico sovraccarico, le cellule ipertrofiche non sono normali. Una diversa espressione genica con sintesi preferenziale di alterate isoforme di miosina (sintesi preferenziale di miosina lenta V3 al posto di V1), di isoforme fetali di proteine miocardiche e di collagene spesso, è una delle alterazioni iniziali della valvulopatia. In risposta al sovraccarico la sintesi preferenziale delle catene pesanti V3 produce una maggiore quantità di miosina "lenta" al posto della "rapida" che, riducendo la velocità di interazione dei ponti actina-miosina, provoca una riduzione della contrattilità miocardica. L'aumento del numero dei sarcomeri, senza allungamento delle fibre, rappresenta la risposta iniziale del cuore con IAO. Successivamente i sarcomeri, a causa dell'aumento dello stress parietale telesistolico, si replicano in parallelo; ne risulta così, lo sviluppo di una ipertrofia mista eccentrica e concentrica, ma con stress ai limiti superiori della norma. All'ipertrofia miocardica si associa inizialmente un rapido incremento della sintesi di collagene (tipo III e IV) e più tardivamente una fibrosi interstiziale (9). In breve, la risposta ipertrofica può avere un beneficio iniziale, ma rappre-

Tabella 2 - confronto tra insufficienza mitralica ed aortica.

Fisiopatologia		Carico		Terapia medica		Terapia chirurgica		Markers disfunzione VSN			
IM	IA	Preload	Afterload	IM	IA	IM	IA	IM	IA		
Sovraccar. puro	Sovraccar. Volume e pressione	IM	IA	IM	IA	IM	IA	IM	IA		
di volume		-	-	nl	-	Vasodilatatori in terapia acuta	Vasodilatatori in terapia cronica	Possibile valvuloplastica	Spesso sostituzione	EF <60% DTS >45 mm	EF <50% DTS >55 mm

Da Carabello B.A. (88) modificata. IM: insufficienza mitralica. IA: insufficienza aortica. nl: normale EF: frazione d'eiezione. DTS: diametro telesistolico

senta una risposta compensatoria imperfetta perchè alla fine, le cellule ipertrofiche vanno incontro a deterioramento ed accelerata apoptosi. Un aspetto importante ma difficile da prevedere nella fisiopatologia della IAO è il passaggio dalla fase di deterioramento reversibile a quello irreversibile della funzione ventricolare sinistra. Durante questa fase di transizione si ha un innalzamento critico dello stress parietale e l'ipertrofia diviene ancora più inadeguata con incremento del rapporto raggio/spessore e con rapporto massa/volume uguale ad 1 e con progressiva riduzione della contrattilità. La fase più avanzata è caratterizzata da un progressivo ingrandimento ventricolare sinistro, da un'elevata pressione telediastolica, da un aumento dello stress telesistolico e del volume telesistolico e da un declino della FE e portata cardiaca (Tab. 3).

La sopravvivenza dei pazienti sintomatici sottoposti a chirurgia migliora in modo drammatico se confrontata a quella di pazienti lasciati in terapia medica. Il risultato è però condizionato dalla funzione ventricolare sinistra pre-operatoria.

Tabella 3 - Raccomandazioni AHA/ACC per la sostituzione valvolare nell'insufficienza aortica cronica severa.

Indicazioni	Classe
1 Pazienti con classe funzionale NYHA III o IV e funzione sistolica VS conservata definita come FE normale a riposo $\geq 50\%$	I
2 Pazienti con classe funzionale II e funzione sistolica conservata del VS, ma progressiva dilatazione del VSn o FE che tende a ridursi a riposo durante studi seriati o ridotta tolleranza allo sforzo durante test da sforzo	
3 Pazienti con classe funzionale Canadian Heart Association II o gradi maggiore di angina, con o senza arteriopatia coronarica	I
4 Paziente sintomatico o asintomatico con disfunzione del VSn lieve o moderata a riposo (FE: 25%-49%)	I
5 Pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico o altri interventi chirurgici sull'aorta o su altre valvole	
6 Pazienti con classe funzionale NYHA II e conservata funzione VS sistolica (FE: $>50\%$) con dimensioni e funzione VS stabili in studi seriati e tolleranza allo sforzo stabile	IIa
7 Pazienti asintomatici con funzione sistolica del VSn normale (EF >50) ma con dilatazione severa del VS (DTD >75 mm o DTS >55 mm) (considerare una soglia più bassa per piccola superficie corporea; è sempre richiesto un giudizio clinico)	IIa
8 Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra severa (EF $\leq 25\%$)	IIb
9 Pazienti asintomatici con normale funzione sistolica a riposo (EF >50) e progressiva dilatazione del VS, quando il grado di dilatazione è moderatamente severo (DTD: 70-75 mm e le dimensioni DTS: 50-55 mm)	
10 Pazienti asintomatici con funzione sistolica normale a riposo (FE: $>50\%$) ma con declino della frazione di eiezione durante	III
• angiografia da sforzo con radionuclidi	IIb
• Ecostress	III
11 Pazienti asintomatici con normale funzione sistolica a riposo (EF >50) e dilatazione del VS con grado di dilatazione non severo (DTD <70 , DTS <50)	

Dall'analisi ecocardiografica, oltre i parametri di gravità del rigurgito, della FE e dei volumi del VS, emerge un indice molto utile da utilizzare: rapporto raggio/spessore telediastolico (si ottiene dividendo la metà del diametro telediastolico ventricolare sinistro per lo spessore di parete posteriore; oppure per la media degli spessori della parete posteriore e del setto I.V.); un rapporto raggio/spessore >4 rifletterebbe una ipertrofia inadeguata e sarebbe predittivo di persistenza della disfunzione ventricolare sinistra post-operatoria (10).

Spiegati i meccanismi di progressione, in queste valvulopatie, dell'ipertrofia ventricolare sinistra, del conseguente aumento della massa ventricolare e delle ripercussioni fisiopatologiche emodinamiche vanno considerati i problemi conseguenti alla sostituzione valvolare stessa ed all'evoluzione nel follow-up dell'ipertrofia ventricolare sinistra. In questo caso la letteratura è molto dispersiva: pochi studi randomizzati e prevalentemente riferiti al follow-up della stenosi valvolare aortica dopo sostituzione valvolare. Infatti, nella SAO concomitano in circa il 10-25% dei casi, ostruzioni post-operatorie dinamiche al VS. L'ipertrofia concentrica ha un ruolo importante nel determinismo di questo problema. Molti autori concordano nell'estendere alla sostituzione valvolare una miectomia-miotomia settale (15-18). La riduzione della massa VS dipende dall'età del paziente, dal mismatch protesico, dalla taglia della protesi, dal tipo di protesi (si è osservata una maggior riduzione dell'ipertrofia dopo posizionamento di protesi valvolari stentless rispetto alle stented; dati però dati sono contrastanti in letteratura), dall'ipertensione arteriosa, dal ritmo cardiaco, dalla FE. L'ipertrofia concentrica è il pattern tipico della SAO pura e gioca un ruolo chiave del determinismo del gradiente dinamico post-operatorio legato al movimento anteriore della mitrale (SAM) e/o all'ipertrofia subaortica. Molti autori associano la miectomia settale alla sostituzione aortica per questi motivi, anche se questa procedura appare criticabile. Infatti, tale tecnica sarebbe indicata in pazienti con SAO pura, ipertrofia VS asimmetrica con prevalenza settale e setto interventricolare con spessore >18 mm. Dati di letteratura confermano però la possibilità di una più rapida riduzione della massa VS e dell'ipertrofia se si associa tale tecnica in pazienti con associata ipertensione arteriosa. Zussa et al. hanno evidenziato la presenza di questa ostruzione in fase preoperatoria durante il follow-up della SAO con dobutamina stress test ecocardiografico. Tale procedura sembra fattibile, ma necessita di studi randomizzati per essere validata (19).

L'ipertrofia è un forte fattore di rischio indipendente di mortalità in pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica. La riduzione della massa VS è uno dei vantaggi nella prognosi dei pazienti dopo sostituzione valvolare aortica. Il mismatch protesi-paziente (piccola taglia rispetto alla superficie corporea) rappresenta un ulteriore problema; un gradiente residuo elevato è il risultato verosimilmente di un aumento del carico di lavoro del VS. La normalizzazione della massa VS è un fenomeno complesso, fra le cause sembra riconoscibile un potenziale irreversibile cambiamento nei miociti ipertrofici e dell'interstizio come conseguenza di una malattia di lunga durata (20). In aggiunta, fattori non-emodinamici, genetici, IGF-1 ed ambientali possono essere coinvolti nei processi di regressione della massa VS (21, 22). La regressione dell'ipertrofia avviene mag-

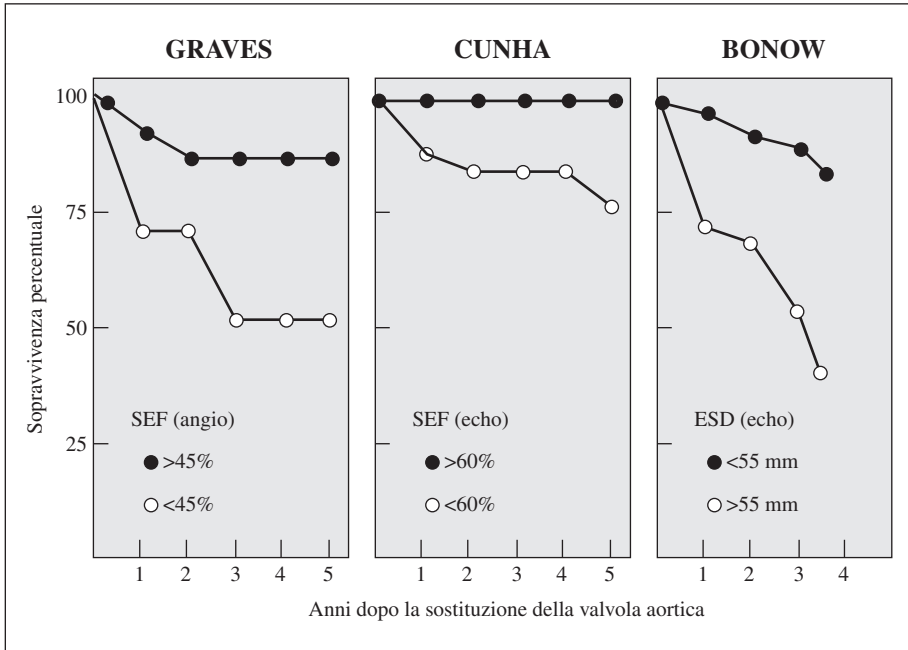


Fig. 1 - Relazione tra la funzione ventricolare pre-operatoria e sopravvivenza post-operatoria. I dati riferiti allo studio di Graves e quelli di Bonow, che valutano pazienti con parametri anormali, mostrano notevole concordanza. I dati di Cunha, valutano pazienti con parametri nel range di normalità. Questi risultati evidenziano come la funzione ventricolare pre-operatoria sia un fattore determinante della sopravvivenza post-operatoria. (da E. Braunwald, modificata).

giormente nei primi 2 anni dall'intervento, ma l'entità dell'ipertrofia pre-operatoria influenza il grado di recupero (23).

Conclusioni

È opinione comune che l'aumento della massa cardiaca contrattile sia legata solamente all'ipertrofia dei miociti esistenti. La documentata esistenza di rigenerazione miocardica ha cambiato questo dogma. Nella SAO l'aumento della massa cardiaca è dovuta alla combinazione di ipertrofia ed iperplasia dei miociti. È stato documentato che la crescita e la differenziazione delle cellule staminali in miociti maturi, era marcatamente aumentata nell'ipertrofia miocardica dei pazienti con SAO cronica. Questo potrebbe contribuire alla limitazione delle alterazioni emodinamiche del VS e facilitare il processo di riduzione dell'ipertrofia VS nell'immediato post-chirurgico, specie in VS con assenza o iniziali alterazioni della contrattilità (24). Ovviamente queste conoscenze dovranno essere validate attraverso studi randomizzati di più ampia casistica e non limitando prevalentemente le conoscenze al follow-up dei pazienti portatori di protesi valvolare aortica, in seguito a patologia stenotica della valvola. È inoltre importante ricordare sempre, che l'entità della riduzione dell'ipertrofia miocardica dopo sostituzione/riparazio-

ne valvolare dipende dal grado di compromissione del ventricolo sinistro (Fig. 1) al momento dell'intervento e che quindi il corretto timing dell'intervento stesso è un presupposto fondamentale per la riduzione dell'ipertrofia miocardica e del conseguente favorevole follow-up dei pazienti portatori di protesi valvolare.

Bibliografia

1. Roberts WC. Valvular, subvalvular and supra- valvular aortic stenosis: Morphologic features. *Cardiovasc Clin*, 5: 97, 1973.
2. Kennedy JW, Twiss RD, Blackmon SR, Dodge HT. Quantitative angiography. Relationships of left ventricular pressure, volume, and mass in aortic valve disease. *Circulation*, 38: 838-845, 1968.
3. Bertrand ME, La Blanche JM, Tilmant PY, et al. Coronary sinus blood flow at rest and during isometric exercise in patient with aortic valve disease: mechanism of angina pectoris in presence of normal coronary arteries. *Am J Cardiol*, 47: 199-205, 1981.
4. Krayenbuehl HP, Hess OM, Mourad ES, et al. Left Ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and later after aortic valve replacement. *Circulation*, 79: 744-755, 1989.
5. Schwarz F, Flameng W, Schaper S, et al. Myocardial obstructive and function in patients with aortic valve disease and their relation to postoperative results. *Am J Cardiol*, 41: 661-669, 1978.
6. Pantely G, Morton MJ, Rahimtoola SH. Effects of successful, uncomplicated valve replacement on ventricular hypertrophy, volume, and performance in aortic stenosis and aortic incompetence. *J Thorac Cardiovascular Surg*, 75: 383-391, 1978.
7. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation*, 87 (suppl IV): 73-76, 1993.
8. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation*, 86: 1099-1107, 1992.
9. Borer JS, Truter S, Herrold E, et al. Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation. Molecular and cellular responses to volume overload. *Circulation*, 105 (15): 1837, 2002.
10. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation*, 106 (21): 2687, 2002.
11. Enriquez-Sarano M, Stewart J, Bailey K, Tajik A. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol*, 23: 443-451, 1994.
12. Carabello BA. The pathophysiology of mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis*, 9: 600-8, 2000.
13. Matsuo T, Carabello BA, Nagatomo Y, et al. Mechanism of cardiac hypertrophy in canine volume overload. *Am J Physiol*, 275: H65-H74, 1998.
14. Rosich JD, Carabello BA, Usher BW, Kratz JM, Bell AE, Zile MR. Mitral

- valve replacement with and without chordal preservation in patients with chronic mitral regurgitation: mechanism for differences in postoperative ejection performance. *Circulation*, 86: 1718-20, 1992.
15. Bartunek J, Sys SU, Rodrigues AC, Schuerbeeck EV, Mortiner L, de Brune B. Abnormal systolic intraventricular flow velocities after valve replacement for aortic stenosis. Mechanisms and prognostic significance. *Circulation*, 93: 712-9, 1996.
 16. Laurent M, Leborgne O, Clement C, et al. Systolic intracavitary gradients following aortic valve replacement: an echo-Doppler study. *Eur Heart J*, 12: 1098-106, 1991.
 17. Zussa C, Polesel E, Rigo F, Guarracino F. Left ventricular remodeling after aortic valve replacement with the Toronto-SPV prosthesis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 11 (Suppl): 103-6, 1999.
 18. Walther T, Falk V, Langebartels G, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after stressless versus conventional aortic valve replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 11 (Suppl): 18-21, 1999.
 19. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M, Dalla Tomba M, Magna Z, Troie G, Quaini E. Impact of Valve Prosthesis-Patient Mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 79: 505-10, 2005.
 20. Lund O, Kristensen LH, Baandrup U, et al. Myocardial structure as a determinant of pre- and postoperative ventricular function and long-term prognosis after valve replacement for aortic stenosis. *Eur Heart J*, 19: 1099-108, 1998.
 21. Dellegren G, Eriksson MJ, Blange I, Brodin LA, Radegran K, Sylven C. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism influences degree of left ventricular hypertrophy and its regression in patients undergoing operation for aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 84: 909-13, 1998.
 22. Verdecchia P, Reboldi GP, Schillaci G, et al. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation*, 100: 1802-7, 1999.
 23. Impact of the improvement of valve area achieved with aortic valve replacement on the regression of left ventricular hypertrophy in patients with pure aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*, 79: 1291-6, 2005.
 24. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, Torella D, Castaldo C, Nadal-Ginard B, Leri A, Kajstura J, Quaini E, Anversa P. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. Edited by E. Braunwald, Partners HealthCare System, Inc, Boston. *PNAS* September 2, vol 100 n° 18: 10440-10445, 2003.

Interazione ventricolare nel cuore normale e in quello ipertrofico

Maurizio D. Guazzi

Istituto di Cardiologia "Monzino", Università degli Studi di Milano

Una definizione che correntemente viene data della interazione o interdipendenza ventricolare è quella secondo cui il volume di un ventricolo è direttamente e in maniera reciproca influenzato dal volume dell'altro ventricolo (1, 2). Questa definizione è limitativa, perché non tiene conto dei fatti seguenti: un'influenza reciproca può anche essere esercitata dallo stato anatomico (es. ipertrofia), dalla condizione contrattile, e dal carico emodinamico di un ventricolo; essendo il cuore contenuto nella cosiddetta "fossa cardiaca" e quindi sottoposto nella sua interezza alla pressione in essa vigente (che è la risultanza della pressione pericardica e della pressione di contatto cardio-polmonare), esiste non solo una interazione orizzontale (ventricolo-ventricolo), ma pure un'interazione verticale (atrio-ventricolo); vi sono due tipi di interazione ventricolare, quella diretta, che è mediata dalle forze meccaniche attraverso il setto, e quella in serie, che è dovuta al fatto che l'output del ventricolo destro, dopo avere percorso il circuito polmonare, diviene l'input del ventricolo sinistro; l'interdipendenza può interessare tanto la fase sistolica quanto quella diastolica.

Bernheim, siamo nel 1910, per primo avanzò l'ipotesi che il ventricolo sinistro, quando ipertrofico o dilatato, possa comprimere il ventricolo destro, comprometterne la prestazione, e produrre congestione venosa sistemica (3). Henderson e Prince (4) probabilmente furono i primi a dimostrare un'interdipendenza fra i due ventricoli in cuore battente. Nel cuore isolato di gatto essi osservarono che il volume di fluido impulso da un ventricolo diminuiva col crescere della pressione di riempimento di quello controlaterale. Questi autori ipotizzarono che lo spostamento del setto interventricolare durante la diastole potesse in parte spiegare i loro risultati.

Dopo una breve analisi delle basi fisiopatologiche dell'interdipendenza ventricolare, dedicheremo attenzione alla sua significatività nella fisiologia circolatoria; in questo ambito enfatizzeremo le differenze che caratterizzano il ventricolo sinistro normale e normotrofico e quello ipertrofico; in seno a questo, vedremo ciò che distingue l'ipertrofia fisiologica da quella patologica; termineremo con qualche cenno alle influenze che lo stato inotropo del ventricolo sinistro può esercitare su quello dell'altro ventricolo.

Basi fisiopatologiche

a) Interdipendenza diastolica

Gli esperimenti di Taylor et al. (5) e di Laks et al. (6) nel cuore di cane hanno dato evidenza al fatto che un aumento di volume e pressione nel ventricolo destro sposta a sinistra e rende più ripida la curva volume-pressione del ventricolo sinistro e reciprocamente per il cuore sinistro nei confronti del destro, con un rapporto entro certi limiti proporzionale all'entità del sovraccarico prodotto. Risultati simili sono stati ottenuti da Santamore et al. (7), Janicki et al. (8). Il meccanismo di questa interazione sembra essere un'alterazione diastolica nella configurazione ventricolare causata dalle modificazioni di volume del ventricolo controlaterale. L'aumento del volume ventricolare destro sposta il setto verso la cavità ventricolare sinistra e riduce la distanza che separa il setto dalla parete libera. Queste variazioni sono indipendenti dalla presenza del pericardio. Il sovraccarico di volume destro provoca appiattimento del setto, cioè aumento del raggio di curvatura, l'opposto avviene per sovraccarico sinistro.

b) Interdipendenza sistolica

In numerosi esperimenti nei quali la parete libera del ventricolo destro era stata consistentemente danneggiata, le variazioni di funzione ventricolare destra erano sovente di scarso rilievo (9-11). La sostituzione totale della parte libera ventricolare destra con dacron si associa con lo sviluppo di una certa pressione intraventricolare e con l'avvicinamento al setto della parete in dacron durante la sistole, rendendo probabile un'assistenza ventricolare sinistra nel mantenimento della funzione ventricolare destra (12). D'altro canto, un rapido incremento del volume intraventricolare sinistro produce un'immediata salita della pressione ventricolare destra così come una rapida diminuzione di volume causa un pronto abbassamento pressorio (13). L'ischemia ventricolare sinistra con integrità della parete libera, influenza lo sviluppo di pressione ventricolare destra, così come la resezione della parete libera provoca una caduta drammatica della pressione ventricolare destra. Sembra quindi inequivocabile che vi sia un contributo ventricolare sinistro alla funzione ventricolare destra.

c) Influenze del pericardio

Sebbene l'interdipendenza diastolica fra i due ventricoli possa risultare evidente anche dopo rimozione del pericardio, essa è considerevolmente più manifesta a pericardio intatto (8, 14, 15). Il pericardio avvolge il cuore e riduce la frizione fra cuore e tessuti circostanti. I suoi appigli con il mediastino aiutano ad evitare eccessivi spostamenti del cuore nel mediastino col cambio della posizione del corpo. Quando il volume del cuore aumenta, il cuore esercita pressione sul pericardio, che a sua volta comprime l'epicardio e si oppone all'espansione del cuore (16). Poiché esercita costrizione sull'intero cuore ed è più rigido del miocardio, il pericardio aumenta l'interazione meccanica fra le 4 camere cardiache. Pertanto, un aumento delle dimensioni di un ventricolo sposta verso l'alto la relazione pressione-volume dell'altro ventricolo in conseguenza della costrizione pericardica.

La relazione fra pressione diastolica ventricolare destra e sinistra è influenzata dalla presenza del pericardio e, a pericardio chiuso, la pressione destra predice assai meglio la pressione sinistra di quanto non faccia la dimensione ventricolare sinistra. A pericardio aperto, invece, è la geometria ventricolare che assai più fedelmente rispecchia la pressione diastolica ventricolare sinistra (17).

Significatività dell'interdipendenza ventricolare nella fisiologia circolatoria

Le circostanze fisiologiche in cui l'interdipendenza ventricolare ha significato sono tre.

a) Inspirazione

Durante inspirazione il volume telediastolico e la gettata sistolica del ventricolo destro aumentano mentre la gettata sistolica del ventricolo sinistro rimane costante o diminuisce (se l'inspirazione è profonda). Questo comportamento è riconducibile alla interdipendenza ventricolare che fa sì che l'aumento del volume ventricolare destro riduca la compliance ventricolare sinistra e prevenga un incremento di volume o addirittura produca un calo di volume diastolico ventricolare sinistro (18).

b) Ventilazione meccanica con pressione tele-respiratoria positiva

Durante questa manovra, nonostante la pressione atriale sinistra aumenti, il volume telediastolico del ventricolo omolaterale resta invariato, mentre si modifica la morfologia della cavità. Queste variazioni di forma e di compliance sono riconducibili a interdipendenza ventricolare (19).

c) Assunzione della posizione verticale

Questa è forse la circostanza nella quale l'interdipendenza ventricolare raggiunge il massimo del significato fisiologico: grazie ad essa viene messo in atto un meccanismo, perfetto e nientaffatto costoso sotto il profilo energetico, di adattamento circolatorio alla posizione verticale, che probabilmente ha avuto ruolo essenziale nella filogenesi verso la tappa di "homo erectus".

Un metodo, semplice ma utile, per indagare il ruolo e le modalità con cui l'interdipendenza ventricolare diviene un meccanismo di adattamento circolatorio alla posizione ortostatica, e per distinguere quanto compete ad esso e quanto sia attribuibile ai fattori neurogeni di compenso, è l'utilizzo della verticalizzazione graduale mediante tilting table. Vengono qui riassunti risultati di ricerche condotte con questo metodo dal nostro gruppo dalle quali forse emergono i risultati più dimostrativi al proposito.

Un primo lavoro (20) è stato finalizzato a verificare se l'adattamento del ventricolo destro a un ridotto precarico (diminuito ritorno venoso per gli effetti gravitazionali della verticalizzazione) possa influenzare quello del ventricolo sinistro (interdipendenza) e se e in qual modo questo meccanismo contribuisca a mantenere una funzione di pompa adeguata. Uno studio di tal genere richiede che i

soggetti siano normali, che la riduzione del ritorno venoso sia graduale (posizione supina e tilting a 20°, 40°, 60°) che vengano monitorati la funzione sistolica, il riempimento diastolico e le dimensioni di entrambi i ventricoli. Uno spostamento di 20° non produsse variazioni di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e gettata sistolica; le dimensioni tele-diastoliche del ventricolo sinistro rimasero stabili, mentre quelle del destro si ridussero. Verticalizzazioni a 40° e 60° aumentarono la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa diastolica, abbassarono la pressione e la gettata sistoliche e ridussero le dimensioni diastoliche di entrambi i ventricoli. Ad ogni livello di tilting, il picco di velocità di riempimento protodiastolico (onda E transmitralica e transtricuspidale) di ambedue i ventricoli era ridotto, il picco di velocità di riempimento tardivo (onda A) era immutato e il rapporto E/A era ridotto, suggerendo che la differenza pressoria atrio-ventricolare era diminuita bilateralmente e che il contributo atriale al riempimento ventricolare era mantenuto. La tachicardia sollecitata dai 40° e 60° di tilting, non si accompagnava con incremento della frazione di accorciamento o della velocità media di accorciamento delle fibre del ventricolo sinistro per ogni corrispondente valore di stress telesistolico del ventricolo medesimo. Queste osservazioni hanno suggerito che quando l'impedimento al ritorno venoso è modesto, il ventricolo sinistro mantiene invariati riempimento e gettata grazie a una riduzione del volume diastolico ventricolare destro che aumenta la compliance ventricolare sinistra (interdipendenza), e probabilmente grazie anche alla riserva ematica polmonare che tampona un calo subitaneo della gettata sistolica ventricolare destra. L'abbassamento del volume ematico polmonare che ne consegue, verisimilmente ha un effetto facilitatorio sull'eiezione del ventricolo destro, che si traduce in una normalizzazione della sua gettata sistolica nonostante la riduzione di precarico. Gli aggiustamenti meccanici da soli sono pertanto in grado di compensare totalmente a un calo moderato del ritorno venoso, e sono primi attori nell'adattamento alla verticalizzazione completa, che, tuttavia, richiede anche un supporto cronotropo (non inotropo) per il mantenimento di un normale volume minuto cardiaco. La non indispensabilità di un effetto inotropo è un elemento importante nell'economia energetica del cuore.

Un altro studio condotto nel nostro laboratorio (21) ha integrato queste informazioni con l'analisi del flusso venoso polmonare durante verticalizzazione graduale a 20°, 40°, 60°, onde giungere alla dimostrazione (e alla interpretazione dei meccanismi sottostanti) di una redistribuzione di sangue dal polmone al ventricolo sinistro durante verticalizzazione, quale compenso alla riduzione del ritorno venoso sistemico.

Per uno spostamento di 20° e ancor più con tilting a 40° e 60°, oltre alla già descritta riduzione delle dimensioni ventricolari destre, fu osservato un calo della pressione diastolica ventricolare sinistra, una discesa della velocità del flusso anterogrado venoso polmonare durante la sistole (onda X) e un incremento durante la diastole (onda Y) ventricolare sinistra.

Tali osservazioni sono ragionevolmente espressione di questa susseguenza di eventi: in posizione supina il riempimento diastolico del cuore raggiunge il limite della costrizione pericardica e il pericardio può far sì che il volume ematico

centrale si ridistribuisca dal cuore sinistro in senso retrogrado verso il polmone che è dotato di compliance ben maggiore; durante tilting, la riduzione delle dimensioni ventricolari destre (interdipendenza ventricolare) e il diminuito riempimento del letto vascolare polmonare dovuto alla redistribuzione di volume alla periferia (ridotto contributo polmonare alla costrizione pericardica), aumentano la compliance della “fossa cardiaca”, abbassano la pressione a valle del ritorno venoso polmonare, e spostano in maniera predominante il flusso venoso polmonare alla fase diastolica del ventricolo facilitandone il riempimento.

È utile ricordare che in diastole, a mitrale aperta, l'atrio sinistro agisce quale semplice camera di connessione fra vene polmonari e ventricolo e che, in questa fase, il flusso venoso polmonare è governato assai più dalle proprietà diastoliche del ventricolo che dalle caratteristiche della camera atriale e dalla costrizione pericardica. Infine, la riduzione nel carico di volume con la verticalizzazione e le variazioni nell'ambiente in cui il cuore si contrae potrebbero pure facilitare l'accumulo, durante l'eiezione, di energia potenziale che viene successivamente liberata in protodiastole (recoil elastico), contribuendo a un miglior riempimento ventricolare (22).

Interdipendenza ventricolare diastolica nell'ipertrofia miocardica patologica (cardiomiopatia ipertrofica)

La letteratura non è ricca di dati al proposito. Sono qui riassunti i risultati di un altro studio condotto con le stesse metodiche nel nostro laboratorio (23), nel quale la cardiomiopatia ipertrofica viene presa come modello di ipertrofia miocardica patologica, e la verticalizzazione mediante tilting viene usata come metodo di attivazione del meccanismo dell'interdipendenza ventricolare. Il confronto è fatto con il comportamento del soggetto normale più sopra descritto.

Una prima fondamentale differenza è che nella cardiomiopatia ipertrofica, qualsiasi sia il grado di tilting, il volume ventricolare destro non si modifica rispetto alla posizione supina. Le ragioni del difetto di questo meccanismo che è basilare nel soggetto normale, non sono chiarite. Ragionevoli possibilità sono: che il volume diastolico ventricolare destro sia già di base eccessivamente ridotto; che vi sia un modesto o nullo calo di impedenza alla eiezione ventricolare destra; che si attui un meccanismo inverso di interdipendenza ventricolare, cioè ad opera del ventricolo sinistro. Altre differenze, di importanza non minore, consistono nello spostamento del riempimento ventricolare alla parte tardiva della diastole (l'atrio funziona come una “booster pump”), nella predominanza del flusso anterogrado venoso polmonare in fase sistolica (l'atrio in questa fase funziona come un reservoir il cui riempimento dipende dal suo rilasciamento e compliance). In altri termini, quindi, mentre l'adattamento del cuore normale alla posizione verticale è basato su una interazione ventricolare e sulle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro, l'adattamento del cuore con ipertrofia patologica si fonda sulla funzione sistolica e diastolica dell'atrio. Le possibili conseguenze cliniche di questo scostamento dalla fisiologia dell'interdipendenza ventricolare, esulano dalle finalità di questa trattazione.

Interdipendenza ventricolare diastolica nell'ipertrofia fisiologica (cuore di atleta)

L'allenamento fisico con prolungato esercizio aerobico in genere si associa con aumento delle dimensioni cavitari, della massa e dello spessore parietale del ventricolo sinistro (24). Un'importante e concomitante modificazione funzionale è il miglioramento del rilasciamento e del riempimento diastolico a riposo e durante esercizio (25). Le variazioni anatomiche e funzionali diastoliche di cui sopra sono state considerate come adattamenti importanti cui sono almeno in parte riconducibili un incremento nella capacità funzionale e nel consumo di ossigeno durante esercizio. Tenuto conto del ruolo che le proprietà diastoliche ventricolari hanno nell'adattamento alla posizione verticale, risulta ovvio l'interesse di conoscere se vi siano e quali siano le differenze rispetto al cuore normale e, ancor più, rispetto a quello con ipertrofia patologica. Dal confronto fra atlete specialiste in corse di lunga distanza e donne sedentarie simili (26), è risultato che la verticalizzazione nelle prime rispetto alle seconde si associa con una minore diminuzione delle dimensioni ventricolari destre (-12% vs -29%) e sinistre (-3% vs -9%) e della gettata sistolica (-7% vs -23%); più grande riduzione del picco di velocità del flusso venoso polmonare sistolico (onda X: -25% vs -12.5%); maggiore incremento del picco di velocità del flusso venoso polmonare diastolico (onda Y: +20% vs +12%). In altri termini, nel cuore di atleta è mantenuto il meccanismo dell'interdipendenza ventricolare con l'ortostatismo, ed è accentuato il ruolo delle proprietà diastoliche ventricolari. Trattasi, quindi, nonostante le modificazioni strutturali del cuore, di scostamenti quantitativi e non qualitativi dalla normalità, che ben si distinguono dalle variazioni dell'ipertrofia patologica, che coinvolgono tanto l'interdipendenza quanto le proprietà diastoliche ventricolari.

Interdipendenza ventricolare sistolica nel sovraccarico di pressione

Bove e Santamore (27) in una rassegna dal titolo "Ventricular Interdependence" fanno riferimento a un articolo del nostro gruppo (28) e ne riassumono i risultati quale esempio di circostanza in cui si attua interdipendenza sistolica fra cuore sinistro e destro. Può essere utile riportare questi risultati anche in questa sede. La funzione contrattile ventricolare sinistra e destra (gettata sistolica e sua relazione con la pressione diastolica ventricolare, velocità media di eiezione ventricolare, velocità media di accorciamento circonferenziale) fu indagata in 3 gruppi di pazienti ipertesi, di cui il primo formato da soggetti con ventricolo sinistro strutturalmente normale, il secondo con ipertrofia ventricolare concentrica, il terzo con ipertrofia eccentrica (e segni ECG di "sovraccarico" ventricolare). La funzione ventricolare sistolica è risultata normale nel primo gruppo, aumentata nel secondo, ridotta nel terzo, rispetto a un gruppo omogeneo di controllo. Il comportamento funzionale del ventricolo sinistro e destro era simmetrico nei 3 gruppi, suggerendo l'attivazione di un meccanismo di interdipendenza ventricolare sistolica, tanto quando la contrattilità sia aumentata (ipertrofia concentrica), quanto quando questa sia ridotta (ipertrofia eccentrica).

Bibliografia

1. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, Thomso HL, Galbraith AJ, Belenkil I, Tyberg JV, Frenneaux MP. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *Lancet*, 349: 1720-1724, 1997.
2. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation*, 80: 178-188, 1989.
3. Bernheim PI, De l'asystolie veineuse dans l'hypertrophie du coeur gauche par stenose concomitante du ventricule droit. *Rev. Med*, 39: 785-794, 1910.
4. Henderson Y, Prince AL. The relative systolic discharges of the right and left ventricles and their bearing on pulmonary congestion and depletion. *Heart*, 5: 217-226, 1914.
5. Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, et al. Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol*, 213: 711-718, 1967.
6. Laks MM, Garner D, Swan HJC. Volumes and compliances measured simultaneously in the right and left ventricles of the dog. *Circ Res*, 20: 565-569, 1967.
7. Santamore WP, Lynch PR, Meier GM et al. Myocardial interaction between the ventricles. *J Appl Physiol*, 41: 362-368, 1976.
8. Janicki JS, Weber KT. Ventricular interaction pre and post pericardectomy. *Fed Proc*, 37: 776, 1978.
9. Kagan A. Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation*, 5: 816-823, 1952.
10. Donald DE, Essex HE. Pressure studies after inactivation of the major portion of the canine right ventricle. *Am J Physiol*, 176: 155-161, 1954.
11. Guiha NH, Limas CJ, Cohn JN. Predominant right ventricular dysfunction after right ventricular destruction in the dog. *Am J Cardiol*, 33: 254-258, 1974.
12. Seki S, Ohba O, Tanizaki M, et al. Construction of a new right ventricle on the epicardium: A possible correction for underdevelopment of the right ventricle. *J Thor Cardiovas Surgery*, 29: 731-734, 1977.
13. Langille BL, Jones DR. Mechanical interaction between the ventricles during systole. *Can J Physiol Pharmacol*, 55: 373-382, 1977.
14. Spadaro J, Bing OHL, Gaash WH, et al. Pericardial modulation of right and left ventricular diastolic interaction. *Circulation*, 60: II - 93, 1979.
15. Gilbert JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res*, 64: 827-852, 1989.
16. Mirsky I, Rankin JS. The effects of geometry, elasticity, end external pressures on the diastolic pressure-volume and stiffness-stress relations: How important is the pericardium? *Circ Res*, 44: 601-611, 1979.
17. Glantz SA, Misbach GA, Moores WY, et al. The pericardium substantially affects the left ventricular diastolic pressure-volume relationship in the dog. *Circ Res*, 42: 433-441, 1978.
18. Summer WR, Permutt S, Safawa K et al. Effects of spontaneous respiration on canine left ventricular function. *Circ Res*, 45: 719-727, 1979.

19. Sharf SM, Bown R, Saunders N, et al. Changes in canine left ventricular size and configuration with positive end-expiratory pressure. *Circ Res*, 44: 672-678, 1979.
20. Guazzi M, Pepi , Maltagliati A, et al. How the two sides of the heart adapt to graded impedance to venous return with head-up tilting. *J Am Coll Cardiol*, 26: 1732-1740, 1995.
21. Guazzi M, Tamborini G, Maltagliati A. Changes in pulmonary venous return during head-up tilting in man. *Clin Sci*, 93: 13-20, 1997.
22. Moon MR, Ingels NB, Daughters GT, et al. Alterations in left ventricular twist mechanisms with inotropic stimulation and volume loading in human subjects. *Circulation*, 89: 142-150, 1994.
23. Guazzi M, Maltagliati A, Tamborini G, et al. How the left and right sides of the heart, as well as pulmonary venous drainage, adapt to an increasing degree of head-up tilting in hypertrophic cardiomyopathy: differences from the normal heart. *J Am Coll Cardiol*, 36: 185-193, 2000.
24. Maron BJ. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 7: 190-203, 1986.
25. Levy WC, Cerqueira MD, Abross IB, et al. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy and older men. *Circulation*, 88: 116-126, 1993.
26. Guazzi M, Musant FC, Glassberg HL, et al. Detection of changes in diastolic function by pulmonary venous flow analysis in women athletes. *Am Heart J*, 141: 139-147, 2001.
27. Bove AA, Santamore WP. Ventricular interdependence. *Progr Cardiovasc Dis*, 23: 365-388, 1981.
28. Olivari MT, Fiorentini C, Polese A, et al. Pulmonary hemodynamics and right ventricular function in hypertension. *Circulation*, 57:1185-1190, 1978.

**ASPETTI FISIOLOGICI
E GENETICI**

Determinanti sarcomerici del rilasciamento cardiaco: impatto delle mutazioni responsabili della cardiomiopatia ipertrofica familiare

Corrado Poggesi

Dipartimento di Scienze Fisiologiche, Università degli Studi di Firenze

I meccanismi molecolari responsabili del rilasciamento del muscolo striato sono stati meno studiati e sono meno noti di quelli alla base della contrazione. La conoscenza di questi meccanismi è di particolare importanza nel caso del muscolo cardiaco per la comprensione della funzione e disfunzione diastolica del cuore.

Caduta della forza di contrazione e riallungamento dei miociti cardiaci sono i fenomeni meccanici elementari responsabili delle variazioni di pressione e volume che si verificano durante il rilasciamento e la diastole ventricolare.

Il rilasciamento delle cellule cardiache è governato dall'interazione tra due sistemi macromolecolari:

- 1) il sistema delle proteine di membrana capaci di trasportare ioni calcio;
- 2) quello delle proteine sarcomeriche che compongono i miofilamenti.

Macromolecole ancorate al sarcolemma e alle membrane del reticolo sarcoplasmatico sono responsabili della riduzione della $[Ca^{2+}]$ nel citoplasma e del suo mantenimento al di sotto della soglia di contrazione dopo il transitorio aumento indotto dal potenziale d'azione. A livello sarcomerico la riduzione della $[Ca^{2+}]$ provoca, attraverso la riorganizzazione strutturale delle proteine regolatorie del filamento sottile e l'inattivazione delle molecole di actina, il blocco della formazione di nuovi complessi acto-miosinici (cross-bridges) generanti forza. La dissociazione dei complessi acto-miosinici ancora attivi promuove il declino della forza sviluppata dal miocita mentre il ritorno elastico della titina ne favorisce il riallungamento. I meccanismi sarcomerici sono dunque correlati più direttamente agli eventi meccanici elementari del rilasciamento cardiaco di quanto lo siano i meccanismi di membrana. Ciononostante esistono drammatiche evidenze sperimentali dell'importanza dei sistemi di trasporto del Ca^{2+} nel determinare la velocità complessiva del rilasciamento dei miociti cardiaci.

In linea di principio sono tre i fattori che possono determinare la velocità della caduta di forza della cellula cardiaca:

- 1) la velocità di declino della $[Ca^{2+}]$ citoplasmatica;

- 2) la cinetica di inattivazione del filamento sottile;
- 3) la cinetica di dissociazione dei cross-bridges.

Dato che i tre gruppi di meccanismi concorrono in modo graduale e interdipendente al rilasciamento, rimane difficile stabilire il loro contributo relativo all'andamento temporale del processo.

Per ridurre il numero dei fattori che determinano il rilasciamento e focalizzare l'attenzione sui meccanismi sarcomerici responsabili del declino di forza, sono stati impiegati preparati muscolari demembrati (in cui l'intero sistema di trasporto del Ca^{2+} viene chimicamente rimosso) e tecniche capaci di produrre una rapida riduzione della $[\text{Ca}^{2+}]$ mediante liberazione fotolitica di chelanti del Ca^{2+} . Più recentemente, per dissezionare i meccanismi sarcomerici del rilasciamento sono stati impiegati metodi di cambio rapido della soluzione di perfusione applicati a singole miofibrille isolate da vari campioni muscolari e anche da biopsie di miocardio umano. Questi approcci sperimentali hanno fornito eloquenti dimostrazioni che la cinetica di inattivazione del filamento sottile è un processo troppo rapido per limitare la velocità del rilasciamento che riflette invece la cinetica di dissociazione dei complessi acto-miosinici e risulta significativamente influenzata dalle proprietà meccaniche dei cross-bridges. I risultati di questi esperimenti verranno utilizzati per discutere il possibile impatto delle mutazioni delle proteine sarcomeriche responsabili di cardiomiopatia ipertrofica familiare (HCM) sul rilasciamento dei miociti cardiaci. Infine, verranno presentati i primi risultati di una ricerca in cui la cinetica di contrazione e rilasciamento è stata direttamente studiata in miofibrille cardiache isolate da pazienti affetti da HCM.

La HCM è una malattia autosomica dominante del sarcomero cardiaco, caratterizzata da ipertrofia ventricolare asimmetrica e senza causa apparente, predisposizione a disfunzione diastolica e morte improvvisa. Sono più di 10 i geni le cui mutazioni sono state identificate come responsabili della malattia. Si tratta in tutti i casi di geni che codificano proteine sarcomeriche coinvolte nella generazione di forza o nella regolazione della contrazione. Sebbene informazioni sulle conseguenze funzionali delle mutazioni responsabili di HCM siano state ottenute mediante una varietà di approcci sperimentali, non esistono studi diretti delle conseguenze meccaniche di tali mutazioni a livello del sarcomero cardiaco dell'uomo. La possibilità di impiegare singole miofibrille isolate da biopsie di miocardio umano per analizzare la meccanica e la cinetica della contrazione e del rilasciamento del sarcomero cardiaco fornisce l'opportunità di valutare direttamente eventuali alterazioni causate da mutazioni delle proteine sarcomeriche responsabili di HCM. I risultati ottenuti da miofibrille ventricolari di pazienti sottoposti a interventi di miectomia settale a causa di gravi forme ostruttive di HCM sono stati confrontati con quelli ottenuti da miofibrille di pazienti affetti da ipertrofia ventricolare sinistra da stenosi aortica (AoSt) e di pazienti di controllo che non presentavano segni di ipertrofia (CTRL). Le miofibrille, montate in un'apparecchiatura per registrazioni di forza ($15\text{ }^{\circ}\text{C}$), vengono attivate e rilasciate mediante cambio rapido della soluzione di perfusione. Sia la massima forza isometrica che la velocità di sviluppo della forza in risposta all'aumento della $[\text{Ca}^{2+}]$ risultano inferiori nelle miofibrille di cuori ipertrofici (HCM e AoSt) rispetto a quelle CTRL.

La cinetica del rilasciamento in risposta alla rimozione del Ca^{2+} risulta più rapida nelle miofibrille HCM rispetto a quelle CTRL e AoSt. L'accelerazione del rilasciamento sembra dunque una caratteristica specifica della condizione HCM. Il risultato non implica che *in vivo* il rilasciamento ventricolare sia accelerato nei pazienti HCM ma indica che le costanti di dissociazione dei cross bridges sono accelerate nel caso delle miofibrille HCM. Ciò suggerisce un uso inefficace di energia da parte dei sarcomeri HCM, una conclusione consistente con il ruolo centrale svolto dalla compromissione energetica dei miociti ventricolari nella fisiopatologia della malattia.

Meccanismi di trasduzione intracellulare del segnale pro-ipertrofico

Giuseppe Lembo

Dipartimento di Angiocardioneurologia, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo, Isernia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

L'ipertrofia miocardica costituisce una risposta del muscolo cardiaco ad alterate condizioni di carico pressorio causate da un gran numero di condizioni fisiologiche e patologiche. L'ipertrofia è tradizionalmente considerata un meccanismo benefico, ma un'ipertrofia prolungata è stata associata ad un aumento significativo della morbilità e della mortalità cardiovascolare. La ricerca sta quindi cercando di capire se l'ipertrofia del ventricolo sinistro è un meccanismo benefico da stimolare od un processo dannoso da prevenire. In questa relazione descriverò le vie biochimiche di segnalazione intracellulare più comunemente coinvolte nella risposta ipertrofica, tentando di delineare il ruolo preciso, "adattativo" o "maladattativo", di ciascuna cascata molecolare di segnale.

Mi soffermerò particolarmente sui segnali attivati da stimoli meccanici, e quindi dal sovraccarico pressorio. Tra questi ricordiamo la proteina $G\alpha_q$ accoppiata ai recettori β -adrenergici, e la fosfolipasi $C\beta$, che attiva la protein chinasi C ed aumenta i livelli di Ca^{2+} citoplasmatico. Gli eventi di segnalazione sopra descritti risultano dall'azione combinata dello stimolo meccanico e di fattori rilasciati sistemicamente o localmente in risposta allo stress emodinamico. L'identificazione di molecole e di vie di segnalazione che rispondono solamente allo stress meccanico è una sfida più recente e più importante, in quanto potrebbe permettere di controllare eventi più specifici della patologia ipertrofica.

Il principale apparato meccanosensibile è costituito dalla struttura contrattile sarcomerica e dal complesso giunzionale che lo collega alla membrana plasmatica. È stato osservato che mutazioni in geni che codificano per proteine che partecipano alla struttura contrattile, come la titina, che organizza longitudinalmente i filamenti actina-miosina, o la MLP, provocano cardiomiopatia dilatativa in animali geneticamente modificati, ed in alcuni casi anche nell'uomo. La struttura contrattile è fisicamente connessa alla matrice extracellulare tramite le integrine, una classe di recettori transmembranari che legano il citoscheletro agli elementi fibrotici extracellulari. Le integrine costituiscono quindi elementi cruciali nella trasmissione all'interno della cellula della tensione applicata alla matrice extracellulare dallo stress meccanico. In particolare, l'integrina β_1 è cruciale per l'at-

tivazione di specifiche vie di segnalazione intracellulare in risposta allo stress meccanico, e la sua inattivazione porta ad insufficienza cardiaca.

Recentemente, abbiamo identificato melusina, una proteina che agisce come sensore biomeccanico legato all'integrina $\beta 1$. L'ablazione di melusina causa una minore fosforilazione di Akt e di GSK3 β , ed una precoce cardiomiopatia dilatativa, in risposta al sovraccarico pressorio. È interessante notare che melusina non condiziona la risposta cardiaca, in termini sia fisiologici che di segnalazione, a stimoli pro-ipertrofici non pressori, quali basse dosi di angiotensina II o noradrenalina. Per meglio investigare il ruolo di questa proteina, melusina è stata sovraespressa selettivamente nel cuore. Questi topi mostrano iperattivazione basale di Akt e di GSK3 β , accompagnata da lieve ipertrofia miocardica. Più importante, essi conservano l'ipertrofia compensatoria senza evoluzione verso l'insufficienza cardiaca anche dopo lunghi periodi di sovraccarico pressorio, confermando il ruolo protettivo di melusina contro la patologia cardiaca conseguente ad ipertensione arteriosa.

Gli animali geneticamente modificati sono quindi usati per comprendere il ruolo di diverse molecole nel rimodellamento ipertrofico del ventricolo sinistro e nelle sue conseguenze fisiopatologiche. Mentre alcuni di questi modelli, come la sovraespressione di melusina, dimostrano che una ridotta ipertrofia iniziale del ventricolo sinistro facilita lo sviluppo di insufficienza cardiaca, altri modelli in cui non vi è questa ipertrofia iniziale non mostrano deterioramento della funzione cardiaca. La stessa discrepanza si nota nell'uomo, dove l'ipertrofia in pazienti affetti da patologie cardiovascolari si associa ad aumentato rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca, mentre l'ipertrofia fisiologica dell'atleta migliora la funzione cardiaca. Tale discrepanza mostra come il processo ipertrofico sia particolarmente complesso: l'ipertrofia non è un momento patologico da eliminare tout-court, ma un processo cui partecipano diverse componenti, adattative o maladattative, dal cui equilibrio dipende la salute cardiaca. Identificare accuratamente le vie di segnalazione intracellulare coinvolte nei diversi aspetti dell'ipertrofia cardiaca potrà permetterci in futuro di indirizzare la crescita ipertrofica verso una migliore funzione cardiaca.

Ruolo aritmogeno dell'ipertrofia ventricolare sinistra

Antonio Zaza

Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca

L'ipertrofia ventricolare e la sua evoluzione ad insufficienza cardiaca sono caratterizzate da una elevata incidenza di aritmie ventricolari e morte improvvisa, che determinano in misura significativa il decorso naturale della malattia.

Con pochissime eccezioni, lo sviluppo di ipertrofia miocardica rappresenta un processo inzialmente adattivo, destinato a compensare un primario deficit contrattile assoluto o relativo. Tuttavia, con il persistere della condizione di deficit, le conseguenti modificazioni cellulari e della matrice extracellulare finiscono per assumere carattere maladattivo, diventando causa di instabilità elettrica del miocardio (rimodellamento elettrico). Le alterazioni a potenziale significato aritmogeno possono investire:

- 1) la struttura del tessuto miocardico (alterazioni tissutali);
- 2) la funzione dei miociti che lo compongono (alterazioni cellulari).

Le prime consistono primariamente nell'alterazione della geometria delle camere ventricolari, nella comparsa di fibrosi e nella disorganizzazione della struttura del sincizio miocardico. Queste alterazioni interessano la propagazione dell'impulso nel miocardio, promuovendo condizioni favorevoli alla genesi di circuiti di rientro (rallentamento di conduzioni, blocco unidirezionale etc.). Le anomalie cellulari al loro volta interessano:

- 1) l'espressione di canali ionici direttamente coinvolti nell'attività elettrica;
- 2) l'espressione e la funzione dei meccanismi di controllo della dinamica del Ca^{2+} intracellulare.

Questi ultimi condizionano poi l'attività elettrica a causa della sensibilità di molti canali ionici alla concentrazione del Ca^{2+} nel citosol. L'alterazione elettrica cellulare più comunemente osservata nel miocardio ipertrofico consiste in un prolungamento della ripolarizzazione ventricolare, il cui significato proaritmico non è immediatamente chiaro. Tuttavia, tale anomalia non è costante nel tempo ed è disomogeneamente presente in diverse aree del miocardio. Ne risulta disomogeneità sia temporale che spaziale del processo di ripolarizzazione (dispersione della ripolarizzazione), nuovamente condizione in grado di promuovere i fenomeni di rientro.

La reversibilità delle alterazioni tissutali (rimodellamento inverso) appare possi-

bile solo attraverso interventi che interrompano il ciclo vizioso fra deficit contrattile e risposta neuromorale “pseudocompensatoria” (bloccanti beta-adrenergici, ACE inibitori etc.). Più recentemente è emerso anche il ruolo patogenetico di meccanismi legati all’infiammazione, il cui controllo farmacologico costituisce una ulteriore possibilità terapeutica, attualmente in corso di valutazione. Gli interventi farmacologici sulla funzione cellulare di maggiore novità interessano invece meccanismi coinvolti nella genesi e mantenimento delle alterazioni della dinamica del Ca^{2+} intracellulare. Essendo il Ca^{2+} direttamente coinvolto anche nei processi di controllo della trascrizione genica che portano al rimodellamento elettrico, questo approccio è potenzialmente in grado di interferire non solo con il fenotipo patologico, ma anche con i fenomeni alla base della sua genesi.

Cardiomiopatia ipertrofica e morte improvvisa: stratificazione del rischio e ruolo dell'analisi genetica

Carlo Napolitano

Cardiologia Molecolare, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

Presentazione Clinica

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è una malattia genetica cardiaca relativamente frequente, che si presenta con una frequenza stimata nella popolazione generale di circa 1:500 (1). La CMI rappresenta una delle cause più comuni di morte improvvisa negli individui con età inferiore ai 30 anni.

Nella maggior parte dei casi la CMI viene sospettata sulla base di un elettrocardiogramma con manifestazioni tipiche e con test di imaging (tipicamente mediante ecocardiografia) (Fig. 1). La conferma della diagnosi si ottiene dopo aver escluso tutte le cause possibili di ipertrofia secondaria (ipertensione, attività fisica intensa, etc.). Una caratteristica peculiare della CMI emersa negli ultimi anni, soprattutto in seguito all'identificazione dei suoi determinanti genetici, è rappresentata dall'estrema variabilità del grado e della localizzazione dell'ipertrofia. Infatti, in alcuni casi la CMI si sovrappone nei giovani alla normale ipertrofia secondaria ad una intensa attività sportiva oppure nell'anziano, all'ipertrofia su base ipertensiva. Esistono inoltre portatori silenti della malattia.

La malattia si manifesta frequentemente durante l'adolescenza, ma casi ad esordio tardivo sono stati riportati in letteratura. In generale un esordio precoce si associa ad un'evoluzione più sfavorevole. Dal punto di vista istologico la malattia si presenta con un quadro tipico di disallineamento dei miociti, fibrosi interstiziale ed ispessimento della tonaca media delle arterie coronarie intramurali (2).

Sintomi

Dispnea da sforzo, dolore toracico, lipotimie, palpitazioni e facile affaticabilità. Tale sintomatologia, indice di impegno emodinamico può comparire ad ogni età ma frequentemente compare nella terza-quarta decade di vita, quando il fenotipo patologico si manifesta in modo più marcato. L'insorgenza di sintomi di insufficienza cardiaca marcata con dispnea per sforzi lievi o a riposo ed ortopnea (II-IV classe NYHA) sono considerati eventi rari nella CMI.

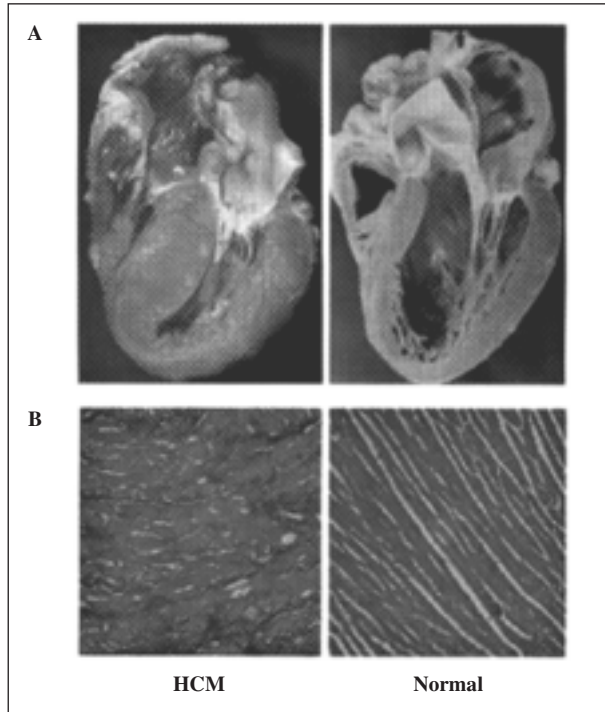


Fig. 1 - Aspetto macroscopico (A) e microscopico (B) di un cuore con CMI (pannelli a sinistra) rispetto ad un cuore normale (pannelli di destra)

La sintomatologia si può manifestare in tutti i pazienti con CMI ma è chiaramente più importante nei pazienti nei quali l'ipertrofia genera un'ostruzione all'efflusso dal ventricolo sinistro (CMI ostruttiva).

Morte improvvisa

La morte improvvisa rappresenta complicanza più temibile della CMI anche se, con l'introduzione dell'analisi genetica e l'identificazione delle forme a bassa penetranza, è stato osservato che la morte improvvisa rappresenti un evento relativamente infrequente nella CMI. Inoltre è stato osservato come specifiche varianti genetiche della malattia si associno ad un rischio particolarmente elevato di manifestazioni aritmiche gravi e morte improvvisa.

Dato che il rischio aritmico nella CMI è probabilmente generato dalla disorganizzazione delle miofibrille e dal tessuto fibroso esso è anche, almeno in parte, non correlato con il grado di ipertrofia delle pareti miocardiche.

Nella maggior parte dei casi la morte improvvisa associata a CMI si verifica in età giovanile, mentre gli eventi in età avanzata sono più rari. Per tale motivo la CMI rappresenta una causa frequente di morte improvvisa negli atleti e negli individui che svolgono attività sportiva.

Negli ultimi anni sono stati svolti numerosi studi rivolti all'identificazione dei marker di rischio di morte improvvisa nei pazienti affetti da CMI. In generale tutti

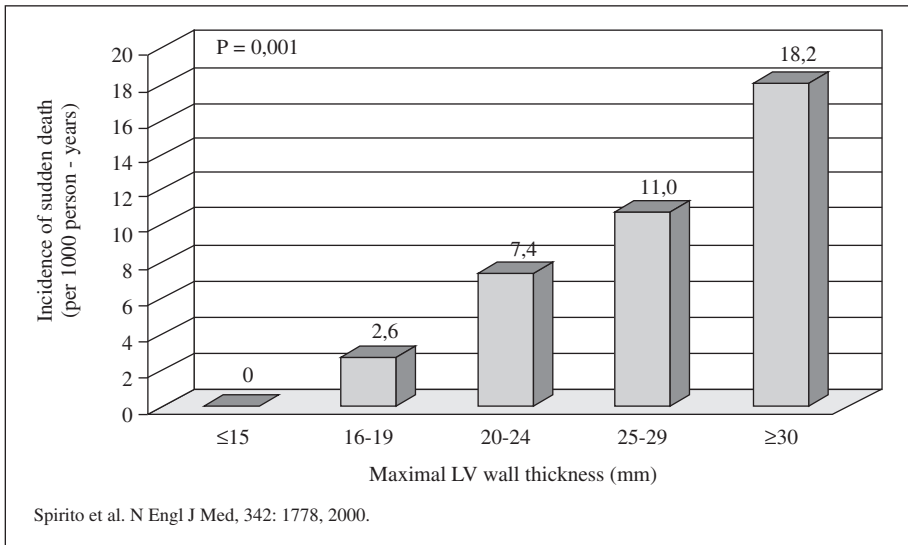


Fig. 2 - Relazione tra grado di ipertrofia miocardica quantificato come spessore parietale massimo misurato all'ecocardiografia e rischio di morte improvvisa.

i pazienti dovrebbero essere sottoposti a controlli cardiologici regolari con valutazioni ecocardiografiche, Holter ed elettrocardiografiche durante sforzo.

I fattori di rischio clinici identificati fino ad ora sono i seguenti:

- pazienti con un episodio di arresto cardiaco in anamnesi sono a maggiore rischio;
- una storia familiare di CMI associata a morte improvvisa;
- pazienti con episodi sincopali, soprattutto se insorti durante attività fisica/sportiva
- pazienti con evidenza di tachicardia ventricolare non sostenuta durante la registrazione Holter;
- pazienti che presentano una riduzione o un mancato incremento della pressione sistolica durante test da sforzo;
- pazienti con valori estremamente elevati di spessori parietali (30 mm o più) (Fig. 2).

Grazie alle nuove informazioni ottenute con gli studi di genetica molecolare è stato possibile osservare come nella CMI vi siano anche alcuni fattori genetici che sembrano conferire un rischio aumentato di morte improvvisa. Nei prossimi paragrafi riassumeremo le attuali conoscenze sulle basi genetiche della CMI con particolare riguardo alle relazioni tra il difetto genetico e le manifestazioni cliniche (rapporti genotipo-fenotipo).

Basi genetiche della CMI

La maggior parte dei casi di CMI sono trasmessi come carattere autosomico dominante e solo in rari casi si osserva una trasmissione di tipo recessivo o lega-

ta al cromosoma X. Rari casi sono anche causati da mutazioni del DNA mitocondriale e quindi trasmessi per via matrilineare.

Dal punto di vista clinico circa il 30% dei casi si presenta in forma apparentemente sporadica (assenza di storia familiare). Tuttavia, in presenza di un solo individuo affetto in una famiglia, la notevole variabilità di espressione della malattia non permette di escludere la sua presenza sulla base dei soli criteri clinici. Solo attraverso l'analisi genetica nelle famiglie nelle quali viene identificata con successo la mutazione responsabile della malattia, è possibile diagnosticare con sicurezza tutti gli individui affetti.

Negli ultimi anni la lista dei geni implicati nella patogenesi della CMI è cresciuta in modo esponenziale (Tab. 1). Inoltre recenti osservazioni hanno sottolineato anche come alcuni dei casi di lieve ipertrofia miocardica spesso osservata negli individui anziani, possano essere secondari alla presenza di mutazioni nei geni responsabili della forma tipica di CMI (3).

La maggioranza dei casi di CMI è secondaria alle presenza di difetti nelle proteine che costituiscono il sarcomero del muscolo cardiaco (Fig. 3).

In questi casi si osserva anche un fenotipo "puro" di ipertrofia miocardica. In una quota minoritaria di casi possono essere coinvolte proteine non sarcomeriche. In questi casi si evidenziano generalmente fenotipi patologici associati quali, vie di conduzione anomale (CMI con sindrome di Wolf-Parkinson-White), sordità neurosensoriale, atrofia muscolare neurogenica, ipotonia del tronco ed encefalopatia. (Tab. 1) (4).

Tabella 1 - Cause di cardiomiopatia ipertrofica.

Locus	Gene	Fenotipo	Trasmissione	Cromosoma	Proteina	Prevalenza relativa	Omin ID
CMH1	MYH7	Ipertrofia miocardica	AD	14q12	Beta myosin heavy chain	35-45%	192600
CMH4	MYBPC3	Ipertrofia miocardica*	AD	11p11.2	Cardiac myosin binding prot. C	20-50%	115197
CMH2	TNNT2	Ipertrofia miocardica*	AD	1q32	Cardiac troponin T	5-10%	115195
CMH3	TPM1	Ipertrofia miocardica*	AD	15q22.1	Alpha tropomyosin	1-5%	115196
CMH7	TNNI3	Ipertrofia miocardica*	AD	19q12.2-q13.2	Cardiac Troponin I	1-5%	191044
CMH8	MYL3	Ipertrofia miocardica	AD	3p21	Cardiac essential myosin light chain	1-51%	608751
-	TNNC1	Ipertrofia miocardica	AD	3p21.3-14.3	Cardiac Troponin C	<1%	191040
CMH10	MYL2	Ipertrofia miocardica	AD	12q23-24.3	Cardiac regulatory myosin light chain	<1%	160781 e 608758

segue

Locus	Gene	Fenotipo	Trasmissione	Cromosoma	Proteina	Prevalenza relativa	Omim ID
-	ACTC	Ipertrofia miocardica*	AD	15q14	Actin	<1%	102540
CMH9	TTN	Ipertrofia miocardica*	AD	2q31	Titin	<1%	590040
-	MYH6	Ipertrofia miocardica	AD	14q12	Alpha Myosin Heavy Chain	<1%	160710
CMH6	PRKAG2**	Ipertrofia miocardica WPW	AD	7q36	AMP-activated protein kinase	<1%	600858
-	MTTI**	Ipertrofia miocardica*	matrilineare	Mitochondrial DNA	tRNA isoleucine and tRNA glycine	Non nota	590045
-	MTTH**	Ipertrofia miocardica*	Matrilineal	Mitochondrial DNA	tRNA histidine	Non nota	
-	MYO6	Ipertrofia miocardica, sordità congenita	AD	6q13	Myosin VI	Non nota	606346
-	MYLK2	Ipertrofia miocardica	AD	20q13.3	Myosin light chain kinase 2	Non nota	606566
-	NDUFV2**	Ipertrofia miocardica, encefalopatia	-	18p11.3-11.2	NADH dehydrogenase ubiquinone flavoprotein 2	Non nota	600532
CMH5	Unknown	Ipertrofia miocardica	AD	Unknown	Unknown	Non nota	115198
GSDIib#	LAMP2**	Ipertrofia miocardica, debolezza muscolare, ritardo mentale, accumulo di glicogeno	XD	Xq24	Lysosome-associated membrane protein-2	Non nota	300257
LDHCP	LMNA*/**	Ipertrofia miocardica, diabete, steatosi epatica, papule lucomelano-dermiche	-	1q21.2	Lamin A/C	Non nota	608056
Sengers syndrome	Unknown	Ipertrofia	AD(?) miocardica, cataratta	Unknown	Unknown	Non nota	212350
Fabry disease	GLA	Ipertrofia	XR miocardica, malattia di Fabry	Xq22	Alpha-galactosidase-A	Non nota	301500

AD = Autosomica dominante; XD = trasmissione dominante legata al cromosoma X; XR = trasmissione recessiva legata al cromosoma X

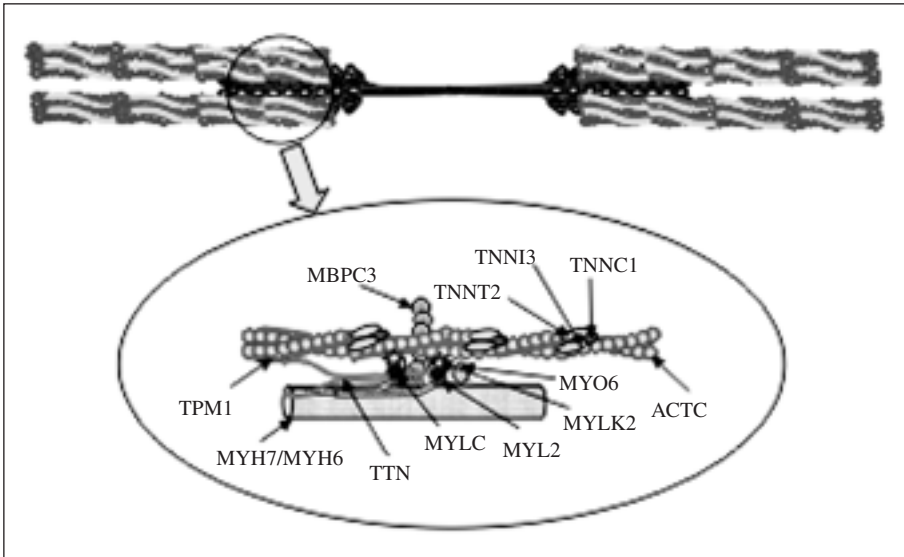


Fig. 3 - Geni delle proteine sarcomeriche implicati nella patogenesi della CMI (vedi anche tabella 1 per la spiegazione dei simboli).

Correlazioni genotipo-fenotipo

Come osservato in precedenza la CMI è caratterizzata da un'ampia variabilità di manifestazioni cliniche. Di conseguenza la possibilità di utilizzare il dato genetico per ottenere informazioni prognostiche rappresenta una possibile interessante alternativa. Diversi studi condotti negli ultimi anni hanno evidenziato che effettivamente le diverse varianti genetiche presentano caratteristiche cliniche differenti. Tuttavia, il basso numero di pazienti con CMI e difetto genetico noto (l'attività di screening genetico su ampia scala per questa malattia è ancora nella sua fase iniziale), costituisce ancora un fattore limitante alla piena applicazione di queste osservazioni.

I pazienti con mutazioni sul gene codificante per la catena pesante (MYH7) della miosina si associa tipicamente a forme ad alta penetranza e fenotipo di ipertrofia marcata. Una singola mutazione di questo gene, la R403Q, sembra inoltre essere particolarmente frequente, ed insieme alle varianti R719W, R453C, è stata associata ad una prognosi sfavorevole (5, 6). Da osservare come altre mutazioni nello stesso gene sono state associate ad un'aspettativa di vita quasi normale: V1606M, L908V, G256Q e P513C (5, 7).

Le mutazioni sul gene della troponina T (TNNT2) provocano spesso un lieve grado di ipertrofia del miocardio ma si manifestano spesso con aritmie gravi e morte improvvisa. Le mutazioni del gene della proteina C legante la miosina (MYBPC3), inizialmente ritenute rare ma più recentemente identificate come una causa molto frequente di CMI, sono caratterizzate da un esordio tardivo ma da una prognosi severa ed un'alta incidenza di decessi secondari a morte improvvisa (3, 8).

I dati epidemiologici raccolti nei pazienti con mutazioni di MYBPC3 sottolineano l'importanza di eseguire follow up clinici regolari in tutti i famigliari in quanto per prevenire eventuali eventi associati ad un esordio tardivo della malattia.

Infine le mutazioni sul gene della alfa-tropomiosina, si associano ad un fenotipo di gravità intermedia ma soprattutto ad una notevole variabilità di espressione (5). È interessante osservare come alcune mutazioni di questo gene sono anche state osservate in pazienti con dilatazione e scompenso cardiaco (9).

I rimanenti geni associati a CMI (Tab. 1) presentano una prevalenza relativa molto bassa. Di conseguenza non sono disponibili ad oggi dati affidabili sul rapporto genotipo-fenotipo.

In conclusione è possibile affermare come l'analisi genetica stia iniziando ad entrare nel processo di valutazione clinica dei pazienti con CMI. Tuttavia, non sono ancora disponibili solidi dati prospettici ed il ruolo della genetica come marker di rischio indipendente è ancora da stabilire definitivamente. I dati disponibili sono peraltro incoraggianti e suggeriscono che in breve tempo la conoscenza del difetto genetico nei pazienti con CMI possa avere un ruolo importante nella gestione clinica, come già avviene per altre malattie genetiche in ambito cardiologico quali la sindrome del QT lungo.

Ruolo clinico della diagnosi genetica nella CMI

Una valutazione sistematica dello screening genetico della CMI è stata portata a termine da Richard et al. i quali hanno portato a termine lo screening dell'intera sequenza codificante tutti i geni più frequentemente implicati nella CMI (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *MYL2*, *MYL3*, *TPM1*, *ACTC*, *TNNC1*), in 197 pazienti. Una mutazione è stata identificata nel 63% dei pazienti. In particolare due di questi geni, *MYH7* e *MYBPC3*, sono stati implicati nell'82% dei casi mentre mutazioni della Troponina I (*TNNI3*) e della Troponina T (*TNNT2*) erano presenti nel 6.5% dei casi.

Di conseguenza questi dati dimostrano come l'analisi di soli 4 geni tra tutti quelli associati a CMI è in grado di identificare più del 60% degli individui affetti. Ovviamente una volta noto il difetto genetico presente in una famiglia è possibile identificare con certezza tutti gli individui affetti anche prima dell'insorgenza delle manifestazioni cliniche (diagnosi pre-sintomatica).

Questo studio ha messo in evidenza un altro dato importante: quasi tutti i pazienti (probandi) genotipizzati presentavano un difetto genetico diverso e in una percentuale non trascurabile dei casi (5%) erano presenti due difetti genetici. La CMI è quindi una patologia caratterizzata da una grande eterogeneità genetica (molti geni e molte mutazioni diverse), ed è proprio tale eterogeneità di cause che probabilmente sta alla base della variabilità delle manifestazioni cliniche della malattia.

L'analisi genetica nella CMI ha quindi un ruolo importante dal punto di vista diagnostico, per la determinazione del rischio di trasmissione della malattia e per la gestione clinica in termini di identificazione dei pazienti nella fase presintomatica. Attualmente il dato genetico può anche dare indicazioni sul rischio arit-

mico dei pazienti anche se tale dato deve essere interpretato nel contesto della valutazione clinica data la presenza di dati ancora preliminari nella letteratura scientifica.

Conclusioni

La morte cardiaca improvvisa è la principale complicanza della CMI. Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole sviluppo delle conoscenze sulle basi genetiche di questa malattia. L'analisi genetica sta iniziando ad entrare nel processo di valutazione clinica dei pazienti con CMI. Tuttavia, non sono ancora disponibili solidi dati prospettici ed il ruolo della genetica come marker di rischio indipendente è ancora da stabilire definitivamente. I dati disponibili sono peraltro incoraggianti e suggeriscono che in breve tempo la conoscenza del difetto genetico nei pazienti con CMI possa avere un ruolo importante nella gestione clinica, come già avviene per altre malattie genetiche in ambito cardiologico quali la sindrome del QT lungo.

Bibliografia

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*, 92: 785-789, 1995.
2. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 42: 1687-1713, 2003.
3. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 338: 1248-1257, 1998.
4. Chimenti, Cristina, Pieroni, Maurizio, Morgante, Emanuela, et al. Prevalence of fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 110: 1047-1053, 2004.
5. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 326: 1108-1114, 1992.
6. Anan R, Greve G, Thierfelder L, et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*, 93: 280-285, 1994.
7. Epstein ND, Cohn GM, Cyran F, Fananapazir L. Differences in clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy associated with two distinct mutations in the beta-myosin heavy chain gene. A 908 Leu Val mutation and a 403 Arg Gln mutation. *Circulation*, 86: 345-352, 1992.

8. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*, 107: 2227-2232, 2003.
9. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P, et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a "hot spot" in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol*, 29: 635-640, 1997.

Autonomic reflexes in left ventricular hypertrophy and heart failure

Massimo F. Piepoli

Divisione di Cardiologia, Ospedale "Guglielmo da Saliceto", Piacenza

Arterial hypertension and its adverse effects have been considered a consequence of a general abnormal disturbances in symphovagal balance. But although over the past 10 years there have been major advances in the understanding the development and progression of left ventricular dysfunction towards heart failure, the related pathophysiologic mechanisms are still under investigation. Also in this syndrome, autonomic dysfunction plays a key role. Heart failure patients show abnormalities of the autonomic nervous system, neuroendocrine function, and energy expenditure.

Assessment of autonomic reflex activations provides information concerning prognosis, pathogenesis, and treatment strategies. Proven tools are heart rate variability, baroreflex sensitivity, and, with limitation, cardiac chemoreflex, and muscle ergoreflex (metaboreflex) sensitivity. The relationship between reflex activations and syndrome progression in heart failure syndrome due to left ventricular dysfunction is bimodal: activation as compensatory mechanism in the early states, but depression in the more advanced status, reflecting the progressive loss of possibility to recover.

The activation is evident in the early phases, acting as compensatory mechanisms; but this state, if maintained, may contribute to the maintenance and the progression of the pathologic conditions. We have contributed to demonstrate the importance abnormalities of 'cardiorespiratory reflex' with activation of excitatory reflexes of peripheral and central chemoreceptors, muscle ergoreceptors, not counter-balanced by a depression of circulatory carotid baroreceptors. This disautonomic syndrome worsens proportionally to the progression of the cachectic syndrome and contributes to a poor prognosis.

In multiple organ dysfunction syndrome, the activation of autonomic reflex acts as effective compensatory mechanism, whose impairment determines poor prognosis.

The non-invasive measurement of the heart and peripheral vessels autonomic reflex control may allow evaluating the clinical progression of the syndrome.

Several mediators known to contribute to the progression of the clinical syndrome are coupled with in impairment of autonomic reflexes. The knowledge of new

pathophysiologic concepts is necessary to develop novel treatment strategy for this life-threatening disease.

Autonomic nervous system

Understanding of the sympatho-excitation of cardiac disease requires an appreciation of the excitatory and inhibitory inputs to the sympathetic nervous system (1). These inputs are mainly the cardio-pulmonary reflex systems, arterial baroreflex, low-pressure receptor systems. They are predominant in physiological resting conditions when a vagal tone prevails.

In condition of emergency, excitatory inputs increase their activity. This “alarm” response is physiological and protective to face changes in the homeostasis and to protect against potential adverse conditions. When the resting situation is restored, there is a reduction in the excitatory drives and the vagal inhibitory systems return to dominate. These excitatory reflex systems are mainly the skeletal muscle ergoreceptor system (2) and the arterial chemoreflex system (3). Both the ergoreflex and the chemoreflex cause sympathetic activation and may become abnormally overactive in chronic disease conditions (Fig. 1).

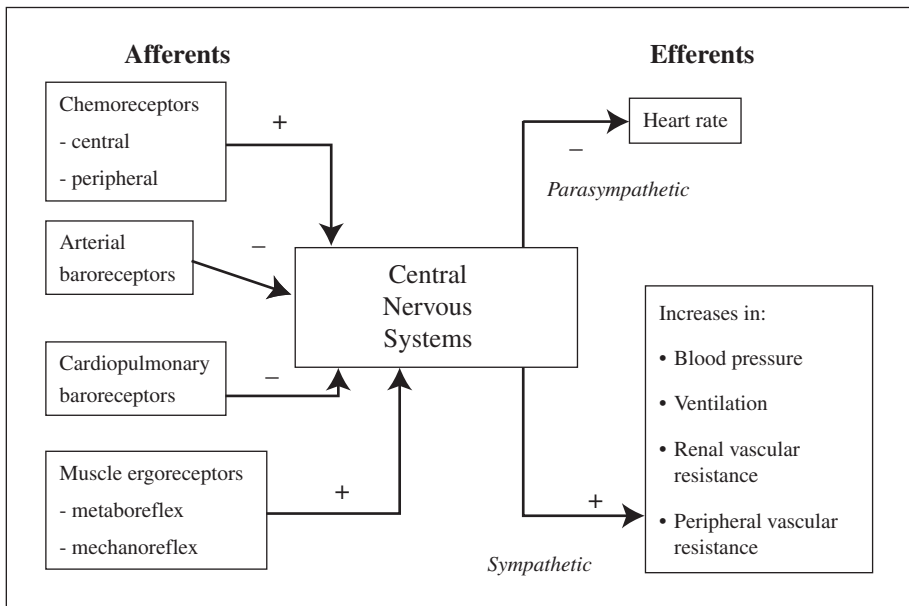


Fig. 1 - Mechanisms of autonomic control. Under normal conditions inhibitory (-) inputs from arterial and cardiopulmonary baroreceptor afferent nerves act on sympathetic outflow. Parasympathetic control of the heart rate is also under the strong effect of arterial baroreflexes. Efferent sympathetic activity and arterial catecholamines are low and heart rate variability high. As heart disease progresses inhibitory input from arterial and cardiopulmonary receptors decreases and excitatory (+) input increases. The net response to this altered balance includes a generalized increase in sympathetic nerve traffic, blunted parasympathetic and sympathetic control of heart rate and impairment of the reflex sympathetic regulation of vascular resistance. See text for details.

Their chronic activation may maintain an abnormally elevated sympathetic activation, which may be detrimental on the long term, as discussed below. In fact with chronic and repetitive recruitment of these exaggerated reflexes there could be persistent and progressive sympathetic activation and persistently adverse loading conditions due to a diverse and persistent vasoconstrictor drive.

Arterial hypertension and left ventricular hypertrophy

Traditionally in a reduced baroreceptor control it has been attributed the origin of arterial hypertension (4). Numerous experiments have addressed the detailed characteristics of the blunted baroreflex. However while the reflex baroreceptor control of blood pressure is reset but not impaired, that of the sinus node would be impaired. A long lasting hypothesis was based on an increased central excitatory state and a peripheral imbalance between negative and positive feedback mechanisms.

More recent advances have demonstrated this syndrome with all its consequences is consequence of general abnormal disturbances in sympathovagal balance (5). In fact the increased sympathetic state is determined by a generalised excitatory pattern involving more variables. The presence of an increased in the sympathetic excitatory circuits is responsible for blunting the reflex bradycardia elicitable with arterial pressure rises obtained with pressor drugs (6).

In this aspect the analysis of heart rate variability is particularly useful to detect the presence of an excitatory pattern (7).

Heart failure

The term refers to the clinical pattern in which left ventricular impairment produces a constellation of secondary changes in other organs, leading to symptoms and exercise limitation. Patients often complain of breathlessness, reduced exercise capacity and muscle fatigue, symptoms that, with modern drug therapy, including the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, beta-adrenergic blockade, aldosterone inhibitors and diuretics, bear little correlation to conventional measures of left ventricular function or central haemodynamics (8, 9). These symptoms may cause patients to avoid physical activity, which may adversely affect not only the quality of life but also prognosis (10, 11). They are associated with objective abnormalities in ventilation, autonomic nervous system control and peripheral metabolism, but controversies exist on the origin of these symptoms. With acute heart failure the classic patho-physiologic explanation for the genesis of dyspnoea is increased pulmonary wedge pressures and the development of pulmonary oedema and inadequate peripheral blood flow due to poor cardiac output is usually cited as the explanation for fatigue.

In symptomatic chronic heart failure (CHF) due to left ventricular systolic dysfunction is characterized by limited exercise capacity, there are associated impaired peripheral vasodilation, and increases in central sympathetic outflow to hemodynamically important vascular beds (12). It is now evident, in addition, that

changes in the periphery may be partly responsible for the maintenance of sympatho-excitation and other neuro-hormonal activation in CHF and therefore may play a role in the progression of the syndrome (9).

Autonomic nervous system and heart failure

The persistent overactivity of sympathetic discharge and the concomitant reduction in vagal tone are seen early in the progression of heart failure from a mild asymptomatic left ventricular dysfunction to severe state, and are enhanced by the administration of diuretics. Our understanding of these systems and their importance to the syndrome is limited by the lack of clear methods of quantitation, so we are often left with indirect estimates, such as circulating levels of plasma norepinephrine, as an indirect estimate of the highly complex regional sympathetic nerve discharge pattern in a patient with heart failure. However plasma norepinephrine levels and cardiac norepinephrine spillover are increased in asymptomatic left ventricular dysfunction, are further increased in patients with severe CHF and are associated with poor prognosis (13). There is no clear mechanism for either activation of the sympathetic system during mild heart failure or its persistence and increase during the chronic syndrome.

Most attention has been devoted to chronic loss of an inhibitory input from the arterial baroreflex. With asymptomatic left ventricular dysfunction or mild heart failure, no perceptible change in blood pressure occurs at a stage when sympathetic activation commences; even complete denervation of the baroreceptors does not lead to such persistent sympatho-excitation as is seen with CHF. Hence the baroreflex system alone does not seem to explain the persistent sympatho-excitation. Two other candidate reflex systems are excitatory, and both are overactive during heart failure: the skeletal muscle ergoreceptor system (14) and the arterial chemoreflex system (15). Both the ergoreflex and the chemoreflex cause sympathetic activation and may be abnormal throughout the progression of CHF. We have demonstrated a dramatically enhanced dependence on these systems during heart failure, possibly explaining the exaggerated ventilatory and haemodynamic responses during heart failure (14). The abnormalities of muscle in this syndrome means that there is an early and exaggerated build up of metabolites within the muscle, which could then stimulate the ergoreceptors and explain the heightened reflex responses.

The potential importance of this reflex lies in its multiple effects. Thus like the renin-angiotensin-aldosterone system, the muscle ergoreflex system could contribute to the progression of the syndrome by its dual effects on the load on the heart and the level of harmful neuro-endocrine activation. It has been proposed that skeletal muscle abnormalities during heart failure contribute to a vicious cycle of deterioration, coined the "muscle hypothesis" (Fig. 2).

The cause and most appropriate management of these muscle changes are uncertain. Physical inactivity is likely to play a role in some cases, along with activation of catabolic processes, loss of normal anabolic function (e.g., insulin resistance) (16), elevated levels of tumor necrosis factor, and excessive norepinephrine

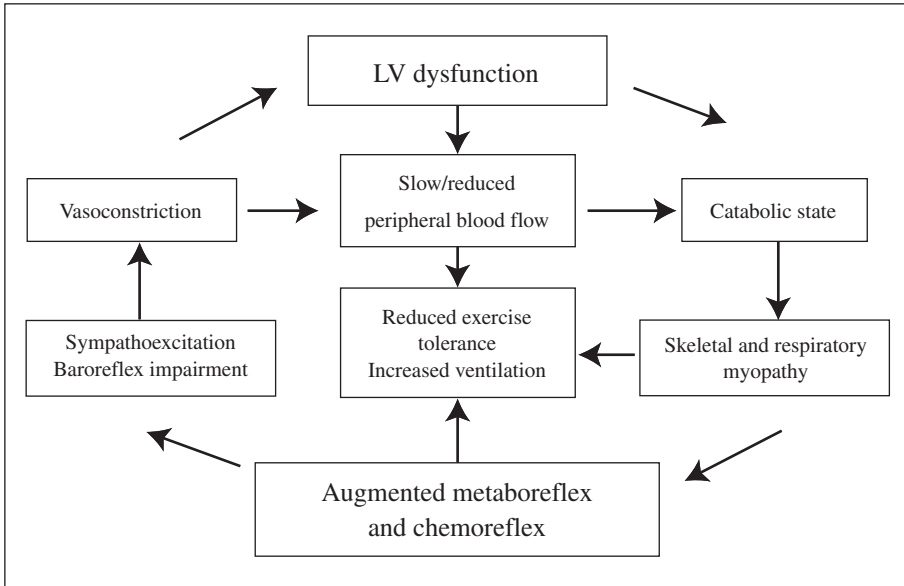


Fig. 2 - The muscle hypothesis: the vicious circle in heart failure.

levels (17). Anorexia and intestinal malabsorption may also play a role in some patients. In the rat coronary artery ligation model of heart failure, magnetic resonance spectroscopy have shown that metabolic disturbances of peripheral muscle (early high energy phosphate bond depletion and early acidification) can be repaired by regular exercise training commencing 6 weeks after the myocardial infarction (18). In humans with CHF a partial correction of these muscle abnormalities by exercise training has been demonstrated (19).

Heart rate variability

Analysis of heart rate variability has identified characteristic harmonic oscillations in cardiovascular parameters, the relative oscillatory power of which shows promise for estimating sympatho-vagal balance. The patterns in hypertensive states and during heart failure are abnormal with a dramatic reduction in total heart rate variability and a selective loss of the higher frequency (predominantly vagally mediated) rhythm characteristic of respiratory sinus arrhythmia and relative preservation of low frequency and very low frequency rhythms. The latter have their genesis more in the action of the sympathetic system (low frequency) and renin-angiotensin or chemoreflex system (very low frequency) (20, 21). The pattern seen with heart failure is one associated with high risk for the development of unstable ventricular arrhythmias and cardiac sudden death: a causative role of hypersensitivity of peripheral neural reflexes has been implicated by us (22).

With chronic sympathetic activation there is a depletion of myocardial cate-

choline stores and down-regulation of beta-1 receptors on the myocardium. There is also decoupling of receptors from the post receptor response, all of which lead to a loss of myocardial response to increased sympathetic drive. Clinically, it manifests as chronotropic incompetence, loss of response to sympathomimetic stimulation, and further impaired exercise tolerance. Specific treatments are few, but there has been some improvement after beta-blockade, ACE inhibition, and even short-duration, intermittent sympathomimetic stimulation (23).

Oscillatory ventilatory pattern

The presence of oscillatory breathing pattern in CHF has been described in CHF patients, occurring both during day-time and sleeping state (24): its presence has been associated with poor prognosis (25, 26).

Detailed sleep physiology studies have revealed that dips in oxygen saturation in CHF patients, often to below 80-85 percent, are not uncommon (27) despite the relative rarity of exercise-induced desaturation, mentioned above. These episodes coincide with episodes of apnoea and often follow episodes of relative hyperventilation (28). The episodes are followed by semiarousal from sleep and hyperventilation, which may awaken and frighten the sleeping partner. The pattern is reminiscent of the Cheyne-Stokes respiratory pattern, which is well recognised in severe heart failure. The mechanisms of both abnormalities of respiratory rhythm are incompletely understood, but their detection in CHF during sleep suggests that the ventilatory control is abnormal, rather than it being a structural obstructive sleep apnoea seen in obese patients with sleep disorders. The central abnormality may be an alteration in the central sensitivity to carbon dioxide, so oscillating levels of the respiratory drive and hence arterial oxygen saturation develop. A possibly related finding is that patients with CHF exhibit reduced total and high frequency heart rate variability but a relatively enhanced variability of heart rate at very low frequencies (<0,01 Hz, or 1 cycle every 100 seconds), a specific rhythm we have shown to be related to hypoxic chemosensitivity and that can be abolished by supplemental oxygen. Several features of this very low frequency rhythm suggest that chemoreflex activity may play a role in its genesis. The promising reports of nocturnal oxygen supplementation and of nasal positive-pressure ventilation for treatment of CHF may support this contention (20-22).

Reference

1. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 22: 72A-84A, 1993.
2. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the haemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. *Circulation*, 93: 940-952, 1996.

3. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJS. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 27: 650-657, 1996.
4. Bristow, 1969.
5. Malliani A. Principles of cardiovascular neural regulation in health and disease. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, The Netherlands, 123-8, 2000.
6. Sleight P. Disorders of neural control of the cardiovascular system: clinical implications of cardiovascular reflexes. In Zanchetti A, Tarazi RC (eds). *Handbook of hypertension*, Vol 8, Amsterdam, Elsevier Science Publisher BV, 82-95, 1986.
7. Radaelli A, Bernardi L, Valle F, et al. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. *Hypertension*, 24: 556-63, 1994.
8. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol*, 47: 33-39, 1981.
9. Piepoli M, Coats AJ. Chronic heart failure: a multisystem syndrome. *Eur Heart J*, 17 (12): 1777-8, 1996.
10. European Heart Failure Training Group. Experience from controlled trial of physical training in chronic heart failure. Predictors of increased exercise tolerance. *Eur Heart J*, 19 (3): 466-75, 1998.
11. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*, 24; 328 (7433): 189, 2004.
12. Notarius CF, Ando S, Rongen GA, Senn B, Floras JS. Resting muscle sympathetic nerve activity and peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects. *Eur Heart J*, 20: 880-887, 1999.
13. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nerve activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*, 26: 1257-1263, 1995.
14. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the haemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. *Circulation*, 93: 940-952, 1996.
15. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJS. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 27: 650-657, 1996.
16. Swan JW, Walton C, Godsland IF, et al. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 15: 1528-1532, 1994.
17. Anker SD, Volterrani M, Swan J, et al. Hormonal changes in cardiac cachexia. *Circulation*, suppl. I, 92: 206-207, 1995.
18. Brunotte F, Thompson CH, Adamopoulos S, et al. Rat skeletal muscle metabolism in experimental heart failure. Effects of physical training. *Acta Physiol Scand*, 154: 439-447, 1995.
19. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, et al. Physical training improves

- skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 21: 1101-1106, 1993.
20. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Chemoreceptor dependence of very low frequency oscillations in cardiovascular signals in chronic heart failure patients. *Am J Physiol*, 272: H438-H447, 1997.
 21. Francis DP, Davies LC, Willson K, Ponikowski P, Coats AJS, Piepoli M. Very low frequency oscillations in heart rate and blood pressure in periodic breathing: role of the cardiovascular limb of the hypoxic chemoreflex. *Clinical Science*, 1; 99 (2): 125-132, 2000.
 22. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Piepoli MF, Coats AJ. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 104 (5): 544-9, 2001.
 23. Adamopoulos S, Piepoli M, Qiang F, et al. Effects of pulsed beta-stimulant therapy on β -adrenoceptors and chronotropic responsiveness in chronic heart failure. *Lancet*, 345: 344-349, 1995.
 24. Piepoli MF, Ponikowski PP, Volterrani M, Francis D, Coats AJ. Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure. Do Cheyne and Stokes have an important message for modern-day patients with heart failure? *Eur Heart J*, 20 (13): 946-53, 1999.
 25. Ponikowski P, Anker D, Chua TP, Francis D, Banasiak W, Coats AJS, Piepoli M. Oscillatory breathing pattern during wakefulness in patients with chronic heart failure - Clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation*, 100 (24): 2418-24, 1999.
 26. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*, 99 (11): 1435-40, 1999.
 27. Bradley TD, Takasaki Y, Orr D, et al. Sleep apnoea in patients with left ventricular dysfunction. Beneficial effects of nasal CPAP. *Prog Clin Biol Res*, 345: 363-368, 1990.
 28. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apnoeas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*, 148: 330-338, 1993.

Changes in cardiac gene expression in myocardial hypertrophy and dysfunction

Luisa Mestroni

Cardiovascular Institute, UCHSC, University of Colorado, Denver, USA

Myocardial hypertrophy and dysfunction are two aspects of a complex process where the primary pathophysiology is quickly obscured by a variety of superimposed secondary adaptive, maladaptive, and counterregulatory processes. The process is caused primarily by cardiomyopathies, the most common being dilated (DCM) and hypertrophic forms (HCM). HCM is a genetically determined disease: different disease genes can cause different levels of hypertrophy and progress to myocardial dysfunction. DCM can also be frequently inherited. Furthermore, a large number of *modifier genes*, genes with a “weak effect”, are believed to alter the expression of the phenotype.

Finally, there is now a large body of information supporting the idea that activation of the adrenergic and renin-angiotensin compensatory mechanisms contributes to the progressive nature of both myocardial hypertrophy and failure, and the natural history of the heart failure clinical syndrome. Change in contractile proteins; E-C coupling mechanisms; bioenergetics; cytoskeleton, sarcomere, and cell remodeling; receptor-G protein-adenyl cyclase pathways; and receptor-G protein-phospholipase pathways are all likely contributors to this process.

Genetic defects causing HCM

HCM is a mendelian disease characterized by primary cardiac hypertrophy and is the combination of inherited and new (sporadic) genetic mutations in approximately 20 different HCM genes. HCM is a relatively common condition (1:500 individuals), and is the most common cause of sudden death in the young. Other complications include heart failure and the need for heart transplantation. HCM is mainly due to sarcomeric gene mutations. Primary HCM is inherited in an autosomal dominant fashion in the majority of cases and there is evidence for both age-dependent and incomplete penetrance. In a peculiar form characterized by HCM and Wolf-Parkinson-White syndrome, the disease is caused by mutations in the γ^2 regulatory subunit of the AMP-activated protein kinase gene. Furthermore, HCM can be due to triplet-repeat syndromes (Friedrich ataxia and myotonic dys-

Tab. 1 - Three general mechanisms by which alterations in gene expression can influence the development or progression of a hypertrophic or a dilated cardiomyopathy.

Type of Process	Examples
Gene Mutation	<ul style="list-style-type: none"> • cytoskeletal genes • sarcomeric genes • signaling pathway genes • ion channels
Polymorphic variation in modifier genes	Angiotensin converting enzyme (ACE), β_2 -adrenergic receptor, endothelin type A receptor
Altered expression of a completely normal, wild type gene	Decreased Expression: β_1 -adrenergic receptors, α -MyHC, SERCA-2 Increased Expression: ANP, β -MyHC, ACE, TNF- α , endothelin, β ARK

trophy), mitochondrial and metabolic diseases. Still very little is known about the genotype-phenotype correlations and their clinical implications, but it has long been recognized that a proportion of patients evolve toward DCM.

Genetic defects causing DCM

DCM is a relatively common cause of heart failure, with an estimated prevalence rate of 0.04 percent and incidence rates of 0.005 percent. DCM may be familial in as many as 30 to 50 percent of the cases when first-degree relatives are carefully screened. However, analysis of the DCM phenotype identifies a wide range of clinical and pathologic forms, indicating genetic heterogeneity. In the last few years, over 20 genes associated with the DCM phenotype have been identified. These genes encode proteins involved in various pathways, including sarcomere, cytoskeleton, ion channels and signaling (Table 1).

Altered gene expression leading to myocardial dysfunction

Regardless of the type or cause of cardiomyopathy, an initial myocardial insult resulting in this phenotype exhibits common pathophysiologic features (Fig. 1 and 2). Any myocardial insult that produces myocardial dysfunction will be followed by the initiation of processes designed to temporarily stabilize pump function. These changes are:

- 1) cardiac myocyte hypertrophy to increase the number of contractile elements;
- 2) increase in heart rate and contractility;
- 3) finally, volume expansion in order to utilize the Frank-Starling mechanism to increase stroke volume

These compensatory adjustments are largely accomplished by activation of the renin-angiotensin system (RAS) and adrenergic nervous (ANS) system. However, despite the short-term (days to months) stability achieved via these mechanisms, they ultimately prove harmful.

Much current work is focused on the precise pathophysiologic mechanisms by

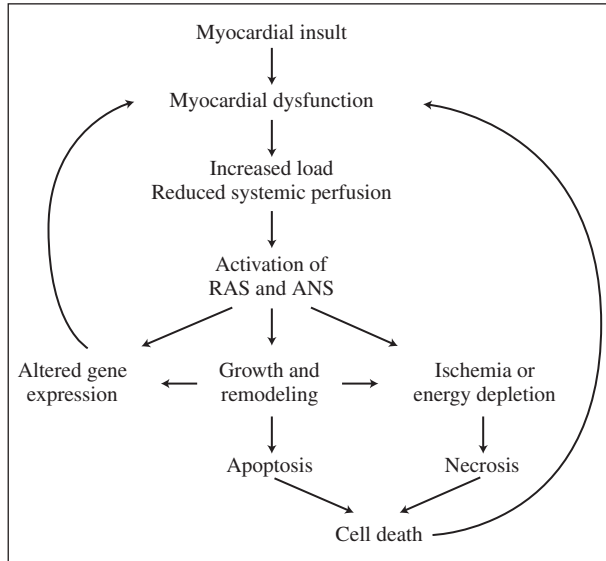


Fig. 1 - Relationship of neuro-hormonal activation and production of cardiac myocyte hypertrophy and dysfunction due altered gene expression.

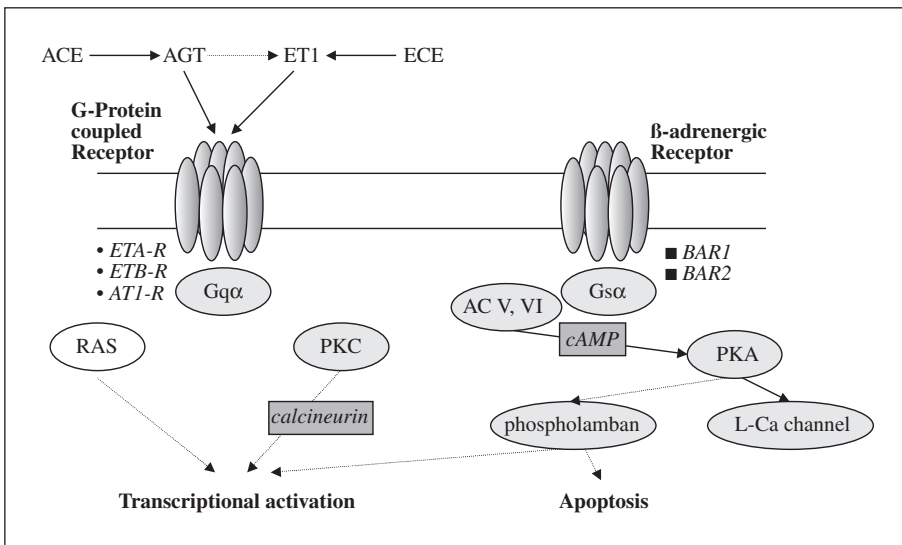


Fig. 2 - Modifiers of myocardial hypertrophy and failure.

which activation of the RAS and ANS produces remodeling and adverse effects on myocardial function. Some of the possibilities are given in figures 1 and 2. They include an exacerbation of ischemia and/or energy depletion leading to cell loss via necrosis, cell loss by programmed cell death, direct promotion of hypertrophy and remodeling through stimulation of cell growth, and alterations in cardiac myocyte gene expression. This process will ultimately lead to progressive

dilatation, progressive myocardial systolic dysfunction and a change in chamber shape (*remodeling*). This places the ventricle at an energetic disadvantage, which likely contributes to further myocardial dysfunction.

References

1. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med*, 346: 1357-65, 2002.
2. Mestroni L, Bohlmeyer TJ, Gilbert EM, Bristow MR. Dilated cardiomyopathies. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al (eds): *Hurst's The Heart*, 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004: (in press).
3. Taylor MRG, Barnes C, Mestroni L. Complex Cardiomyopathies: Laminopathies and Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy. In: *Molecular Mechanisms for Cardiac Hypertrophy and Failure*, Walsh RA ed, CRC - Parthenon Press, (in press).
4. Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol*, 65: 45-79, 2003.
5. Wolk R. Calcineurin, myocardial hypertrophy, and electrical remodeling. *Cardiov Res*, 57: 289-293, 2003.

**ASPETTI FISIOPATOLOGICI
E PRESENTAZIONI CLINICHE**

Modelli sperimentali di ipertrofia ventricolare sinistra

Giuseppe Marano

Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I modelli sperimentali rappresentano uno strumento insostituibile per acquisire conoscenza in un gran numero di condizioni patologiche compresa l'ipertrofia ventricolare sinistra. Questa si caratterizza per un incremento delle dimensioni dei cardiomiociti, la fibrosi interstiziale e l'attivazione di geni fetali cardiaci, in risposta a stimoli patologici quali stress meccanico, fattori di crescita, catecolamine, o alterazioni genetiche. Tuttavia, anche se la risposta ipertrofica, o almeno una parte di essa, possa essere considerata inizialmente vantaggiosa per il mantenimento della funzione sistolica ventricolare, la persistenza dello stimolo ed il cronico incremento della massa cardiaca conducono inesorabilmente ad un progressivo deterioramento della funzione cardiaca. Nonostante l'intensa attività di ricerca, i precisi meccanismi che sono alla base del processo di innesco e mantenimento dell'ipertrofia non sono noti, e, ovviamente, poco è conosciuto sulla possibilità di un intervento terapeutico che sia in grado di prevenirne l'evoluzione maladattativa.

Con l'avvento dell'era genomica, il topo rappresenta la specie animale più popolare nel campo della ricerca biomedica per svariate ragioni tra cui un genoma ben caratterizzato, la relativa facilità ad ottenere knockout anche condizionali, il breve periodo di gestazione, le ridotte dimensioni corporee, un minor costo di stabulazione. Negli anni recenti, decine di modelli murini di ipertrofia cardiaca sono stati generati attraverso procedure di manipolazione genetica, iperesprimendo (transgenici) o eliminando (knockout) un particolare gene. Molti di questi modelli riproducono importanti aspetti dell'ipertrofia cardiaca umana, e hanno permesso di caratterizzare il ruolo di certe proteine e di vie di segnalazione intracellulare ad esse correlate nel complesso processo che sottende lo sviluppo dell'ipertrofia. Altri modelli molto diffusi di ipertrofia ventricolare sinistra sono quelli da incremento del carico pressorio, o da infusione sistemica di isoproterenolo, o di dosi subpressorie di angiotensina II o fenilefrina. Anche in questi casi, transgenici e knockout sono ampiamente utilizzati per valutare la possibile implicazione del gene modificato nel processo patogenetico che conduce all'ipertrofia.

Nella presente relazione verranno esaminati i modelli murini più utilizzati e

meglio caratterizzati, ponendo particolare attenzione verso il modello da coartazione dell'arco aortico, in cui l'ipertrofia è conseguenza di un sovraccarico pressorio da coartazione dell'aorta, e quello da manipolazione del patrimonio genetico, in cui l'ipertrofia si manifesta in presenza di un normale carico emodinamico, come conseguenza dell'iperpressione o delezione di un particolare gene.

Modelli non transgenici

Ipertrofia ventricolare sinistra da coartazione chirurgica dell'aorta

La coartazione può essere effettuata a livello dell'aorta ascendente, dell'arco dell'aorta, o dell'aorta addominale. Tra i 3 diversi approcci, la coartazione dell'arco dell'aorta tra l'arteria anonima e la carotide comune di sinistra è quella più comune ed è effettuata di routine nel nostro laboratorio. Questa procedura, descritta da Rockman nel 1991, prevede l'intubazione e la ventilazione meccanica dell'animale in quanto è necessaria l'apertura del torace a livello del 2° spazio intercostale per l'esposizione dell'arco aortico. Un approccio diverso che non comporta intubazione e ventilazione meccanica è stato recentemente riportato in letteratura e prevede l'incisione mediana del manubrio dello sterno.

Generalmente la procedura chirurgica produce una stenosi del 70% dell'aorta, il che comporta un marcato incremento della pressione ventricolare sistolica (di 50-55 mmHg) ed un aumento della massa del ventricolo sinistro normalizzata per il peso corporeo del 45-50%, che risulta già evidente ecocardiograficamente a 7 giorni dalla coartazione. Nel tempo, si registra un progressivo aumento della massa ventricolare e, a partire dalla 6-8 settimana di coartazione, un declino della funzione sistolica associato ad aumento dei diametri ventricolari. La valutazione della funzione cardiaca negli animali coartati viene effettuata mediante ecocardiografia, risonanza magnetica e cateterismo cardiaco. Quest'ultimo viene ottenuto attraverso microcateteri Millar da 1.4F che presentano il trasduttore di pressione sulla punta del catetere, e che vengono inseriti in ventricolo sinistro per via retrograda attraverso la carotide comune di destra, oppure attraverso la puntura diretta del ventricolo sinistro in animali a torace aperto. Dal punto di vista istologico, l'ipertrofia ventricolare da coartazione aortica è caratterizzata da marcato ingrandimento dei cardiomiociti e da fibrosi perivascolare ed interstiziale. A tali alterazioni morfologiche si associa l'espressione di geni fetali quali ANP, BNP, β -MHC ed α -actina scheletrica.

Ipertrofia da infusione di agonisti adrenergici o di angiotensina II

Questo modello di ipertrofia viene indotto mediante infusione sistemica di isoproterenolo, un agonista non selettivo dei recettori β -adrenergici, di fenilefrina, un agonista selettivo dei recettori α 1-adrenergici, o di angiotensina II. Le sostanze vengono in genere usate in dosi subpressorie e somministrate cronicamente per 14-18 giorni per via sottocutanea grazie all'uso di minipompe osmotiche inserite attraverso una semplice procedura chirurgica nello spazio sottocutaneo dell'animale. In tutti i casi, si sviluppa un'ipertrofia di media entità associata a fibrosi interstiziale e perivascolare.

Modelli transgenici

Un elevato numero di modelli murini di ipertrofia cardiaca sono stati realizzati attraverso procedure di delezione (knockout) o di iperespressione genica (transgenici). I geni implicati in questi modelli possono essere raggruppati nelle seguenti categorie:

- 1) quelli correlati a proteine sarcomeriche o citoscheletriche, che rivestono un ruolo determinante per la citoarchitettura, la meccanotrasduzione e la contrazione del cardiomiocita. La delezione della proteina citoscheletrica muscolare LIM induce dilatazione cardiaca, associata ad ipertrofia e fibrosi. Fenotipi di cardiomiopatia ipertrofica sono stati ottenuti attraverso l'espressione di mutanti per diverse proteine sarcomeriche quali β -myosin heavy chain (β -MHC), tropomodulina, troponina T, e myosin-binding protein C (MyBP-C). Questi modelli rappresentano uno strumento importante per delucidare i meccanismi che legano deficit nelle proteine contrattili con lo sviluppo di ipertrofia cardiaca;
- 2) quelli correlati a ligandi: L'iperespressione del fattore di necrosi tissutale (TNF- α) genera cardiomiopatia dilatativa associata ad ipertrofia e fibrosi cardiaca; al contrario l'iperespressione di interleuchina 6 e della glicoproteina gp130 portano ad ipertrofia senza dilatazione ventricolare;
- 3) quelli correlati a recettori: l'espressione di un mutante costitutivamente attivo del recettore adrenergico α 1B-nel cuore induce ipertrofia ventricolare. Topi transgenici per il recettore β 1-adrenergico o per il recettore AT1 dell'angiotensina II anche mostrano ipertrofia ventricolare con fibrosi interstiziale;
- 4) quelli correlati a G proteine, chinasi, fosfatasi e caveole: mostrano ipertrofia ventricolare topi con l'iperespressione ventricolare di G α la subunità attiva della proteina G stimolatoria, di PKA, di AKT3, o di calcineurina. Al contrario, topi knockout per caveolina-1 mostrano ipertrofia ventricolare;
- 5) quelli correlati a proteine che regolano il calcio intracellulare: Un modesto incremento dell'espressione di canali del calcio di tipo L si traduce nello sviluppo di ipertrofia cardiaca, fibrosi e apoptosi. L'iperespressione cardiaca di calsequestrina, la principale proteina di legame del calcio all'interno del reticolo endoplasmatico, causa ipertrofia ed una progressiva evoluzione verso l'insufficienza cardiaca; topi knockout del gene FKBP12.6, che codifica per una proteina che stabilizza RYR2, il canale di rilascio del calcio sul reticolo endoplasmatico, manifestano ipertrofia cardiaca;
- 6) quelli correlati a fattori di trascrizione: topi transgenici con iperespressione di CREM o di NF-AT3 mostrano ipertrofia cardiaca.

Conclusioni

Il progresso biotecnologico degli ultimi anni offre nuove potenzialità terapeutiche. La terapia genica con proteine diseguate a contrastare gli eventi molecolari che alimentano la sofferenza dei miocardiociti ne rappresenta un esempio. Tuttavia, nessuna terapia innovativa può essere logicamente valutata senza che un

sostanziale progresso nella conoscenza del processo patogenetico che è alla base dello sviluppo e del mantenimento dell'ipertrofia cardiaca ne confermi la base razionale. Anche in questo campo, la biologia molecolare, fornendo una vastità di nuova informazione grazie alla generazione di un numero veramente impressionante di modelli sperimentali, ha permesso l'identificazione di nuovi bersagli molecolari su cui orientare la progettazione di nuovi farmaci.

Meccanismi nervosi nella genesi dell'ipertrofia ventricolare sinistra

Alberto U. Ferrari

Dipartimento di Medicina, Prevenzione e Biotecnologie Sanitarie, Università degli Studi di Milano-Bicocca; Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione; Divisione di Riabilitazione Cardiologia, Ospedale San Gerardo, Monza

Il concetto che l'ipertrofia ventricolare dipenda in modo diretto ed esclusivo da un eccessivo carico meccanico è ormai largamente superato. A fianco dell'inevitabile contributo di tale meccanismo, negli anni recenti è stata via via riconosciuta l'importanza di molti altri ed eterogenei fattori quali la viscosità ematica, la frequenza cardiaca, le influenze di diversi ormoni (e.g. insulina, somatotropo, tiroxina) nonché di diversi protooncogeni e fattori di crescita, influenze genetiche (in gran parte ancora da caratterizzare), l'attività del sistema renina-angiotensina e, non ultimi per importanza, i fattori nervosi. A livello cellulare sono ormai ben dimostrate le proprietà miocardiocitiche delle catecolamine, mediate con ogni probabilità dalla capacità che tali sostanze hanno di stimolare la sintesi di acidi nucleici e di proteine contrattili. Nei modelli animali - soprattutto quelli che prevedono la costrizione chirurgica dell'aorta o delle arterie renali - lo sviluppo di ipertrofia ventricolare può essere marcatamente attenuato dal trattamento cronico con agenti capaci di interferire con le influenze adrenergiche cardiache, i quali i beta-bloccanti o la simpaticectomia chimica. Tali classiche e convincenti evidenze non hanno però chiarito interamente il contributo dei meccanismi neuroadrenergici alla genesi dell'ipertrofia, in quanto proprio da questi esperimenti sono emersi alcuni aspetti inattesi e che restano da confermare e comunque da interpretare. Tra questi la dimostrazione:

- 1) che l'effetto antiipertrofico del propranololo è con ogni probabilità mediato più dalle sue proprietà stabilizzanti di membrana che non dall'effetto di blocco del beta-recettore;
- 2) che all'inibizione della crescita dei cardiomiociti non si associa una altrettanto efficace inibizione dello sviluppo di fibrosi interstiziale;
- 3) che tale fibrosi può essere invece antagonizzata dall'interferenza con le influenze degli alfa- piuttosto che dei beta-recettori;
- 4) che il trattamento antiadrenergico svolge il suo effetto protettivo sulla evoluzione della cardiopatia sin dagli stadi più precoci, contraddicendo la diffusa opinione che l'attivazione simpatica possa sì essere dannosa nelle fasi tardive della malattia (cioè alla fase di transizione verso la disfunzione e lo scompenso ventricolare) ma possa invece essere vantaggiosa nelle fasi iniziali come fattore di supporto inotropico.

Meccanismi umorali nella genesi della ipertrofia miocardica

Bruno Trimarco

Dipartimento Medicina Interna e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche,
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

È bene prima di tutto precisare che il ruolo dei meccanismi ormonali è documentato esclusivamente nel determinismo dell'ipertrofia dovuta a condizioni patologiche e le informazioni disponibili per questo tipo di ipertrofia non sono estrapolabili all'ipertrofia fisiologica, quale ad esempio quella dell'atleta.

Nell'ambito dei meccanismi ormonali un ruolo di primo piano viene svolto dal sistema renina-angiotensina che induce la crescita del cuore ed il rimodellamento indirettamente attraverso la regolazione della pressione arteriosa e direttamente attraverso la funzione paracrina ed autocrina svolta dai sistemi renina-angiotensina-tissutali. L'espressione delle componenti tissutali del sistema renina-angiotensina è aumentata in risposta alla distensione o al sovraccarico meccanico, inducendo un aumento della produzione di angiotensina II (1). L'angiotensina II regola l'espressione del fattore di crescita β e di proto-oncogeni come c-fos e c-myc nel tessuto cardiaco, e può svolgere un ruolo importante nel meccanismo di trasduzione tra carico emodinamico e crescita dei miociti (2). Quest'ipotesi sembra essere corroborata da un punto di vista clinico dall'evidenza che gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori AT_1 dell'angiotensina II sono più efficaci degli altri farmaci antiipertensivi disponibili nell'indurre la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (3, 4). Inoltre l'evidenza che gli ACE-inibitori inducono una riduzione della massa ventricolare sinistra anche in assenza di una riduzione della pressione arteriosa (5) suggerisce che fattori non emodinamici sono coinvolti nella regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra indotta da questi farmaci.

Negli ultimi anni un numero sempre maggiore di dati ha suggerito che l'ipertrofia ventricolare sinistra rappresenta un fenotipo complesso che è influenzato anche dal substrato genetico ed è possibile ipotizzare che anche in alcuni di questi casi sia coinvolto un meccanismo ormonale. Ad esempio, il gene che codifica per l'enzima di conversione dell'angiotensina II esiste in due forme all'eliche, distinte dalla presenza (inserzione, I) o assenza (delezione, D) di una sequenza ripetitiva di 287 paia di basi del DNA nell'introne 16. La condizione di omozigosi per l'allele D rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'ipertrofia ventricolare sinistra definita elettrocardiograficamente. Infatti in

uno studio (6) effettuato su 1.428 soggetti dell'Europa Occidentale sono stati identificati 141 donne e 149 uomini con ipertrofia ventricolare sinistra. Tra questi soggetti la maggioranza erano omozigoti per l'allele D del gene dell'ACE. L'associazione del genotipo DD con l'ipertrofia ventricolare sinistra è risultata più evidente negli uomini che nelle donne e soprattutto quando la pressione arteriosa è normale. Anche se i risultati di questo studio non sono stati confermati da tutti gli altri studi successivi in quanto vi è chi (7) non ha potuto dimostrare alcun ruolo del genotipo nell'influenzare la massa ventricolare sinistra, l'osservazione che il polimorfismo per delezione si associa a livelli sierici dell'ACE più elevati rispetto al genotipo inserzione sostiene l'ipotesi che l'aumento del tono del sistema renina-angiotensina possa essere responsabile della ipertrofia più marcata che questi soggetti presentano. Per contro, il blocco farmacologico del sistema renina-angiotensina potrebbe migliorare la struttura e la funzione del ventricolo sinistro anche attraverso meccanismi diversi dalla semplice riduzione della pressione arteriosa.

Variazioni morfologiche e funzionali nell'ipertrofia ventricolare sinistra

Nei pazienti con ipertensione essenziale l'ipertrofia ventricolare sinistra è caratterizzata da uno sproporzionato accumulo di fibre collagene nello spazio interstiziale. Tale anomalia strutturale può spiegare l'anomala rigidità del ventricolo ipertrofico, dal momento che è stata dimostrata una forte correlazione positiva tra la rigidità miocardica e le fibre collagene. Inoltre la fibrosi perivascolare e l'ispessimento della tonaca media delle arterie coronarie intramiocardiche può spiegare la ridotta riserva vasodilatatoria coronarica, che è comunemente riscontrata nella patologia cardiaca degli ipertesi. Pertanto la componente non muscolare del miocardio sembra svolgere un ruolo preminente nello sviluppo dell'ipertrofia patologica del ventricolo sinistro, conducendo alla disfunzione del ventricolo sinistro e successivamente alla insufficienza cardiaca.

Alcune evidenze indicano che sia il sistema renina-angiotensina circolante che tissutale sono coinvolti nel rimodellamento della componente non muscolare del ventricolo sinistro. Pertanto la scelta del trattamento farmacologico del paziente iperteso potrebbe essere basato anche sulla capacità dei farmaci di indurre la regressione delle anomalie strutturali indotte dall'ipertrofia ventricolare sinistra. Esiste l'evidenza (8) che diversi agenti con proprietà antiadrenergiche come ad esempio l' α -metildopa, la clonidina, ed il propranololo somministrati singolarmente o in associazione inducono una riduzione della massa ventricolare sinistra in ratti spontaneamente ipertesi dell'età di 12 settimane e con ipertrofia ventricolare sinistra; ma in queste condizioni è stato riscontrato nessuna variazione del contenuto di collagene del miocardio ed una riduzione della componente muscolare. Analogamente è stato riportato (9) che la somministrazione di idralazina in ratti spontaneamente ipertesi di 4 settimane riduce la pressione arteriosa e previene lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra, ma non è in grado di antagonizzare la fibrosi interstiziale e perivascolare così come l'aumento della rigidità del miocardio. Al contrario, alcuni studi sperimentali e clinici indicano che gli

ACE-inibitori sono in grado di neutralizzare o almeno di contrastare i meccanismi patogenetici responsabili dello sproporzionato accrescimento della componente non muscolare, che caratterizza l'ipertrofia patologica del ventricolo sinistro. A Tal proposito, Jalil et al. (10) hanno dimostrato che in ratti con ipertensione reno-vascolare il pretrattamento con captopril previene l'aumento della fibrosi interstiziale del ventricolo sinistro e della rigidità diastolica e riduce lo sviluppo di fibrosi perivascolare. Successivamente Brilla et al. (11) hanno dimostrato che la somministrazione per 12 settimane di lisinopril, in ratti spontaneamente ipertesi di 14 settimane con ipertrofia ventricolare sinistra e rimodellamento patologico dell'interstizio cardiaco, riduce sia l'accumulo di tessuto fibroso che l'ispessimento della tonaca media delle coronarie intramiocardiche e ripristina una normale elasticità miocardica e riserva vascolare coronarica. Quindi sembra ragionevole supporre che ridurre il tono del sistema renina-angiotensina abbia un'azione sia "cardioprotettiva" che "cardioriparativa". Il meccanismo attraverso il quale i farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina riducono sia la fibrosi miocardica che peri-vascolare non è ancora noto. Tuttavia è stato ipotizzato da Weber et al. (12), sulla base di studi su colture cellulari, che l'angiotensina II riduce l'attività collagenolitica, mentre insieme all'aldosterone incrementa la sintesi di collagene e fibroblasti a livello cardiaco. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori AT1 dell'angiotensina II possono peraltro indurre una regressione della fibrosi rimuovendo gli stimoli alla proliferazione del collagene e promuovendo la sua degradazione attraverso una via collagenolitica indipendente.

Implicazioni cliniche

In conclusione, la riduzione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro è senz'altro un obiettivo primario del trattamento del paziente iperteso. Va però considerato che essa non deve essere considerata esclusivamente come una riduzione della massa del ventricolo sinistro ma piuttosto come il mantenimento di una condizione fisiologica. Questa considerazione prevede due corollari. In primo luogo l'opportunità di prevenire lo sviluppo di ipertrofia ventricolare piuttosto che indurre successivamente la regressione. Infatti è evidente che nonostante i grandi progressi della farmacologia esistono delle fini alterazioni strutturali indotte dall'ipertensione arteriosa di cui è difficile prevedere una completa "restitutio ad integrum". In secondo luogo che nel caso in cui le alterazioni strutturali cardiovascolari sono già presenti è opportuno mirare ad una regressione che consenta anche il recupero della funzione e che riguardi armonicamente i diversi distretti in quanto questi ultimi sono strettamente connessi dal punto di vista funzionale.

Bibliografia

1. Holtz J. The cardiac renin-angiotensin system: physiological relevance and pharmacological modulation. *Clin Invest* 71: S25-S34, 1993.
2. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Protooncogene induction and repro-

- gramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 339-343, 1988.
3. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*, 5: 95-110, 1992.
 4. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 23; 359 (9311): 995-1003, 2002.
 5. Frohlich ED, Sasaki O. Dissociation of changes in cardiovascular mass and performance in angiotensin converting enzyme inhibitor in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *J Am Coll Cardiol* 16: 1492-1499, 1990.
 6. Schunkert H, Hense HW, Holmer S, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 330: 1634-1638, 1994.
 7. Lindpaintner K, Lee MA, Larson M, et al. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 334: 1023-1028, 1996.
 8. Sen S, Bumpus FM. Collagen synthesis in the development and reversal of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Cardiol* 44: 954-95, 1979.
 9. Narayan S, Janicki JS, Shroff SG, et al. Myocardial collagen and mechanics after preventing hypertrophy in hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2: 675-682, 1989.
 10. Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Weber KT. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension: Response to captopril. *Am J Hypertens* 4: 51-55, 1991.
 11. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Cardioreparative effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*; 83: 1771-1779, 1991.
 12. Weber WT, Brilla CG, Campbell SE, et al. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. In *Angiotensin and the Heart* (Grobecker H, Heusch G, Stauer BE, eds). Springer-Verlag New York. 107-124, 1993.

Ipertrafia ventricolare sinistra e diabete

Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Sezione di Medicina Interna, Malattie Vascolari e Metaboliche, Università degli Studi, IRCCS, Policlinico S. Matteo, Pavia

La cardiomiopatia diabetica è il risultato di due differenti componenti: la prima consiste in un fisiologico meccanismo di adattamento alle alterazioni metaboliche del diabete, mentre la seconda consiste in una serie di alterazioni di tipo degenerativo che il miocardio è in grado solo in parte di compensare. Da un punto di vista pratico questa concezione della cardiomiopatia diabetica indica che gli interventi terapeutici effettuati nel corso degli stadi iniziali potrebbero ritardare se non addirittura impedire l'evoluzione della patologia verso le sequenze permanenti.

La cardiomiopatia diabetica presenta tipicamente uno sviluppo caratterizzato da 3 stadi cronologicamente successivi. Nel primo stadio l'elemento fondamentale è rappresentato dalle alterazioni metaboliche conseguenti all'iperglicemia ed in particolare la deplezione di GLUT-4 (Glucose Transporter Protein - 4), l'aumento degli acidi grassi liberi circolanti, le alterazioni della omeostasi cellulare del calcio e la insulinoresistenza. In questo stadio non si riscontrano sostanziali alterazioni della struttura e della funzione del cuore, per lo meno attraverso una valutazione strumentale standard. Solo attraverso metodiche più sensibili, come per esempio una valutazione eco-stress, si può riscontrare qualche piccolo grado di disfunzione.

Il secondo stadio del decorso della cardiomiopatia diabetica è quello in cui i difetti dell'omeostasi del trasporto del calcio e del metabolismo degli acidi grassi cominciano a dar luogo a delle conseguenze quali l'aumento dell'apoptosi dei miociti, l'aumento dell'angiotensina II e del TGF β -1 (Transforming Growth Factor β -1), la comparsa di un certo grado di alterazioni autonome cardiache. Tutto ciò, se non corretto, porta con il tempo a lesione e perdita di miociti ed a fibrosi miocardica che si estrinseca con alterazioni del flusso transmittalico che può arrivare anche a ridurre la frazione di eiezione. Questo stadio è caratterizzato dall'ipertrofia dei cardiomiociti e dalla fibrosi miocardica. I pazienti cominciano a presentare alterazioni strutturali, quali aumento delle dimensioni e della massa del ventricolo sinistro, nonché, e soprattutto, marcate alterazioni della funzione sia diastolica che sistolica.

Lo stadio successivo è quello in cui la persistenza delle alterazioni metaboliche

concomitanti alla fibrosi miocardica causano alterazioni vascolari al livello del microcircolo cardiaco. Le alterazioni strutturali e funzionali della microvascolatura miocardica si accompagnano probabilmente a numerosi e ricorrenti episodi di spasmo microvascolare. Ciò comporta un ulteriore aggravamento delle alterazioni strutturali e funzionali del miocardio con frequente comparsa di a livello clinico di cardiopatia ischemica. La comparsa di ipertensione arteriosa più precocemente slatentizza ed accelera il decorso della cardiomiopatia diabetica.

Ipertrofia miocardica nella cardiomiopatia ipertrofica

Salvatore Di Somma, Valerio Pittoni

Struttura Complessa di Medicina d'Urgenza, Policlinico Sant'Andrea II,
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

La ipertrofia ventricolare da cardiomiopatia ipertrofica viene considerata nella forma ereditaria geneticamente determinata e nella forma acquisita da sovraccarico di pressione.

Cardiomiopatia ipertrofica ereditaria

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è una malattia del miocardio primitiva geneticamente determinata con trasmissione autosomica dominante caratterizzata da una ampia eterogeneità genetica, morfologica, fisiopatologica e clinica. Nella sua espressione completa la CMI si caratterizza dal punto di vista macroscopico per un ispessimento per lo più asimmetrico delle pareti del ventricolo sinistro (Fig. 1).

Dal punto di vista fisiopatologico la CMI presenta invariabilmente una disfunzione diastolica e in un numero ridotto di pazienti, una ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro con una progressiva disfunzione sistolica. La diagnosi clinica di CMI viene in genere posta in maniera rapida ed affidabile attraverso l'ecocardiografia (Fig. 2).

L'ispessimento del ventricolo sinistro è associato a una camera ventricolare non dilatata ed ipercinetica, fino all'obliterazione quasi completa della cavità in sistole. Il valore limite dell'ispessimento settale in un soggetto adulto considerato diagnostico è di 16 mm ma aumenti di spessore anche inferiori compresi tra 12 e 16 mm possono essere considerati significativi nei familiari di pazienti con CMI accertata. L'aumento di spessore osservato nel setto può essere estremamente disomogeneo potendosi localizzare solo in alcuni segmenti, più frequentemente nella regione subaortica nel segmento basale anteriore. Diversamente la localizzazione può essere a livello settale medio oppure nel setto posteriore o in più rari casi essere estesa alla parete libera o esclusivamente alla regione apicale del ventricolo sinistro. Senz'altro di importanza clinica la distinzione tra forme 1) ostruttive e 2) non ostruttive, basata sulla presenza o meno di un gradiente all'efflusso del ventricolo sia in condizioni di riposo che di sforzo. All'ostruzione subaortica contribuisce il movimento durante la sistole delle cuspidi della valvola mitrale

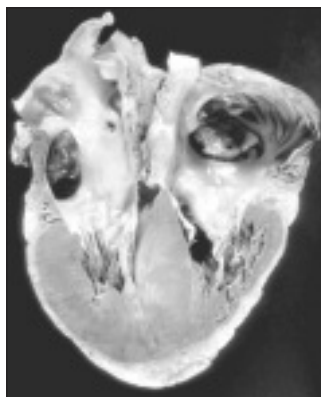


Fig. 1 - Anatomia patologica: esame autotopico di soggetto affetto da CMI (N Engl J Med, 353: 824-832, 2005).

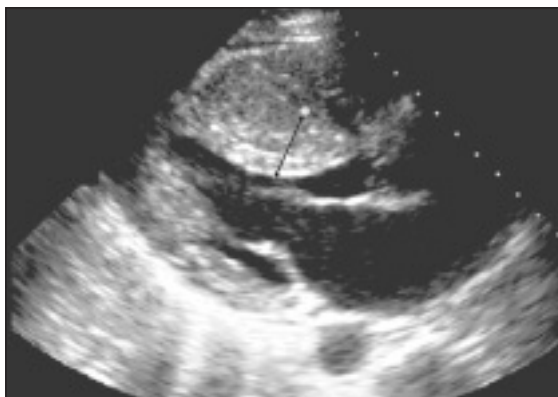


Fig. 2 - Diagnosi ecocardiografia di CMI: ispessimento asimmetrico del setto (N Engl J Med, 353: 824-832, 2005).

(*SAM*: *systolic anterior motion*) e dal loro contatto con il setto ventricolare. Il *SAM*, probabilmente dovuto a un effetto di trascinamento meccanico e/o all'effetto Venturi in presenza di alta velocità di efflusso ventricolare, è responsabile non solo dell'ostruzione subaortica ma anche di gradi variabili di insufficienza mitralica. Sebbene questo argomento sia stato stato oggetto di ampie controversie nel passato, vi è attualmente un consenso unanime nel ritenere che un gradiente subaortico di 30 mmHg o più sia un fattore indipendente di progressione della malattia verso classi avanzate di insufficienza cardiaca (NYHA III-IV), o di associazione con stroke. La CMI è attualmente ricondotta alla mutazione di 10 differenti geni codificanti per proteine componenti il sarcomero cardiaco, un insieme di filamenti "sottili" e "spessi" nonché di proteine regolatorie che rappresentano l'unità contrattile base della fibrocellula muscolare cardiaca. Le differenti mutazioni di tre di questi geni, codificanti per la catena pesante della beta-miosina, la proteina C legante la miosina e la troponina T cardiaca, rendono ragione di più della metà dei difetti genetici identificati nella CMI. Gli altri difetti sono riconducibili in massima parte ad altre sette proteine: catene leggere della miosina regolatoria ed essenziale, la titina, l'alfa-tropomiosina, l'alfa-actina, la troponina cardiaca I e la catena pesante dell'alfa-miosina. Di fatto la prevalenza della CMI come attualmente riportato intorno a 1:500 secondo una valutazione del fenotipo ecocardiografico potrebbe in realtà rappresentare una sottostima. L'istologia della CMI presenta alcuni aspetti peculiari anche se non esclusivi quali il malallineamento delle miocellule (*disarray*), la fibrosi diffusa e le anomalie delle arterie coronarie intramurali. Ampie parti del muscolo cardiaco presentano una architettura cellulare grossolonomente alterata con la perdita del fisiologico allineamento delle fibre miocardiche. Molte cellule miocardiche mostrano un aumento del diametro trasverso, estreme bizzarrie nelle forme e capacità di mantenere molteplici connessioni con le cellule adiacenti. Questo aspetto è riconosciuto in più del 90% per cento dei pazienti deceduti per CMI,

rappresentando secondo molti autori la base istopatologica della disfunzione diastolica e sistolica e un substrato, insieme alla fibrosi, per la genesi delle aritmie ventricolari. Pazienti con coronarie indenni ed affetti da CMI presentano spesso all'esame autoptico estese aree di fibrosi nella parete miocardica del ventricolo sinistro con quadri variabili, da una semplice matrice connettivale interstiziale a prevalente distribuzione perivascolare a sostituzioni cicatriziali macroscopicamente riconoscibili e talvolta a distribuzione transmurale. Di grande importanza lo studio su frammenti di biopsia miocardica dell'actin-myosin in vitro motility a cui il nostro gruppo ha dedicato particolare attenzione.

La CMI presenta la caratteristica unica di potersi presentare in qualsiasi età, dall'infanzia alla terza età. Il decorso clinico è estremamente variabile, da casi con manifestazioni di allarme già in giovane età quando non addirittura la morte improvvisa ne rappresenta l'esordio, a casi con decorso clinico lento, paucisintomatico e spesso sostanzialmente benigno. L'evoluzione clinica sfavorevole di questa cardiopatia viene attualmente messa in rapporto a precisi sintomi da considerare debitamente nella valutazione prognostica e quindi nella scelta dell'atteggiamento terapeutico quali: dispnea da sforzo, dolore toracico con caratteristiche anginose o atipiche, la ricorrenza di sintomatologia sincopale o presincopale in presenza di funzione ventricolare preservata, la progressione verso scompenso cardiaco avanzato (*end-stage*) con rimodellamento del ventricolo sinistro, l'insorgenza di fibrillazione atriale (*stroke*). Studi di comunità hanno definito livelli di mortalità annua intorno all'1%. Nonostante la difficoltà di discernere criteri prognostici rispetto a un evento relativamente raro, siamo oggi in grado di selezionare una serie di fatti clinici o di rilievi strumentali che possono ragionevolmente mettere in guardia rispetto alla morte improvvisa come riportato in tabella 1.

Nelle forme diagnosticate in età avanzata e verosimilmente a decorso più benigno si pongono non pochi problemi di diagnosi differenziale nei confronti di una patologia cardiaca o sistemica che può associarsi a gradi variabili di ipertrofia ventricolare sinistra. I nostri sforzi devono essere intesi a riconoscere con sempre maggiore chiarezza sia i pazienti ad alto rischio di complicanze gravi ed irreparabili per i quali un intervento terapeutico si impone per i documentati benefici in termini di sopravvivenza, sia i pazienti con manifestazioni lievi e non evolutive che richiedono minimo o nessun trattamento e rassicurazione circa la loro aspettativa di vita. Presentiamo a tale riguardo un caso clinico della nostra esperienza

Tab. 1 - Fattori di rischio per morte improvvisa in CMI

Maggiori	Possibili in singoli individui
Arresto cardiaco (fibrillazione ventricolare)	Fibrillazione atriale
Episodi spontanei di tachicardia ventricolare sostenuta	Ischemia miocardica
Storia familiare di morte improvvisa prematura	Ostruzione efflusso ventricolare
Episodi di sincope	Mutazione ad "alto rischio"
Ispessimento ventricolare maggiore o eguale a 30 mm	Attività fisica a livello agonistico
Risposta pressoria anormale all'esercizio fisico	
Tachicardia ventricolare non sostenuta	

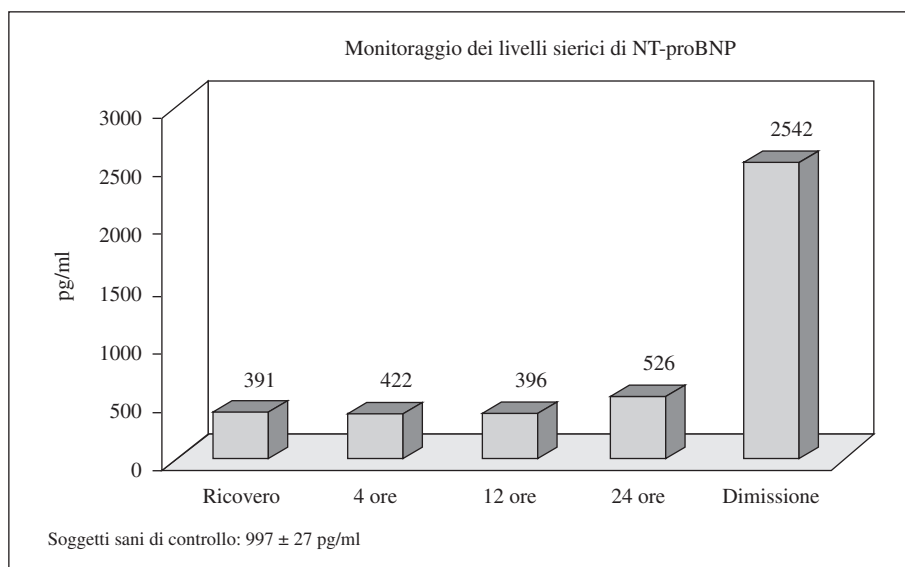


Fig. 3 - Progressivo aumento del NT-proBNP suggestivo di una evoluzione verso lo scompenso cardiaco in una paziente con CMI in assenza di dilatazione del ventricolo sx (dati personali).

nel quale per la stratificazione prognostica è stato di fondamentale ausilio la determinazione dell'NT pro-BNP per individuare in una paziente con CMI il passaggio da uno stato di compenso ad una fase di scompenso acuto e per guidarci nella conseguente terapia (Fig. 3).

Altre forme di cardiomiopatie ipertrofiche ereditarie sono rappresentate dalle Carriers di Distrofia di Duchenne-Becker in cui il nostro gruppo ha dimostrato alla biopsia miocardica importanti alterazioni strutturali della distrofina cardiaca.

Cardiomiopatia ipertrofica acquisita

La nostra esperienza si riferisce al modello di sovraccarico di pressione del paziente con trapianto di cuore dove dagli esami bioptici nel nostro laboratorio in collaborazione con Cardiovascular Research Institute del prof. Anversa è stato possibile dimostrare l'importanza del fenomeno apoptotico dei cardiomiociti nello sviluppo di tale ipertrofia ventricolare sinistra (Fig. 4).

Vengono illustrate sempre nello stesso modello l'importanza delle alterazioni del citoscheletro (desmina) e della fibrosi interstiziale. Inoltre vengono riportate esperienze preliminari che evidenziano come anche nello sviluppo di ipertrofia secondaria siano presenti fenomeni di rigenerazione miocardica dimostrate dalla presenza all'immunohistochemica di cellule positive per Ki67 e PCNA. A fianco di tali fenomeni di rigenerazione dei cardiociti abbiamo anche messo in evidenza fenomeni di rigenerazione che riguardano i vasi (neoangiogenesi) dimostrati sempre all'immunohistochemica nell'animale da esperimento (cuore di maiale) dalla positività al VEGF.

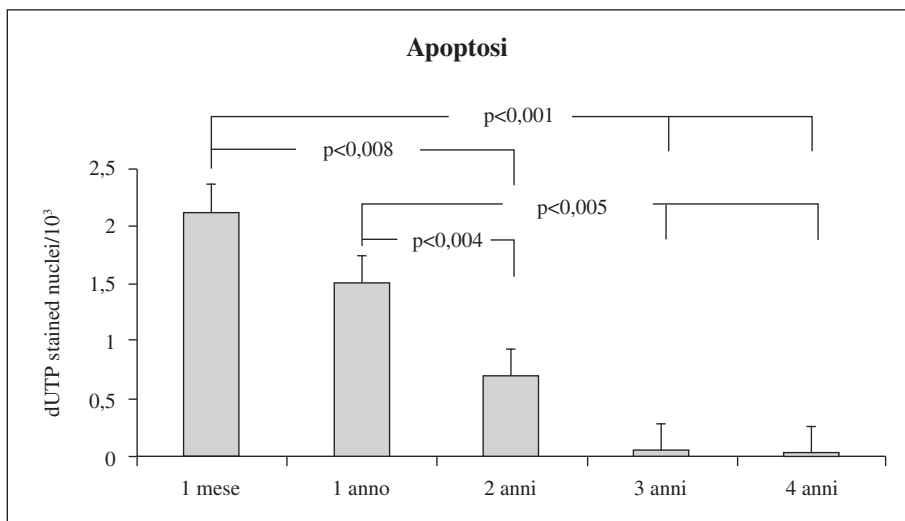


Fig. 4 - Andamento del fenomeno apoptotico nel cuore ipertrofico del trapiantato di cuore da sovraccarico di pressione.

In ultimo presentiamo i dati di analisi quantitative di coronarografie ottenuti, in collaborazione con la Cardiologia del Policlinico San Matteo di Pavia, in pazienti con cardiopatia ischemica con e senza ipertrofia ventricolare sinistra durante angioplastica coronarica; dove si evidenzia come la cardiomiopatia ipertrofica rappresenti un fattore sfavorevole per la funzione contrattile del ventricolo sinistro durante tale procedura di rivascularizzazione.

Bibliografia

1. Maron BJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*, 287: 1308-20, 2002.
2. Elliott P, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*, 363: 1881-91, 2004.
3. McKenna WJ, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: assessment of patients at high risk. *Circulation*, 80: 1489, 1989.
4. Klues HG, et al. Morphological determinants of echocardiographic pattern of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 87: 1570-79, 1993.
5. Maron MS, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction in clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med*, 348: 295-303, 2003.
6. Maron BJ, et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: Hypertrophic Cardiomyopathy, Long-QT syndrome, Marfan syndrome. *Circulation*, 98: 1460-71, 1998.
7. Thierfelder L, et al. Alpha tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Cell*, 77: 701-12, 1994.

8. Watkins H, et al. Mutations in the genes of cardiac troponin T and alpha troponin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med*, 332: 1058-64, 1995.
9. Gomes AV, et al. Cellular and molecular aspects of familial hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin I gene. *Mol Cell Biochem*, 263: 99-111, 2004.
10. Watkins H, et al. Characteristic and prognostic implications of myosin missense mutations in familial cardiomyopathy. *N Eng J Med*, 326: 1106, 1992.
11. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology*, 44: 412-27, 2004.
12. Varnara AN, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation*, 104: 1380, 2001.
13. Choudhury L, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 40: 2156-64, 2002.
14. Nugent AW, et al. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation*, 112: 1332-8, 2005.
15. Spirito P, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med*, 336: 775-85, 1997.
16. Maron BJ, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol*, 42: 882-88, 2003.
17. Ly HO, et al. Sudden death and hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol*, 21: 441-8, 2005.
18. de Divitiis O, Celentano A, De Simone G, Di Somma S, Liguori V, Galderisi M, de Divitiis M, Petito M. Management of the patients with left ventricular hypertrophy. *European Heart Journal*, 14 (suppl: D) 22-32, 1993.
19. Nigro G, Di Somma S, Comi LI, Politano L, Papparella L, Bertucci N, Petretta VR, Giugliano M, Limongelli F, Liguori V, de Divitiis O. Structural basis of Cardiomyopathy in Duchenne/Becker carrier, Myocardial Biopsy Evaluation. *Annals of the New York Academy of Science*, 752 (12): 108-111, 1995.
20. Anversa P, Di Somma S, Bianchi G, Li B, Kajtsura J, Cheng W, Sonnenblick EH, Olivetti G, Li P. Cellular mechanism of cardiac failure in the infarcted heart. *Cardiologia*; 40 (12): 909-920, 1995.
21. Politano L, Nigro V, Petretta, Passamano L, Papparella S, Di Somma S, Comi LI. Development of Cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA* vol. 272 n. 17, 1996.
22. Anversa P, Di Somma S, Leri A, Kajtsura J. Mechanism of myocyte death. *Internal Medicine Clinical and Laboratory*, 7 (51): 59-11, 1999.
23. Di Somma S, Marotta M, Salvatore G, Cudemo G, Cuda G, De Vivo F, Di Benedetto MP, Ciaramella F, Caputo G, de Divitiis O. Changes in myocardial cytoskeletal intermediate filaments and myocyte contractile dysfunction in dilatative cardiomyopathy: an "in vivo" study in humans. *Heart*, 84: 659-667, 2000.

Ipertrofia ventricolare sinistra ed ormoni corticosurrenali

Gian Paolo Rossi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale (DMCS), Clinica Medica 4,
Università degli Studi di Padova

Sul finire degli anni '80 una serie di eleganti esperimenti principalmente condotti nel laboratorio del dr. Karl Weber hanno portato ad identificare un ruolo importante dell'interstizio cardiaco nella genesi della ipertrofia cardiaca (1, 2). È stato chiarito che pur costituendo la quota prevalente (60-65%) del volume miocardico, i cardiomiociti rappresentano solo 1/3 delle cellule del cuore, poiché il principale fenotipo cellulare è rappresentato dai fibroblasti. Questi ultimi, presenti nell'interstizio e in sede perivascolare, svolgono un ruolo cruciale nella sintesi delle proteine della matrice extracellulare (ECM) ed in particolare del collagene di tipo I e III (Weber 1994). Studi condotti con una tecnica di macerazione miocitaria su cuori umani da pazienti con ipertrofia cardiaca di varia gravità hanno mostrato che l'ipertrofia s'associa ad un aumento dell'ECM che svolge un ruolo assai rilevante, come "impalcatura" per la crescita dei miociti condizionando le proprietà fisiche, ed in particolare la funzione diastolica, del cuore (3).

Sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) e ipertrofia cardiaca

Un altro merito importante degli esperimenti di Weber e coll. sopracitati è stato quello di richiamare l'attenzione dei ricercatori non soltanto sul ruolo dell'interstizio nella genesi dell'ipertrofia cardiaca, ma anche e soprattutto sul ruolo cruciale svolto dal SRAA nella regolazione dello stesso e nella deposizione dell'ECM (4, 5). Nei cardiomiociti esiste un SRAA completo che, in condizioni di sovraccarico può esprimersi e portare alla sintesi di angiotensina II che, attraverso il recettore AT-1, induce ipertrofia (6). È stato anche sostenuto che i cardiomiociti sintetizzerebbero aldosterone (7, 8), ma secondo molti esperti le caratteristiche ultrastrutturali di queste cellule al microscopio elettronico (assenza di goccioline lipidiche, mitocondri prive di creste e di lipidi) fanno ritenere inverosimile questa possibilità. Certo è che sia nei cardiomiociti che nei fibroblasti cardiaci sono presenti recettori mineralcorticoidi e che questi mediano alcuni effetti che nel cuore portano all'aumento della ECM (9). Nel ratto la somministrazione cronica di aldosterone aumenta l'espressione dei geni di collagene I e III, effetto che è bloccato dall'antagonista del recettore mineralcorticoido spironolattone, ma

anche dal losartan, il che indica l'esistenza di profonde interazioni tra effetti dell'aldosterone ed effetti del SRAA mediati dal recettore AT-1 (10).

Il coinvolgimento del SRAA nella genesi dell'ipertrofia cardiaca e della fibrosi è stato provato in numerosi modelli sperimentali con diversi livelli di attivazione del SRAA (11, 12), incluso recentemente il ratto transgenico "Ren", un modello caratterizzato da una marcata espressione del transgene per la renina in vari tessuti, tra cui il corticosurrene ed il cuore (13, 14). In questo modello, che è caratterizzato oltre che da grave ipertensione anche dallo sviluppo precoce di ipertrofia e fibrosi cardiaca (14), il trattamento con l'AT-1 antagonista irbesartan previene efficacemente sia lo sviluppo dell'ipertensione, sia quello della ipertrofia e della fibrosi cardiaca (15).

Iperaldosteronismo e apparato cardiovascolare nell'uomo

Le evidenze sperimentali sin qui sinteticamente ricordate hanno indotto i ricercatori ad investigare il ruolo del SRAA anche nel rimodellamento cardiovascolare che si osserva in varie condizioni nell'uomo. Nell'ipertensione renovascolare, caratterizzata da iperaldosteronismo secondario all'attivazione del sistema renina-angiotensina conseguente alla riduzione della pressione di perfusione renale, sono state descritte alterazioni dell'apparato cardiovascolare sia a carico del cuore, sia a carico delle arterie di tipo elastico e delle arteriole di resistenza. Secondo uno studio l'ipertensione da stenosi monolaterale, generalmente associata a marcata attivazione del SRAA e funzione renale preservate, vi è un eccesso di ipertrofia cardiaca (16). È stato, inoltre, segnalato che nelle forme di stenosi bilaterale, ove l'attivazione del SRAA è meno marcata ed esiste generalmente una decurtazione della funzione renale con espansione della volemia, l'ipertrofia cardiaca tende generalmente ad essere di tipo eccentrico, cioè con dilatazione della cavità (16, 17).

A carico delle arterie di tipo elastico, come le carotidi, è stato osservato che i pazienti con ipertensione renovascolare, sia quelli da aterosclerosi delle arterie renali, sia quelli con fibrodisplasia, presentano un netto eccesso di lesioni aterosclerotiche delle carotidi (18). Al contrario, quelli con iperaldosteronismo primario, quando confrontati con ipertesi essenziali demograficamente ed emodinamicamente simili, non hanno un eccesso di stenosi carotidee (19). Pertanto, è verosimile che l'accelerazione dell'aterogenesi a livello carotideo sia una conseguenza dell'eccesso di attivazione del SRAA più che dell'aldosterone in sé (20).

In accordo con quest'ipotesi stanno le osservazioni a carico dei piccoli vasi di resistenza ottenibili, nell'uomo mediante biopsia cutanea, da pazienti con ipertensione renovascolare ed iperaldosteronismo primario. In entrambi i casi le arteriole tra i 100 e i 300 μm presentano disfunzione endoteliale e rimodellamento, cioè un aumento dello spessore della media e del rapporto parete-lume (21, 22). Tuttavia, negli ipertesi renovascolari vi era un rimodellamento di tipo ipertrofico, cioè con ipertrofia delle cellule muscolari lisce della media, mentre in quelli con iperaldosteronismo primario ciò non si osserva, suggerendo, quindi, di nuovo un legame tra attivazione del SRAA e ipertrofia vascolare (21).

Un modello assai interessante poiché consente di studiare gli effetti della ipertensione e dell'iperaldosteronismo in assenza dell'effetto, potenzialmente confondente dell'eccesso di renina è l'iperaldosteronismo primario. In questa condizione il sistema renina-angiotensina è "spento", cioè soppresso dall'eccessiva secrezione autonoma di aldosterone sostenuta, nella maggioranza dei casi, dalla presenza di un tumore cortico-surrenalico secernente aldosterone (23, 24).

Nel 1996 il nostro gruppo ha descritto l'esistenza nei pazienti con iperaldosteronismo primario di un lieve eccesso di rimodellamento concentrico, ipertrofia eccentrica e concentrica del ventricolo sinistro (25). Secondo autori giapponesi questi pazienti presenterebbero prevalentemente ipertrofia eccentrica (26), ma ciò parrebbe essere in relazione più con una diagnosi tardiva dell'iperaldosteronismo che con l'eccesso di aldosterone in sé (27). Questi dati sono stati recentemente confermati da uno studio che ha permesso di escludere un contributo di un diverso profilo pressorio delle 24 ore alla genesi dell'ipertrofia nei pazienti con iperaldosteronismo primario (28). L'eccesso di ipertrofia nell'iperaldosteronismo primario è ancor più evidente rispetto agli pazienti ipertesi essenziali, ancorché demograficamente comparabili e con identici livelli di pressione, allorché si considerino solo pazienti con iperaldosteronismo primario indotto da aldosteroma (29). Queste alterazioni della massa ventricolare sono risultate associate ad alterazioni peculiari del riempimento ventricolare sinistro valutate mediante profilo velocimetrico al Doppler transmitralico (25, 29). Queste alterazioni consistono in una riduzione dell'ampiezza e dell'area sotto la curva dell'onda E, corrispondente al riempimento rapido protodiastolico, ed in un aumento della durata dell'onda A, corrispondente al riempimento presistolico. Il prolungamento dell'onda A è risultato dipendente dall'allungamento dell'intervallo PQ elettrocardiografico (29). Un'analisi di regressione ha permesso di accertare che tale allungamento dell'intervallo PQ è legato principalmente all'ipokaliemia e all'aumento della massa ventricolare sinistra. Inoltre, esso verosimilmente dipende dalla fibrosi legata all'iperaldosteronismo. Infatti, in uno studio recente, ove è stata determinato mediante tecnica videodensitometrica off-line il coefficiente di variazione ciclica del setto e della parete posteriore come indicatore della fibrosi cardiaca, s'è accertato che i pazienti con iperaldosteronismo primario presentano, rispetto a ipertesi demograficamente comparabili con ipertensione lieve-moderata, significative differenze in questo indice che sono compatibili con fibrosi cardiaca (30). Complessivamente questi risultati indicano che contrariamente a quanto si riteneva in passato (31), allorché, verosimilmente, la diagnosi veniva fatta più tardivamente, la funzione sistolica del ventricolo sinistro non è alterata precocemente nell'iperaldosteronismo primario (32). Al contrario, quella diastolica si altera verosimilmente assai prima.

Rilevanza dell'iperaldosteronismo per la mortalità cardiovascolare

Le osservazioni nelle forme di ipertensione arteriosa secondaria di cui s'è appena detto sono ovviamente assai importanti sotto il profilo scientifico, cioè ai fini della comprensione dei meccanismi alla base delle malattie cardiovascolari.

Tuttavia, anche se con ogni probabilità assai sottostimato il numero di pazienti con queste forme secondarie d'ipertensione è limitato. Pertanto, esse parrebbero essere assai meno importanti sotto il profilo quantitativo. Esiste, tuttavia, un numero assai grande di pazienti che presentano iperaldosteronismo secondario nell'ambito di un processo generalizzato di attivazione neuro-ormonale. Si tratta di quelli con scompenso cardiaco congestizio, il cui numero sta aumentando notevolmente a livello planetario, nonostante, e probabilmente proprio per, i progressi nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e della cardiopatia ischemica. È noto che nonostante i cospicui miglioramenti nel trattamento dello scompenso con l'introduzione dei β -bloccanti e degli ACE-inibitori, la mortalità a 5 anni dei pazienti in classe NYHA III e IV rimane altissima con una sopravvivenza simile a quella di molte forme di cancro. Negli ultimi tempi, due ampi studi hanno dimostrato l'efficacia del blocco del recettore mineralcorticoide nel migliorare la sopravvivenza e l'ospedalizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco.

In un primo studio, il RALES; furono arruolati 1.663 pazienti con scompenso grave ed una frazione d'ieiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$, tutti trattati con un ACE inibitore, un diuretico dell'ansa e, nella maggioranza dei casi, anche con digossina. In totale 822 pazienti furono randomizzati a ricevere 25 mg/die di spironolattone, e 841 a ricevere il placebo, oltre alla terapia già in atto. L'endpoint primario era la mortalità da qualsiasi causa. Lo studio fu interrotto anzitempo, dopo un follow-up medio di 24 mesi, dal comitato etico perchè un'analisi ad interim aveva dimostrato la superiorità dello spironolattone nel ridurre la morte (rischio relativo: 0,70; 95% CI 0,60 - 0,82; $P < 0,001$), sia quella improvvisa sia quella per scompenso inaggravante. Anche il tasso di ospedalizzazione per scompenso inaggravante era diminuito del 35% nel gruppo randomizzato allo spironolattone ($P < 0,001$). Inoltre, i pazienti trattati con questo farmaco avevano avuto un miglioramento significativo dei sintomi di scompenso valutato come classe della New York Heart Association (NYHA) ($P < 0,001$) (33).

Un secondo studio, l'EPHESUS, ha poi confermato l'utilità di questa strategia terapeutica attraverso l'utilizzo di un antagonista più selettivo dell'aldosterone, l'eplerenone in oltre 6.000 pazienti con scompenso cardiaco grave post-infartuale (34). I pazienti con infarto miocardico acuto complicato da disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco venivano randomizzati a ricevere eplerenone (25-50 mg/die) o placebo in aggiunta alla terapia ottimale già in atto. Lo studio è proseguito sino al raggiungimento di 1.012 decessi. Gli endpoint primari erano rappresentati da morte da qualsiasi causa e morte da causa cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, infarto miocardico acuto, stroke, aritmia ventricolare. Durante un follow-up medio di 16 mesi, ci furono 478 morti nel gruppo trattato con eplerenone e 554 morti in quello trattato con placebo (rischio relativo, 0,85; 95% CI, 0,75 - 0,96; $P = 0,008$). Questa riduzione della mortalità totale era associata ad una riduzione della mortalità cardiovascolare (rischio relativo, 0,83; 95% CI: 0,72 - 0,94; $P = 0,005$), del tasso di endpoint primari (morte o ospedalizzazione per cause cardiovascolari ($P = 0,002$), e secondari (morte e ospedalizzazione da qualsiasi causa, $P = 0,02$) ed anche del

tasso di morti improvvise (rischio relativo: 0,79; 95% CI: 0,64 - 0,97; P = 0,03). Pertanto, l'associazione di eplerenone ad una terapia medica ottimale dello scompenso reduce morbilità e mortalità tra i pazienti con infarto miocardico acute complicato da disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco.

Conclusioni

L'esperienza degli ultimi anni sulle conseguenze cardiovascolari dell'iperaldosteronismo rappresenta un esempio mirabile di come osservazioni effettuate sul banco del laboratorio si siano tradotte in ricerche sperimentali indirizzate a testare ipotesi ben definite e quindi in studi clinici di elevata qualità. Ciò ha portato, nel volgere di pochi anni, a testare le ipotesi generate e confermate attraverso l'esecuzione di ampi studi clinici randomizzati. Questi ultimi hanno dimostrato oltre ogni dubbio l'utilità di bloccare gli effetti dell'eccesso di aldosterone ai fini di migliorare la sopravvivenza nel numero enorme di pazienti colpiti dalla pandemia di scompenso cardiaco a livello planetario.

Bibliografia

1. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol*, 13: 1637-1652, 1989.
2. Brilla CG, Pick R, Tan LB, et al. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res*, 67: 1355-1364, 1990.
3. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens*, 16: 1031-1041, 1998.
4. Weber KT, Janicki JS. Angiotensin and the remodelling of the myocardium. *Br. J Clin Pharmacol*, 28 Suppl 2: 141S-149S; discussion 149, 1989.
5. Weber KT, Brilla CG. Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Cardiovasc. Pharmacol*, 20 Suppl 1: S48-54, 1992.
6. Kojima M, Shiojima I, Yamazaki T, et al. Angiotensin II receptor antagonist TCV-116 induces regression of hypertensive left ventricular hypertrophy in vivo and inhibits the intracellular signaling pathway of stretch-mediated cardiomyocyte hypertrophy in vitro. *Circulation*, 89: 2204-2211, 1994.
7. Hatakeyama H, Miyamori I, Takeda Y, et al. The expression of steroidogenic enzyme genes in human vascular cells. *Biochem Mol Biol Int*, 40: 639-645, 1996.
8. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation. *J Biol Chem*, 273: 4883-4891, 1998.
9. Kawano H, Do YS, Kawano Y, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation*, 101: 1130-1137, 2000.
10. Robert V, Van Thiem N, Cheav SL, et al. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension*, 24: 30-36, 1994.

11. Brilla CG. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res*, 47: 1-3, 2000.
12. Brilla CG, Reams GP, Maisch B, et al. Renin-angiotensin system and myocardial fibrosis in hypertension: regulation of the myocardial collagen matrix. *Eur Heart J*, 14 Suppl J: 57-61, 1993.
13. Rossi GP, Sacchetto A, Rizzoni D, et al. Blockade of AT-1 and not of endothelin receptor prevents hypertension and cardiovascular disease in TGR (mREN2)27 transgenic rats via adrenocortical steroids-independent mechanisms. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, in press, 1999.
14. Rossi GP, Sacchetto A, Rizzoni D, et al. Blockade of angiotensin II type 1 receptor and not of endothelin receptor prevents hypertension and cardiovascular disease in transgenic TGR(mRen2)27 rats via adrenocortical steroid-independent mechanisms. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 20: 949-956, 2000.
15. Seccia TM, Belloni AS, Kreutz R, et al. Cardiac fibrosis occurs early and involves endothelin and AT-1 receptors in hypertension due to endogenous angiotensin II. *J Am Coll Cardiol*, 41: 666-673, 2003.
16. Vensel LA, Devereux RB, Pickering TG, et al. Cardiac structure and function in renovascular hypertension produced by unilateral and bilateral renal artery stenosis. *American Journal of Cardiology*, 58: 575-582, 1986.
17. Pessina AC, Sacchetto A, Rossi GP. Left ventricular anatomy and function in primary aldosteronism and renovascular hypertension. *Adv Exp Med Biol*, 432: 63-69, 1997.
18. Rossi GP, Rossi A, Zanin L, et al. Excess prevalence of extracranial carotid artery lesions in renovascular hypertension [see comments]. *Am J Hypertens*, 5: 8-15, 1992.
19. Rossi G, Rossi A, Zanin L, et al. Prevalence of extracranial carotid artery lesions at duplex in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*, 6: 8-14, 1993.
20. Rossi G, Rossi A, Sacchetto A, et al. Hypertensive cerebrovascular disease and the renin-angiotensin system. *Stroke*, 26: 1700-1706, 1995.
21. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 32: 985-992, 1998.
22. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension*, 31: 335-341, 1998.
23. Rossi GP, Albertin G, Bova S, et al. Autocrine-paracrine role of endothelin-1 in the regulation of aldosterone synthase expression and intracellular Ca²⁺ in human adrenocortical carcinoma NCI-H295 cells. *Endocrinology*, 138: 4421-4426, 1997.
24. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 1083-1090, 2001.
25. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin PA et al. Changes in left ventricular ana-

- tomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension*, 27: 1039-1045, 1996.
26. Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H, et al. Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. *Hypertension*, 29: 723-727, 1997.
 27. Rossi GP, Cesari M, Sacchetto A. LVH in primary aldosteronism. *Hypertension*, 30: 1297-1298, 1997.
 28. Matsumura K, Fujii K, Oniki H, et al. Role of aldosterone on left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens*, 2005.
 29. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation*, 95: 1471-1478, 1997.
 30. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension*, 40, 2002.
 31. Tarazi RC, Ibrahim M, Bravo EL, et al. Hemodynamic characteristics of primary aldosteronism. *N Engl J Med*, 289: 1330-1335, 1973.
 32. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, et al. Left ventricular systolic function in primary aldosteronism and hypertension. *JH*, 19 (Suppl. 8): S147-S151, 1997.
 33. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 341: 709-717, 1999.
 34. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 348: 1309-1321, 2003.

Circolazione coronarica nell'ipertrofia ventricolare sinistra

Antonio L'Abbate

Scuola Superiore S. Anna, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

La cardiologia sperimentale ha ampiamente documentato in modelli animali di sovraccarico di pressione, perlopiù indotto dal bendaggio dell'aorta ascendente, che lo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra si associa ad una riduzione della riserva coronarica di flusso e che questo fenomeno si estrinseca prevalentemente nel terzo interno (strato sotto-endocardico) della parete ventricolare. L'origine di questa alterazione è ritenuta di natura meccanica ed è attribuita da un lato all'aumentata compressione della microvascolatura intramurale da parte del miocardio ipertrofico e dall'altro alla maggiore esposizione dello strato sotto-endocardico agli alti valori di pressione intracavitaria. Il trasferimento alla clinica di questo modello ha fornito una chiave di lettura "emodinamica" all'interpretazione patogenetica dell'ischemia e dell'infarto riscontrati in pazienti con ipertrofia ventricolare, pur in assenza di coronaropatia (così detta angina emodinamica). Tuttavia, studi clinici effettuati negli ultimi due decenni in modelli diversi di ipertrofia ventricolare sinistra (utilizzando prevalentemente la camera a positroni (PET) per la misura della perfusione miocardica regionale e l'ecocardiografia per la misura della massa ventricolare e della sua geometria) hanno fornito risultati non compatibili con una visione patogenetica unicamente "meccanica" delle alterazioni della perfusione. I fattori salienti e comuni ai tre modelli di ipertrofia studiati (ipertensione arteriosa, cardiomiopatia ipertrofica e stenosi valvolare aortica) sono fondamentalmente due:

- 1) a fronte di una effettiva e frequente compromissione della perfusione, questa spesso non interessa il ventricolo sinistro nel suo complesso ma ha forti connotati di regionalità non dissimili da quelli che comunemente si osservano nella cardiopatia ischemica;
- 2) non esiste alcuna correlazione, né in termini globali né regionali, tra entità dell'ipoperfusione e grado di ipertrofia.

Questi risultati suggeriscono l'esistenza di una patologia "autonoma" del microcircolo coronarico, a varia espressione regionale e verosimilmente con un decorso proprio, indipendente da quello dell'ipertrofia ventricolare. La natura della patologia microcircolatoria e il suo ruolo nell'evoluzione della cardiopatia sono al momento sconosciuti.

Nella seconda metà del secolo scorso la cardiologia sperimentale, sollecitata dall'evidenza clinica di una maggiore incidenza di angina e infarto nei pazienti affetti da cardiopatie associate ad ipertrofia ventricolare, ha estesamente studiato i rapporti tra circolazione coronarica ed ipertrofia miocardica. A fronte dei principali modelli clinici di riferimento, quali l'ipertensione arteriosa, la valvulopatia aortica e la cardiomiopatia ipertrofica, i modelli animali utilizzati sono stati in pratica limitati a preparati cronici di bendaggio aortico, una condizione che, dal punto di vista dell'emodinamica coronarica, mima, con non poche approssimazioni, la sola ipertensione arteriosa. In questa condizione infatti, ad un'alta pressione ventricolare sinistra corrisponde un'altrettanto alta pressione di perfusione coronarica, diversamente da quanto avviene nella stenosi valvolare aortica e nella cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva dove l'esistenza di un gradiente di pressione tra ventricolo ed aorta si traduce in un parallelo sbilanciamento tra pressione di perfusione e pressione ventricolare. Per sopperire a questo limite, la condizione di relativa ipotensione coronarica è stata riprodotta ricorrendo all'artificio della perfusione separata della coronaria sinistra in protocolli acuti eseguiti nel modello di ipertrofia da bendaggio aortico.

I risultati di questi studi dimostrano che lo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra si associa ad una riduzione della riserva coronarica di flusso, cioè della capacità del circolo coronario di aumentare il proprio flusso in risposta all'aumento del lavoro cardiaco o alla somministrazione di un farmaco coronarodilatatore (1-3). Questo effetto si traduce in una ridotta capacità del circolo coronarico ad adeguare l'offerta energetica all'aumento della richiesta metabolica e in ultima analisi in una riduzione dei margini di lavoro del cuore in assenza di ischemia.

La cardiologia sperimentale ha poi chiaramente documentato che la riduzione della riserva coronarica di flusso non interessa in modo uniforme la parete ventricolare ma si realizza prevalentemente nel suo terzo interno (strato sotto-endocardico) (4). L'origine di questa alterazione è ritenuta di natura meccanica ed attribuita da un lato all'aumentata compressione della microvascolatura intramurale da parte del miocardio ipertrofico e dall'altro alla maggiore esposizione dello strato sotto-endocardico agli alti valori di pressione intracavitaria. Se poi questa sovraesposizione dello strato sottoendocardico all'alta pressione ventricolare si accompagna ad una contemporanea riduzione relativa della pressione di perfusione coronarica, come è il caso della stenosi valvolare aortica e dell'ostruzione sottoaortica della cardiomiopatia ipertrofica, la distribuzione del flusso transmurale viene ad essere ulteriormente sbilanciata a sfavore degli strati più profondi della parete ventricolare.

In definitiva l'ipertrofia ventricolare da un lato e l'alterato equilibrio tra pressione ventricolare e pressione coronarica dall'altro, condizionano in modo sinergico la riserva coronarica e la sua distribuzione transmurale.

Da queste risultanze sperimentali le alterazioni attese nei modelli clinici di ipertrofia ventricolare sinistra sono:

- 1) l'esistenza di una correlazione inversa tra riserva di flusso e grado di ipertrofia;
- 2) l'esistenza di una correlazione inversa tra riserva di flusso e gradiente pressorio laddove esistente;

- 3) la presenza di difetti regionali della perfusione nei casi con ipertrofia asimmetrica o di coronaropatia;
- 4) la reversibilità delle anomalie della perfusione in caso di regressione dell'ipertrofia e di normalizzazione delle alterazioni emodinamiche.

Con non poca sorpresa, la ricerca clinica degli ultimi due decenni ha dimostrato che nessuna di queste estrapolazioni dalla ricerca sperimentale si realizza nella patologia umana.

Vengono di seguito riportati in breve i risultati principali conseguiti nelle tre patologie.

Ipertensione arteriosa

In questa condizione è stata ampiamente documentata una riduzione della riserva coronarica sistematicamente attribuita alla presenza di ipertrofia ventricolare (5, 6). In contrasto con questa visione, studi più recenti hanno documentato la stessa alterazione anche in ipertesi senza ipertrofia (7) e accertato l'assenza di correlazione tra massa miocardica e riduzione della riserva coronarica di flusso (8). Allo stesso tempo è stata sottolineata la presenza di difetti di perfusione regionali in poco meno della metà dei casi, pur in presenza di ipertrofie simmetriche ed in assenza di coronaropatia (8). Questi ed altri rilievi, come la dimostrazione di alterazioni strutturali a carico dei piccoli vasi intramurali e di alterazioni funzionali a carico della componente endotelio-mediata della vasodilatazione coronarica (9-11), hanno seriamente compromesso il concetto fortemente radicato del ruolo primario dell'aumento della pressione intramiocardica e pertanto delle resistenze extravascolari nelle alterazioni della perfusione miocardica associate all'ipertensione arteriosa e nella genesi dell'ischemia. In particolare, la regionalità delle alterazioni perfusorie, ben descritta dagli studi PET (tomografia a positroni), sembra difficilmente compatibile con il ruolo assegnato ai fattori emodinamici, dato il loro effetto sull'intero ventricolo, mentre favorisce l'ipotesi di alterazioni microcircolatorie autonome sia funzionali che strutturali, svincolate dall'ipertrofia miocitaria e probabilmente indipendenti da essi anche in termini evolutivi.

Stenosi valvolare aortica

La prevalenza dell'angina nella stenosi valvolare aortica severa varia in letteratura dal 50 al 75%. Nella metà o più dei pazienti che lamentano angina l'angiografia dimostra l'assenza di coronaropatia. In questi casi l'ischemia è attribuita all'aumento del consumo di ossigeno miocardico legato al sovraccarico di pressione associato alla riduzione della riserva coronarica di flusso, a sua volta secondaria alla relativamente bassa pressione di perfusione (aortica) e all'ipertrofia ventricolare. In effetti vari studi dimostrano la riduzione della riserva di flusso in questa condizione usando metodologie diverse (1, 5, 12-15) ma nessuno affronta il problema della correlazione delle alterazioni della perfusione con l'entità dell'ipertrofia ventricolare. Dai risultati preliminari di un nostro studio tuttora in corso, in pazienti con stenosi aortica severa, assenza di coronaropatia e di dis-

funzione ventricolare, studiati con la PET prima e dopo un anno dall'intervento di sostituzione valvolare, la compromissione della riserva di flusso risulta essere ancora una volta non correlata alla massa miocardica e in circa la metà dei casi avere caratteristiche fortemente regionali. D'interesse è anche il fatto che la normalizzazione dell'emodinamica e la regressione del 15% dell'ipertrofia ad un anno dall'intervento non si traducano in un miglioramento sistematico della perfusione. Questi dati confortano l'idea che anche in questa patologia le alterazioni microcircolatorie non riconoscano una genesi emodinamica, almeno non in modo preponderante, ma abbiano caratteristiche autonome sia in termini patogenetici che evolutivi.

Cardiomiopatia ipertrofica

Pochi sono gli studi sulla perfusione in questa condizione, data la sua bassa prevalenza e la grande variabilità dei fenotipi clinici. Dai dati disponibili si può concludere che anche in questa condizione come nelle precedenti, esistono profonde alterazioni della perfusione che non sono necessariamente limitate alle porzioni ipertrofiche della parete ventricolare né peculiari delle forme ostruttive (16, 17).

Conclusioni

Gli studi sulla perfusione miocardica effettuati nei modelli clinici di ipertrofia ventricolare sinistra (ipertensione arteriosa, stenosi valvolare aortica e cardiomiopatia ipertrofica), pur se limitati nel loro numero e nella casistica, dimostrano, come atteso da una estesa sperimentazione animale, un'alta prevalenza di alterazioni della perfusione miocardica in assenza di coronaropatia. Tuttavia, i risultati clinici non sono compatibili con la visione patogenetica puramente "meccanica" delle alterazioni della perfusione così come suggerite dalla cardiologia sperimentale. I fattori salienti e comuni ai tre modelli clinici di ipertrofia sono:

- 1) che le alterazioni non interessano in modo uniforme tutte le pareti del ventricolo sinistro e spesso mostrano connotati di regionalità del tutto simili a quelli che si osservano nella cardiopatia ischemica;
- 2) non esiste alcuna correlazione, né in termini globali né regionali, tra entità dell'ipoperfusione e grado di ipertrofia.

Questi risultati suggeriscono l'esistenza di una patologia "autonoma" del microcircolo coronarico, a varia espressione regionale e possibilmente con un decorso proprio, indipendente da quello dell'ipertrofia ventricolare. La natura della patologia microcircolatoria e il suo ruolo nell'evoluzione della cardiopatia sono tuttora da definire.

Bibliografia

1. Tauchert M, Hilger HH. Application of the coronary reserve concept to the study of myocardial perfusion. In: *The Pathophysiology of Myocardial*

- Perfusion, W Shaper (ed.) Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp 141-67, 1979.
2. Marcus ML, Mueller TM, Eastham CL. Effects of short- and long-term ventricular hypertrophy on coronary circulation. *Am J Physiol*, 241: H358-62, 1981.
 3. Marcus ML, Koyoanagi S, Harrison DG, Doty DB, Hiratzka LF, Eastham CL. Abnormalities in the coronary circulation that occur as a consequence of cardiac hypertrophy. *Am J Med*, 75: 62-6, 1983.
 4. Hittingher L, Mirsky I, Shen YT, Patrick TA, Bishop SP, Vatner SF. Hemodynamic mechanism responsible for reduced subendocardial coronary reserve in dogs with severe left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 92: 978-86, 1995.
 5. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol*, 44: 999-1006, 1979.
 6. Opherk D, Mall G, Zebe H, Schwartz F, Weheie E, Manthey J, et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation*, 69: 1-7, 1984.
 7. Brush JE Jr, Cannon RO 3rd, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, et al. Angina due to microvasculature disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *New Engl J Med*, 319: 1302-7, 1988.
 8. Gimelli A, Schneider Eicke J, Neglia D, Sambuceti G, Giorgetti A, Bigalli G, et al. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 31: 366-73, 1998.
 9. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Voght M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation*, 88: 993-1003, 1993.
 10. Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukia SV, Renwick G H, Selwyn AP, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation*, 87: 86-93, 1993.
 11. Antony I, Lerebours G, Nitemberg A. Loss of flow-dependent coronary artery dilatation in patients with hypertension. *Circulation*, 91: 1624-8, 1995.
 12. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve. A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med*, 307: 1362-7, 1982.
 13. Eberli FR, Ritter M, Schwitter J, Bortone A, Schneider J, Hess OM, et al. Coronary reserve in patients with aortic valve disease before and after successful aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 12: 127-38, 1991.
 14. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries: mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 95: 892-8, 1997.
 15. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, et al.

- Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation*, 105: 470, 2002.
16. Camici P, Chiriatti G, Lorenzoni R, Bellina RC, Gistri R, Italiani G, et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 17: 879-86, 1991.
 17. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 349: 1027-35, 2003.

**IPERTROFIA, FIBROSI
E FUNZIONE MIOCARDICA**

La capacità funzionale nella transizione dall'ipertrofia alla dilatazione cardiaca

Marco Guazzi

Laboratorio di Fisiopatologia Cardiopolmonare, Divisione di Cardiologia,
Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Le basi fisiopatologiche che rendono ragione di uno stretto legame tra ipertrofia miocardica patologica e ridotta tolleranza all'esercizio fisico sono molteplici.

In assenza di ipertrofia cardiaca, la risposta durante esercizio fisico massimale è garantita dal progressivo incremento della gittata cardiaca grazie all'aumento di stroke volume, forza contrattile, frequenza cardiaca, e riduzione delle resistenze sistemiche e polmonari. L'incremento di gittata cardiaca può, tuttavia, attuarsi in tanto in quanto ad un determinato "output" corrisponde un altrettanto efficace riempimento o "input" ventricolare. I meccanismi responsabili dell'incremento di output non sono gli stessi che governano l'input ventricolare e, in parte, possono addirittura contrapporne la realizzazione. L'incremento cronotropo, infatti, pur essendo fondamentale per adeguare l'aumento di output, rende il periodo di tempo utile all'input progressivamente più breve. Risulta fondamentale, pertanto, che i meccanismi deputati al processo di eccitazione-rilasciamento ventricolare siano "sovraespressi" e permettano di regolare un riempimento maggiore in un tempo più rapido facendo sì che il gradiente pressorio transvalvolare incrementi senza che le pressioni in atrio si discostino dal range fisiologico. Questo si realizza grazie a una riduzione della pressione protodiastolica ventricolare a valori addirittura negativi, creando un effetto cosiddetto "suzione" capace di generare un gradiente transvalvolare senza aumento pressorio atriale (1, 2).

L'incremento della forza contrattile e della velocità di accorciamento sarcomerico che si manifestano come una riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro, genera un "recoil" elastico più marcato nella fase precoce della diastole. Oltre a questo processo, si realizza un'accelerazione del rilasciamento miocitario che è reso possibile grazie all'incrementato uptake di Ca^{2+} intracellulare da parte del reticolo sarcoplasmatico per aumento della concentrazione di adenosinmonofosfato ciclico (AMPc) (1). L'attivazione adrenergica, tipica della risposta all'esercizio e, in particolar modo, della via β -adrenergica gioca un ruolo fondamentale nell'incrementare la concentrazione di AMPc, poiché facilita così il passaggio transmembrana di Ca^{2+} e il suo rilascio dal reticolo sarcoplasmatico in fase sistolica e permette una rapida fosforilazione delle proteine regolatorie della membrana sarcoplasmatica con più rapido reuptake diastolico (1).

L'importanza di questi meccanismi è intuitiva in quanto un incremento pressorio in atrio causerebbe incremento pressorio a livello del circolo capillare polmonare con conseguente "ingorgo" polmonare, sensazione dispnoica e limitazione funzionale. Durante esercizio, il cuore normale è, pertanto, in grado di utilizzare una serie di meccanismi fisiologici grazie ai quali a un determinato output corrisponde un determinato input mantenendo la pressione capillare polmonare nei limiti di normalità. Proprio la perdita di questo equilibrio tra input e output sta alla base della limitazione in capacità funzionale che interviene in presenza di ipertrofia patologica.

Ipertrofia miocardica ed intolleranza all'esercizio: meccanica cardiaca e risvolti funzionali

Lo sviluppo di ipertrofia miocardica è un meccanismo compensatorio deputato alla normalizzazione dello stress parietale e al mantenimento di una normale funzione ventricolare sinistra in presenza di sovraccarico pressorio. Lo studio di modelli sperimentali e umani ha chiaramente documentato che l'ipertrofia cosiddetta compensata gradualmente evolve in una fase decompensata con sviluppo di insufficienza cardiaca (3), e che, in realtà, anche durante la fase compensatoria prendono corpo alterazioni fisiopatologiche tipiche che condizionano la meccanica cardiaca (4, 5) e, per l'appunto, la risposta all'esercizio. In uno studio recente condotto in ratti ipertesi Dahl Na⁺-sensibili è oggetto di studio la storia naturale della risposta funzionale durante sviluppo di ipertrofia e successiva transizione verso la dilatazione. In particolare, è stato indagato se e quando l'ipertrofia ventricolare sinistra compensata diventi responsabile di limitazione funzionale, sottoponendo il gruppo di ratti Na⁺-sensibili e il gruppo di controllo (Na⁺-resistente) ad una valutazione funzionale massimale a cadenza settimanale. Il modello di ratto Dahl ha una storia naturale tipica di cardiopatia ipertensiva presentando un progressivo incremento pressorio con l'inizio della dieta ad elevato contenuto di Na⁺, sviluppo di ipertrofia dopo 10-12 settimane di dieta, e transizione verso la dilatazione dopo circa 18 settimane (6). La capacità funzionale (tempo di esercizio) si manteneva immodificata durante le prime 8 settimane di ipertensione, suggerendo che l'incremento pressorio di per sé non causava intolleranza all'esercizio. Nella fase tra la settimana 9 e la 12, il tempo di esercizio si riduceva in tutti i ratti Na⁺-sensibili. Al manifestarsi di una riduzione della performance pari a circa il 25% della capacità massimale i ratti Na⁺-sensibili presentavano un incremento della massa cardiaca e ipertrofia ventricolare sinistra, una normale o addirittura aumentata contrattilità ventricolare (frazione di accorciamento vs stress parietale) e una chiara alterazione della funzione diastolica (valutata mediante ultrasonografia Doppler) come suggerito dal pattern di flusso transmitralico con morfologia prevalente di tipo pseudonormalizzato. Il loop pressione-volume non indicava alcuna differenza di posizione e/o pendenza della porzione diastolica rispetto a quanto misurato nei ratti di controllo (7). Questo studio, in accordo con evidenze precedenti, confermava l'importanza della funzione diastolica nella risposta massimale da sforzo e permetteva di identificare il momento temporale

in cui l'intolleranza allo sforzo interveniva, vale a dire quella fase in cui, a funzione sistolica normale, si verificava un'alterazione del rilasciamento attivo con mantenimento, tuttavia, delle proprietà passive della camera ventricolare. Nonostante la disfunzione diastolica venga spesso considerata un'entità unica, essa è caratterizzata da un ampio spettro di variabilità e severità; le osservazioni soprariportate sono la prova che modificazioni anche precoci di funzione diastolica possano acquisire rilevanza fisiopatologica fondamentale.

Passando dal modello sperimentale all'uomo, in 102 soggetti con normale frazione d'eiezione, di cui un'ampia porzione con ipertrofia ventricolare sinistra e incremento della massa cardiaca, lo studio "cross-sectional" della funzione diastolica combinando l'analisi Doppler del flusso transmitralico con l'analisi Doppler tissutale, ha confermato una chiara associazione tra le alterazioni del rilasciamento attivo e la ridotta capacità da sforzo quantificata in METs (8). Misurando il rapporto velocità onda E mitralica/onda Ea dell'annulus valvolare mitralico si identificava in maniera più precisa il sottogruppo di pazienti con alterata performance da sforzo. È acquisito, infatti, che a differenza della E mitralica, l'Ea tissutale è meno influenzata da frequenza cardiaca e/o variazioni di precarico e postcarico, e correla con la costante di tempo di rilasciamento isovolumetrico (π) misurata invasivamente (9). Il rapporto E/Ea fornisce una misura valida e affidabile della pressione di riempimento ventricolare sinistro (10-12); i pazienti che presentavano un pattern da alterato rilasciamento con rapporto E/Ea ≥ 10 avevano una capacità funzionale compromessa.

Queste osservazioni si riferiscono al comportamento della funzione diastolica valutata a riposo e non escludendo che specifiche ulteriori alterazioni della fase diastolica e/o sistolica ventricolare possano manifestarsi durante sforzo. In uno studio, divenuto classico, condotto da Kitzman et al. (13) su pazienti con importante ipertrofia concentrica, normale frazione d'eiezione ventricolare sinistra e quadro clinico di insufficienza cardiaca severa (classe NYHA III-IV) si dimostrava durante esercizio massimale "symptom-limited" un progressivo anormale incremento della stiffness di camera, rivelato dallo spostamento in alto e a sinistra della curva pressione di cuneo polmonare vs volume telediastolico). L'incapacità da parte di questi pazienti di sfruttare il meccanismo di Frank-Starling, determinava limitazione precoce all'esercizio e congestione polmonare. Tale comportamento sembra dettato da due fattori. Da un lato, l'eccessivo incremento di rigidità parietale che crea impedimento ad accogliere anche minimi incrementi di volume da parte della camera ventricolare. Dall'altro, l'eccessivo incremento della pressione di cuneo polmonare per volumi diastolici costanti fa apparire possibile la concomitante insorgenza di ischemia subendocardica; evenienza che si sovrappone e aggrava ulteriormente le anomalie strutturali intrinseche responsabili di alterato rilasciamento ventricolare e aumentata rigidità parietale. Esistono, infatti, importanti interazioni tra la condizione di ipertrofia miocardica ed ischemia. Il cuore con ipertrofia concentrica secondaria a stato ipertensivo cronico o stenosi valvolare aortica, è altamente suscettibile all'evenienza di ischemia subendocardica, particolarmente in condizioni di aumentata domanda di O₂ come si verifica durante esercizio fisico. La rilevanza fisiopatologica del-

l'insorgenza di ischemia subendocardica da sforzo è ulteriormente enfatizzata dal fatto che essa si può rendere responsabile anche di un'alterata risposta contrattile durante esercizio. In uno studio (14) condotto in 41 pazienti con cardiopatia ipertensiva è stato osservato un comportamento disparato per quanto attiene alla risposta in frazione d'eiezione durante sforzo. In 22 pazienti la frazione d'eiezione incrementava di almeno il 5%, mentre nei restanti 19 la frazione d'eiezione incrementava meno del 5% o addirittura si riduceva. Questi pazienti erano quelli che presentavano massa cardiaca maggiore e più importante alterazione del riempimento ventricolare sinistro, che si rendevano responsabili non solo di una riduzione di precarico ma anche di una ridotta funzione sistolica. In linea con queste osservazioni, autori giapponesi (15) hanno dimostrato, in soggetti ipertesi con incremento della massa ventricolare sinistra, che proprio un'alterazione della funzione sistolica (diminuita pendenza della relazione forza-frequenza) durante stimolo inotropo, quale il pacing ventricolare, può rappresentare un segno iniziale del passaggio da ipertrofia fisiologica ad ipertrofia patologica.

Proprio l'appiattimento della relazione forza-frequenza e, in particolar modo, la mancata risposta allo stimolo adrenergico da sforzo, caratterizza la perdita di funzione contrattile miocardica e rappresenta la condizione tipica di passaggio dall'ipertrofia compensata a quella non più compensata con dilatazione cardiaca (16).

La dinamica del cuore ipertrofico si caratterizza, pertanto, per sicure modificazioni della fase di input diastolico e possibili alterazioni della fase di output; queste ultime, prevalenti durante esercizio.

L'ipertrofia miocardica e l'incremento di massa cardiaca sono il substrato di quella condizione clinica, ad impatto epidemiologico crescente, definita come scompenso cardiaco su base diastolica o con frazione d'eiezione ventricolare sinistra conservata (17). In uno studio multicentrico in corso di pubblicazione (18) che ha coinvolto 409 soggetti con scompenso cardiaco di differente severità, è stata indagata la capacità funzionale cardiopolmonare al fine identificare quale anomalia metabolica da sforzo caratterizzi i pazienti con funzione sistolica preservata. Suddividendo la popolazione in base a 3 differenti cutoff di frazione d'eiezione ventricolare sinistra ($\geq 40\%$, $\geq 45\%$, $\geq 50\%$) in accordo ai differenti limiti considerati in letteratura, veniva documentato che la popolazione di pazienti distribuita al di sopra del cutoff considerato (in particolare la popolazione con frazione d'eiezione $> 50\%$) aveva una performance massima, valutata mediante consumo di O₂ sostanzialmente conservata a fronte di un'abnorme risposta ventilatoria. Queste osservazioni suggeriscono una maggior importanza fisiopatologica del difetto di input e delle sue ripercussioni sul circolo polmonare.

Ipertrofia miocardica ed intolleranza all'esercizio: meccanismi cellulari

Un'alterazione della via di trasduzione β -adrenergica è stata a più riprese identificata in diversi modelli di ipertrofia ventricolare sinistra quale responsabile delle alterazioni vuoi del processo di rilasciamento che di contrazione del cuore ipertrofico (19).

Nonostante il numero di studi eseguiti su modelli animali con ipertensione acquisita o geneticamente determinata sia consistente, rimane ancora non chiaramente definito quale fattore della cascata di stimolo della via adrenergica sia interessato dal processo patologico. Questa incertezza in parte dipende dal tipo di modello considerato e dal grado di ipertrofia stessa come dimostrato dal fatto che in cuori di ratti con ipertensione spontanea o renovascolare la densità dei β -recettori può essere ridotta (20), immutata (21) o addirittura aumentata (22). Sia nel modello spontaneamente iperteso (23) che in quello di ipertrofia ventricolare da sovraccarico pressorio secondario a legatura aortica (4), un incremento specifico di chinasi β 1-recettoriale è risultata essere l'alterazione chiave della risposta della via adrenergica. Nel modello di ratto iperteso Dahl, la densità dei β -recettori sembra essere normale, ma la risposta dose-relata all'infusione di isoproterenolo risulta ridotta. L'assenza di modificazioni alla somministrazione di isoproterenolo dopo inattivazione delle proteine G inibitorie e il mantenimento sia del processo di influsso di Ca^{2+} intracellulare che di rilascio di Ca^{2+} -indotto, suggeriscono che, in questo modello, l'anomalia della via β -adrenergica riguarda la fase di accoppiamento β -recettore-mediante intracellulare (adenil-ciclasa). A conferma, l'aumento di attività dell'adenil-ciclasa risultava inibito dopo stimolo vuoi β -recettoriale che della proteina G stimolatoria (5). In questo modello, un difettoso accoppiamento recettoriale sembra, pertanto, essere alla base della desensitizzazione della via β -adrenergica e contribuire in modo verosimilmente rilevante alla insorgenza della intolleranza allo sforzo fisico (7).

Oltre alle alterazioni della via β -adrenergica, vi sono meccanismi cellulari indotti dalla maggior vulnerabilità del miocardio ipertrofico all'insulto ischemico che aggravano la disfunzione sistolo-diastolica del cuore ipertrofico. L'ischemia altera, almeno teoricamente, tutti i fattori cellulari coinvolti nel processo di eccitazione/contrazione e ripolarizzazione/rilasciamento. Tra questi il movimento ionico di Na^+ e Ca^{2+} , il livello di ATP, ADP, creatin-fosfato e fosfati inorganici ([Pi]) e il pH intracellulare. Sia la concentrazione di [Pi] che il pH alterano la sensibilità dei miofilamenti al Ca^{2+} e possono, pertanto, influenzare la tensione sistolica e diastolica dei miofilamenti per ogni concentrazione di Ca^{2+} . In particolare, un aumento di Ca^{2+} intracellulare e/o una riduzione della disponibilità di ATP possono aumentare la tensione diastolica dei miofilamenti ed aggravare la disfunzione diastolica.

Ipertrofia miocardica ed intolleranza all'esercizio: interventi terapeutici

La potenzialità di ottenere una regressione delle anomalie meccaniche del cuore ipertrofico e, con esse, di poter migliorare il grado di tolleranza all'esercizio, rappresenta un punto chiave onde sia resa più favorevole la storia naturale di questi malati. Ipertrofia (24) e capacità funzionale (18) rivestono, infatti, un chiaro significato prognostico e costituiscono target terapeutici di fondamentale importanza. Alcuni approcci terapeutici di tipo farmacologico, quali l'uso di ACE-inibitore e AT_1 bloccante, si sono rivelati particolarmente efficaci verso l'ipertrofia miocardica e la disfunzione diastolica ad essa associata (25, 26). In particolare, in

uno studio condotto in 20 pazienti ipertesi con normale frazione d'eiezione il losartan (50 mg), somministrato per 2 settimane è risultato essere in grado di migliorare la performance da sforzo, soprattutto nei soggetti con disfunzione diastolica e risposta ipertensiva durante esercizio (27).

Nonostante queste evidenze, le prospettive più promettenti provengono dai risultati, per la verità riguardanti prevalentemente modelli animali, di programmi di training fisico programmato. L'attività aerobia basata su esercizio isotonico dinamico (l'esercizio di tipo isometrico causa modificazioni geometriche ventricolari simili a quelle riscontrate in presenza di cardiopatia ipertensiva) (28), ha la potenzialità di agire favorevolmente sui molteplici substrati sfavorevoli dell'ipertrofia patologica. Infatti, sebbene le basi fisiopatologiche per il miglioramento della funzione diastolica associata all'ipertrofia dopo training fisico non siano completamente definiti, esiste evidenza di un'efficacia a diversi livelli. In modelli animali di ipertrofia patologica sono state documentate modificazioni favorevoli riguardanti:

- a) la regolazione del Ca^{2+} intracellulare (29);
- b) il tipo e la distribuzione delle proteine contrattili sarcomeriche (30, 31);
- c) il ripristino di una normale responsività della via α -adrenergica (23, 32);
- d) la protezione verso l'insulto ischemico con aumento della tolleranza al processo ischemico-riperfusivo (33, 34);
- e) la possibilità di modificare le caratteristiche della matrice extracellulare e il contenuto di collagene miocardico (35).

Questo rimane un capitolo ancora in buona parte da scrivere, il cui interesse conoscitivo è pari all'importanza clinica.

Bibliografia

1. Katz AM. Physiology of the heart. New York: Raven Press, 178-195, 1992.
2. Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circ Res*, 70: 9-19, 1992.
3. Feldman AM, Weimberg EO, Ray PE, Lorell BH. Selective changes in cardiac gene expression during compensated hypertrophy and the transition to cardiac decompensation in rats with chronic aortic banding. *Circ Res*, 73: 184-192, 1993.
4. Choi DJ, Koch WJ, Hunter JJ, Rockman HA. Mechanism of β -adrenergic receptor desensitization in cardiac hypertrophy is increased β -adrenergic receptor kinase. *J Biol Chem*, 272: 17223-17229, 1997.
5. Nakata K, Communal C, Lim CC, Jain M, Suter TM, Eberli FR, Satoh N, Colucci WS, Apstein CS, Liao R. Altered β -adrenergic signal trasduction in nonfailing hypertrophied myocytes from Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol*, 279: H2502-H2508, 2000.
6. Inoko M, Kihara Y, Morii I, Fujiwara H, Sasayama S. Transition from compensatory hypertrophy to dilated, failing left ventricles in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol*, 267: H2471-H2482, 1994.
7. Guazzi M, Brenner DA, Apstein CS, Saupe KW. Exercise intolerance in rats

- with hypertensive heart disease is associated with impaired diastolic relaxation. *Hypertension*, 37: 204-208, 2001.
8. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance. Insights from tissue Doppler imaging. *Circulation*, 109: 972-977, 2004.
 9. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol*, 37: 278-285, 2001.
 10. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 99: 254-261, 1999.
 11. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 102: 1788-1794, 2000.
 12. Dagdelen S, Eren N, Karabulut H et al. Estimation of left ventricular end-diastolic pressure by color M-mode Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 14: 951-958, 2001.
 13. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR et al. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*, 17: 1065-1072, 1991.
 14. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, Maron BJ, Bacharach SL, Bonow RO. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: diastolic mechanism for systolic dysfunction during exercise. *Circulation*, 81: 978-986, 1990.
 15. Inagaki M, Yokota M, Izawa H, Ishiki R, Nagata K, Iwase M, Yamada Y, Koide M, Sobue T. Impaired force-frequency relations in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. A possible physiological marker of the transition from physiological to pathological hypertrophy. *Circulation*, 99: 1822-1830, 1999.
 16. Ross J Jr, Miura T, Kambayashi M, Eising GP, Ryu KH. Adrenergic control of the force-frequency relation. *Circulation*, 92: 2327-2332, 1995.
 17. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 289: 194-202, 2003.
 18. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, in press, 2005.
 19. Castellano M, Bohm M. The cardiac β -adrenoreceptor-mediated signaling pathway and its alterations in hypertensive heart disease. *Hypertension*, 29: 715-722, 1997.
 20. Ayobe MH, Tarazi RC. Beta-receptors and contractile reserve in left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 5: 192-197, 1993.
 21. Mukherjee A, Graham RM, Sagalowsky AI, Pettinger W, McCoy KE. Myocardial beta-adrenergic receptors in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *J Mol Cell Cardiol*, 12: 1263-1272, 1980.

22. Kumano K, Upsher ME, Khairallah PA. Beta adrenergic receptor response coupling in hypertrophied hearts. *Hypertension*, 5: 175-183, 1983.
23. Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Sakai S, Kobayashi T, Fujii N, Miyazaki H, Matsuda M, Yamaguchi I. Physiological and pathological cardiac hypertrophy induce different molecular phenotypes in the rat. *Am J Physiol*, 281: R2029-R2036, 2001.
24. Gosse P. Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular risk. *J Hypertens*, 23 Suppl 1: S27-33, 2005.
25. Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation*, 90: 2761-2771, 1994.
26. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, Palmieri V, Papademetriou V, Dahlof B, Aalto T, Gerds E, Devereux RB. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*, 105: 1071-1076, 2002.
27. Warner JG Jr, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol*, 33: 1567-1572, 1999.
28. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, et al. Morphology of the "athlete's heart" assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol*, 74: 802-806, 1994.
29. Shaible TF, Ciabrone CJ, Capasso JM, Sheuer J. Cardiac conditioning ameliorates cardiac dysfunction associated with renal hypertension in rats. *J Clin Invest*, 73: 1086-1094, 1984.
30. Sheuer J, Malhotra A, Hirsch G et al. Physiologic cardiac hypertrophy corrects cardiac contractile protein abnormalities associated with pathologic hypertrophy in rats. *J Clin Invest*, 70: 1300-1306, 1982.
31. Schaible TF, Malhotra A, Ciabrone GJ, Scheuer J. Chronic swimming reverses cardiac dysfunction and myosin abnormalities in hypertensive rats. *J Appl Physiol*, 60: 1435-41, 1986.
32. MacDonnell SM, Kubo H, Crabbe DL, Renna BF, Reger PO, Mohara J, Smithwick LA, Koch WJ, Houser S, Libonati JR. Improved myocardial α -adrenergic responsiveness and signaling with exercise training in hypertension. *Circulation*, 111: 3420-3428, 2005.
33. Kihlstrom M. Protection effect of endurance training against reoxygenation-induced injuries in rat heart. *J Appl Physiol*, 68: 1672-1678, 1990.
34. Bowles DK, Starnes JW. Exercise training improves metabolic response after ischemia in isolated, working rat heart. *J Appl Physiol*, 76: 1608-1614, 1994.
35. Burgess ML, Buggy J, Price RL, et al. Exercise-and hypertension-induced collagen changes are related to left ventricular function in rat hearts. *Am J Physiol*, 270: H151-H159, 1996.

Diastolic function in left ventricular hypertrophy

Gerard P. Aurigemma

University of Massachusetts Medical School, Division of cardiovascular medicine, Worcester, USA

This lecture will emphasize clinical aspects of diastolic function in patients with hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy. The audience will emerge with a better understanding of: 1) the relationship between hypertension and left ventricular hypertrophy; 2) the relationship between diastolic dysfunction and diastolic heart failure; 3) how current ultrasound techniques assess diastolic function and how they may be used in clinical practice for patient management.

Outline

Relevance of diastolic dysfunction in clinical practice

We will review the various definitions of left ventricular hypertrophy in clinical practice, and the incidence of hypertrophy in among patients with hypertension. We will also discuss the incidence and possible mechanisms of heart failure in hypertension. One topic of emphasis will be the various paradigms of the “transition” to heart failure, and this discussion may reinforce the comments of some of the other speakers in this session.

Review of the physiology of diastolic function

There will be a brief discussion of the major abnormalities of diastolic function, namely abnormal relaxation and abnormal passive properties (stiffness) of the left ventricle. Some recent data published by my colleagues and I will be cited.

Clinical methods used to measure diastolic function

This part of the lecture will review the three major ultrasound techniques (transmitral velocity, pulmonary vein velocity, and tissue Doppler velocity) and how they may be used to estimate diastolic function. The pitfalls and limitations of these techniques will be emphasized. Some recent literature from Dr. Redfield and Dr. Wachtell will be reviewed; these important papers give the audience an understanding of the prevalence in the general population and in the hypertensive population of diastolic abnormalities.

Case examples of various disorders of diastolic function

In this part of the lecture a number of case studies will be reviewed. There will be a case of relaxation abnormality, a case of diastolic heart failure, an infiltrative disorder, a case of presbycardia, among others. Some will feature hemodynamic correlations.

Systolic function in left ventricular hypertrophy

Giovanni de Simone

Echocardiography Laboratory, Department of Clinical and Experimental Medicine, Federico II University Hospital, School of Medicine, Napoli

The left ventricular (LV) chamber performance is the result of complex mechanical processes involving myocardial structures of ventricular wall, regulated by the interaction among different myocardial muscle layers with different spatial orientations, in a way that when LV wall thickens during systole, the radial change of LV chamber is much greater than the shortening of single myocardial fibers (1). Under usual conditions, in fact, single sarcomeres shorten by about 15% (2), while systolic shortening measured at the level of endocardium is about twice as great, but can easily reach 40%. The reason of this difference is in the myocardial architecture.

Myocardial architecture is an assembly of muscular layers, similar to the layers of an onion (3). These muscular layers are differently oriented and, roughly, three types of orientations can be recognized: the two external muscular layers (sub-epicardial and sub-endocardial) are prevalently longitudinal and helically oriented, whereas the larger middle layer is principally oriented in the circumferential direction. Although the transition among the different orientations is gradual, this simplification makes it possible to derive many physiological inferences applicable to the clinical setting. Geometric considerations suggest that with 15% shortening, a cylindrical myocardial fiber should thicken by about 8.5%. The sum of these two forces (i.e. meridional and radial) *in differently oriented myocardial layers* produces the phenomenon of “cross-fiber shortening” of the LV radius, *associated with a “cross-fiber thickening”* of the myocytes which is characteristic and particularly evident at the inner sub-endocardial longitudinal layer (4), because in that site the combined effect of all outer muscular layers converges.

Thus, LV chamber size reduction during systole is the consequence of the simultaneous contraction of myocardial layers in the different directions. The greatest proportion of ventricular myocardium (about 60%) is in the midwall, is oriented circumferentially and accounts for circumferential LV contraction, explaining the fundamental role of minor-axis shortening in squeezing of LV cavity and sustaining ejection fraction, as compared to longitudinal shortening (5).

The concept that LV ejection is also a function of the chamber's geometry, namely of the wall thickness/chamber radius ratio (relative wall thickness), is a conse-

quence of the anatomic arrangement of myocardial fibers. When LV wall thickness is increased, a given magnitude of systolic wall thickening and of the consequent endocardial shift toward the cavity's center, can be obtained with lesser myocardial fiber shortening. Because of this reciprocal relation between wall thickness and the amount of myocardial fiber shortening needed to cause a given displacement of the endocardium, the magnitude of systolic shortening measured at the endocardium does not directly reflect the intramural shortening. It can be calculated that for a 15% fiber shortening the endocardial displacement caused by the three-layered LV wall thickening is about 54%, which has been verified in human studies (1).

Studies using the tagging MRI technique have directly documented the phenomenon of *cross-fiber shortening*, demonstrating that segmental intramural shortening can markedly increase its effect at the endocardial level. Rademakers et al. (4) confirmed that "cross-fiber shortening" is more evident at the endocardial than at the epicardial level and is more pronounced than the shortening of either endocardial or epicardial fibers along their longitudinal axis. Systolic shortening of longitudinally-oriented subepicardial and subendocardial fibers squeezes the circumferentially oriented fibers at the midwall level, thereby potentiating cross-fiber myocyte thickening and cross-fiber LV radius shortening.

This mechanism of endocardial amplification is useful to enhance the effect of a reduced myocardial fiber shortening, to yield better parietal thickening and endocardial excursion and suggests that a depressed fiber shortening can be a biological signal for LV remodeling in order to preserve LV chamber function. The magnitude of amplification produced by "cross-fiber shortening" increases progressively from epicardium to endocardium, yielding a "*contractile gradient*" that proceeds from the most external epicardial layers toward the inner sub-endocardial layer, as it has been demonstrated comparing 50 normotensive and 50 hypertensive subjects (6). An increased relative wall thickness in hypertensive patients compensate for depression of wall contractility and a marked dependence of ejection-phase indexes of LV chamber function on LV geometry is therefore evident.

Another component of myocardial performance that needs to be considered is the force limiting LV ejection, i.e. myocardial afterload, which can be measured as wall stress at end-systole, according to the principles of Laplace's law. Although useful in clinical applications, Laplace-based estimation of myocardial afterload is a simplification which holds a number of errors. Among them, one important is that this measure of myocardial afterload is uni-directional, and does not take into account the phenomenon of cross-fiber shortening, that amplifies at the endocardial level the real extent of shortening of single myocardial layers. Thus, at a given inotropic state, a greater wall thickness will reduce end-systolic wall stress, and, simultaneously, will enhance effects of cross-fiber shortening at the endocardial level: as a consequence, for a given myocardial afterload and inotropic state, LV chamber size shrinkage during systole will be greater as the LV wall is thicker. This biological phenomenon is at the basis of the evidence of the apparently supra-normal LV systolic function in hypertensive patients reported in the

1980s, leading to the suggestion that contractility could be increased in those patients (7). As part of a compensatory mechanism, in many hypertensive patients LV chamber contractility is indeed supranormal as compared to the mean level of wall stress measured across the LV wall. This occurs because, at a given myocardial afterload, the result of the interaction among the differently alligned myocardial fibers causes the magnitude of endocardial displacement to depend negatively on the magnitude of wall stress but positively on the absolute (and especially on the relative) LV wall thickness.

Another interesting difference between shortening measured at the level of endocardium or midwall is related to the effect of age. For a given level of end-systolic stress, both endocardial and midwall shortening decreased by 0.32%/year and 0.26%/year, respectively in children and adolescents (during body growth). When body growth is completed, during adulthood and maturity, midwall shortening continues to decrease by 0.02%/year in adults, whereas endocardial shortening increases with aging by 0.05%/year (8). This difference is related to the increase in wall thickness accompanying maturity.

The difference between LV chamber and wall mechanics has potentially important clinical implications. LV minor-axis shortening at the endocardium and at the midwall were evaluated in 294 hypertensive patients in a 10-year follow-up. During follow-up, 50 patients experienced at least one adverse cardiovascular morbid event and 14 died of cardiac causes. Reduced midwall shortening, but not endocardial shortening predicted fatal and non-fatal cardiovascular events and this adverse association was especially evident at the highest value of LV mass (9).

In conclusion, LV chamber contraction in systole is the consequence of the amplification at the endocardial level of the interaction among differently alligned myocardial fibers. This amplification is a function of wall thickness. Increased wall thickness can enhance at the endocardial level the effect of reduced myocardial fiber shortening, allowing preservation of ejection fraction despite depressed midwall shortening, through a "contractile gradient" proceeding from epicardium to endocardium. This phenomenon has been documented in arterial hypertension and is at the basis of the better prediction of cardiovascular risk in hypertensive patients by measures of LV wall mechanics than measures of LV chamber function.

References

1. de Simone G, Devereux RB. Rationale of echocardiographic assessment of left ventricular wall stress and midwall mechanics in hypertensive heart disease. *Eur J Echocardiogr*, 3 (3): 192-198, 2002.
2. Sonnenblick EH, Ross J Jr., Covell JW, Spotnitz HM, Spiro D. The ultrastructure of the heart in systole and diastole. Changes in sarcomere length. *Circ Res*, 21 (4): 423-431, 1967.
3. Lower R. *Tractus de Corde*. London. Franklin K, editor. Translation 1932. Oxford, Oxford University Press, 1669.

4. Rademakers FE, Rogers WJ, Guier WH, Hutchins GM, Siu CO, Weisfeldt ML, Weiss JL, Shapiro EP. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation*, 89 (3): 1174-1182, 1994.
5. de Simone G, Ganau A, Roman MJ, Devereux RB. Relation of left ventricular longitudinal and circumferential shortening to ejection fraction in the presence or in the absence of mild hypertension. *J Hypertens*, 15 (9): 1011-1017, 1997.
6. de Simone G, Ganau A, Roman MJ, Mureddu GF, Devereux RB. Echocardiographic evidence of transmural contraction gradient: the role of left ventricular geometry in sustaining chamber function in human hypertension. *High Blood Press*, 6: 130-136, 1997.
7. de Simone G, Di Lorenzo L, Moccia D, Costantino G, Buonissimo S, de Divitiis O. Hemodynamic hypertrophied left ventricular patterns in systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 60 (16): 1317-1321, 1987.
8. de Simone G, Kimball TR, Roman MJ, Daniels SR, Celentano A, Witt SA, Devereux RB. Relation of left ventricular chamber and midwall function to age in normal children, adolescents and adults. *Ital Heart J*, 1 (4): 295-300, 2000.
9. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation*, 93 (2): 259-265, 1996.

Fisiopatologia dell'interstizio miocardico del cuore ipertrofico

Stefano Perlini, Rossana Tozzi, Chiara Gatti, Giuseppina Palladini

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Sezione di Medicina Interna,
Malattie Vascolari e Metaboliche, Università degli Studi, IRCCS, Policlinico S. Matteo, Pavia

Le nostre conoscenze sulle caratteristiche fisiopatologiche dell'interstizio miocardico del cuore ipertrofico sono soprattutto basate su quanto sappiamo dell'ipertrofia ventricolare sinistra da sovraccarico cronico di pressione, secondaria ad ipertensione arteriosa oppure a stenosi aortica. Tale quadro non rispecchia necessariamente quanto osservabile in altre forme di ipertrofia, quali quelle secondarie a sovraccarico cronico di volume (ad esempio per insufficienza aortica oppure mitralica), oppure alla cardiopatia ipertrofica, all'ipertrofia del ventricolo destro, oppure ancora all'ipertrofia che si osserva nelle regioni della camera ventricolare definite come remote rispetto a quelle andate incontro a necrosi per infarto miocardico e che partecipano a quell'insieme di processi che vengono definiti come rimodellamento post-ischemico. D'altro canto alcune caratteristiche fisiopatologiche sono abbastanza comuni a queste diverse forme di ipertrofia miocardica, quali ad esempio le modificazioni qualitative e quantitative della matrice extracellulare, l'aumento della deposizione di collagene sinteticamente definibile come fibrosi, la maggiore suscettibilità alle aritmie e le alterazioni della funzione diastolica.

Avendo ben chiara questa doverosa premessa, le note che seguono fanno riferimento ad alcune delle caratteristiche principali della fisiopatologia dell'interstizio miocardico nel contesto dell'ipertrofia ventricolare sinistra da sovraccarico di pressione, che rappresenta uno dei principali meccanismi mediante i quali il cuore si adatta ad un aumento cronico delle condizioni di postcarico. Si tratta ad esempio dell'ipertrofia ventricolare sinistra osservabile nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa oppure da stenosi aortica e che può essere riprodotta in laboratorio mediante una serie di modelli sperimentali. Dal punto di vista clinico la rilevanza delle alterazioni della struttura e della funzione del miocardio osservabili in tale forma di ipertrofia appare notevole se si consideri da un lato la diffusione dell'ipertensione arteriosa (ed in misura minore della stenosi aortica) nella popolazione generale e dall'altro la constatazione della sua importanza nella genesi dell'insufficienza cardiaca congestizia, che vede nella cardiopatia iperten-

siva uno dei principali determinanti. Dal punto di vista più strettamente biologico è affascinante lo studio dei meccanismi di adattamento del miocardio ad una condizione nella quale la pompa cardiaca viene esposta ad un sovraccarico cronico di pressione, ossia ad un aumento del postcarico contro il quale essa si trova a lavorare; tale condizione comporta modificazioni a livello funzionale (sia in sistole che in diastole), strutturale (sia della componente cardiomiocitaria che di quella non cardiomiocitaria), elettrofisiologico, biochimico, energetico e genico, con una vera e propria “ri-programmazione” dell’espressione genica sia di componenti strutturali che dei complessi meccanismi di trasmissione intracellulare ed extracellulare dei diversi segnali biologici.

Dal punto di vista strettamente meccanico, l’ipertrofia ventricolare sinistra può essere vista come un fondamentale meccanismo di adattamento che consente alla pompa cardiaca di mantenere una normale portata cardiaca nonostante l’eccessivo postcarico contro il quale essa deve contrarsi. Quando la tensione sistolica supera in modo continuo od intermittente i valori normali, il cuore si adatta in tempi abbastanza rapidi a tale aumento del postcarico mediante un incremento della massa ventricolare, che passa attraverso l’attivazione di una serie di stimoli nervosi, umorali e meccanici i quali inducono modificazioni dell’espressione genotipica e fenotipica delle cellule che compongono la parete miocardica. Tale aumento della massa ventricolare sinistra è conseguente all’ipertrofia sia della componente muscolare (cardiomiociti) che della matrice interstiziale (Fig. 1) e tende a ridurre la tensione sistolica in base alla legge di Laplace.

La risposta al sovraccarico di pressione è caratterizzata da ipertrofia dei cardiomiociti e da rimodellamento dell’interstizio, che implica sintesi e degradazione della matrice extracellulare, ivi incluso il collagene fibrillare interstiziale.



Fig. 1 - Confronto schematico tra miocardio normale (a sinistra) ed ipertrofico (a destra). Sono evidenziati gli effetti dell’ipertrofia a livello di cardiomiociti, interstizio e capillari intramiocardici.

Durante lo sviluppo di ipertrofia, infatti, parallelamente all'aumento della massa contrattile si verifica un anormale accumulo di collagene nel contesto dell'interstizio ed attorno alla tonaca avventizia delle arteriole coronariche intramiocardiche. Tale fibrosi perivascolare ed interstiziale comporta una serie di conseguenze che risultano fondamentali nella fisiopatologia del miocardio ipertrofico. Tra queste se ne ricordano di seguito alcune.

Rigidità miocardica

Le modificazioni strutturali sia quantitative che qualitative della matrice extracellulare comportano un aumento della rigidità miocardica, in particolare di quella impalcatura di sostegno nel contesto della quale si svolge l'attività meccanica resa possibile dalla contrazione e dal rilasciamento dei singoli cardiomiociti e dall'effetto cooperativo della loro attività "ordinata" e sincrona. Tale aumentata rigidità da un lato impedisce il progressivo "sfiancamento" della cavità ventricolare sinistra conseguente all'eccessivo postcarico secondario al sovraccarico pressorio; in altre parole l'aumento della resistenza meccanica della matrice extracellulare si oppone alla progressiva dilatazione della camera ventricolare sinistra, contribuendo al mantenimento della geometria del ventricolo ed all'allineamento strutturale dei cardiomiociti. D'altro canto l'aumento della rigidità miocardica comporta una alterazione della funzione diastolica (Fig. 2), rendendo meno agevole il riempimento della cavità ventricolare sinistra sia durante le prime fasi della diastole che sotto l'impulso della contrazione atriale. Inoltre l'aumentata rigidità del muscolo cardiaco potrebbe contribuire a spiegare almeno in parte alcune delle modificazioni della funzione sistolica che si osservano nel cuore ipertrofico.

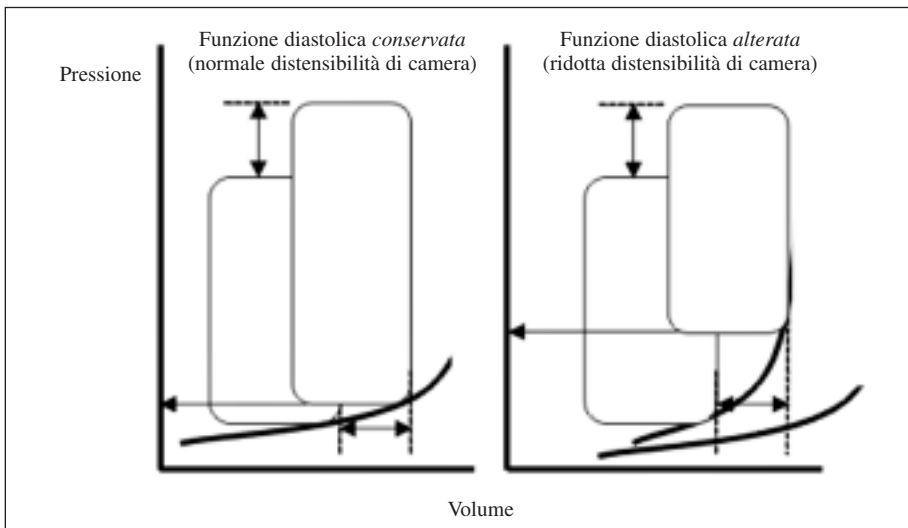


Fig. 2 - Effetto della disfunzione diastolica sulla risposta emodinamica ad un aumento di pressione arteriosa, in termini di cicli pressione-volume. A destra: cuore normale; a sinistra: cuore ipertrofico.

Perfusione tissutale

La fibrosi interstiziale altera il normale rapporto tra perfusione ematica e tessuto, in quanto aumentando la distanza tra capillari coronarici e cellule cardiache rende meno agevole il trasporto di ossigeno e sostanze nutritive e la rimozione di anidride carbonica e cataboliti. È inoltre verosimile che al di là di un aumento della distanza media tra singola cellula e singolo vaso capillare anche le modificazioni qualitative della matrice extracellulare ne alterino le proprietà di diffusione fondamentali negli scambi tra sangue e tessuto.

Proprietà elettriche

Le modificazioni a carico della matrice extracellulare comportano importanti alterazioni delle proprietà elettriche del miocardio e delle connessioni tra cardiomiociti e cardiomiociti, che sono fondamentali per la trasmissione regolare ed ordinata dell'impulso elettrico. Tali alterazioni associate agli effetti meccanici del sovraccarico pressorio ed alle modificazioni del profilo neuro-ormonale rendono ragione dell'aumentata suscettibilità del miocardio ipertrofico alle aritmie non soltanto ventricolari ma anche sopraventricolari. Per quanto riguarda queste ultime sono state infatti descritte alterazioni strutturali della matrice extracellulare del tessuto atriale che, in associazione al sovraccarico meccanico delle cavità atriali conseguente alle modificazioni delle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro, contribuiscono a spiegare l'aumentata suscettibilità del cuore ipertrofico alle aritmie sopraventricolari.

Studi sperimentali e clinici suggeriscono come il rimodellamento della matrice extracellulare del ventricolo sinistro svolga un ruolo fisiopatogenetico molto importante non soltanto nello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra ma anche nella progressione verso l'insufficienza cardiaca conclamata. Molto si discute su quali siano i meccanismi alla base della cosiddetta "transizione" dalla fase di compenso emodinamico a quella di insufficienza cardiaca, che sicuramente vede coinvolte alterazioni di tipo emodinamico, metabolico, energetico, neuro-endocrino e strutturale. Indubbiamente le modificazioni della struttura del tessuto miocardico che si verificano durante lo sviluppo di ipertrofia portano in sé il germe della successiva progressione verso lo scompenso, in quanto i cardiomiociti ipertrofici presentano un aumento delle loro richieste metaboliche ed un'incrementata suscettibilità a fenomeni necrotici e/o apoptotici. Inoltre occorre ricordare come a livello dell'interstizio miocardico siano presenti fenomeni di natura infiammatoria con attivazione di una serie di citochine e chemochine che si stanno sempre più rivelando come componenti molto importanti della risposta tissutale allo stimolo ipertrofico e del danno che ne consegue.

Nello studio delle conseguenze funzionali delle modificazioni dell'interstizio miocardico associate all'ipertrofia, appare abbastanza intuitivo riconoscere come l'aumentata rigidità del muscolo cardiaco secondaria allo sviluppo di fibrosi comporti una riduzione della distensibilità della camera ventricolare sinistra e pertanto della sua capacità di accogliere durante la fase di riempimento un dato volume di sangue mantenendo determinati livelli di pressione diastolica.

Questo si traduce nelle ben note modificazioni della funzione diastolica che risultano associate all'ipertrofia ventricolare sinistra. Si osservano infatti modificazioni del rilasciamento del muscolo cardiaco, fenomeno energeticamente attivo soprattutto per quanto riguarda tutto l'insieme dei processi che portano alla ricaptazione del calcio dalle proteine contrattili ed all'allungamento dei sarcomeri, nonché della distensibilità della camera ventricolare, durante le fasi di riempimento diastolico sia passivo che attivo, ossia conseguente al contributo meccanico dato dalla sistole atriale.

Tali alterazioni della funzione diastolica sono facilmente evidenziabili a livello di cardiomiociti isolati, di preparati muscolari quali quelli di trabecole oppure di muscolo papillare, di cuore isolato, oppure di cuore "in situ" in un passaggio continuo tra quanto osservabile in laboratorio e quanto verificabile in clinica ad esempio mediante metodiche invasive (cateterismo cardiaco) oppure non invasive (ecocardiografia, ventricolografia radioisotopica, risonanza magnetica nucleare).

Nella genesi di tali alterazioni funzionali giocano sicuramente un ruolo fondamentale le modificazioni dell'interstizio miocardico che sono associate allo sviluppo del processo ipertrofico. In particolare per quanto riguarda la fibrosi miocardica, che in modo estremamente semplicistico e riduttivo può essere definita come un abnorme accumulo di collagene nel contesto della matrice extracellulare, occorre peraltro tenere ben presente che non si tratta assolutamente di un fenomeno statico.

Negli ultimi anni sta diventando sempre più evidente come essa sia al contrario un fenomeno dinamico controllato da tutta una serie di meccanismi di regolazione, peraltro compresi solo in parte. La quantità e la qualità della matrice extracellulare presente in un determinato momento nell'interstizio miocardico, ed in particolare della sua componente collagenica, dipende in effetti da un lato dai processi che regolano la sintesi ed il metabolismo del collagene, dall'altro dai meccanismi che sono preposti alla sua degradazione, rappresentati in primo luogo dalle metalloproteasi di matrice (MMPs - Matrix Metalloproteases), enzimi responsabili del rimodellamento della matrice interstiziale, in quanto in grado di catabolizzare selettivamente diversi componenti quali collagene, laminina, fibronectina, gelatina, elastina, proteoglicani, glicoproteine. Un ulteriore livello di complessità è dato dal fatto che tali proteasi vengono prodotte come pro-enzimi inattivi e sono sotto lo stretto controllo di specifici inibitori tissutali (TIMPs - Tissue Inhibitors of Metalloproteases).

Lo studio delle caratteristiche fisiopatologiche del cuore ipertrofico non può prescindere dalla considerazione della rilevanza dei processi di rimodellamento ai quali va incontro la matrice extracellulare. Una migliore comprensione delle modificazioni alle quali va incontro il tessuto miocardico durante lo sviluppo di ipertrofia può derivare soltanto dalla capacità di analisi integrata della sua struttura e della sua funzione. In tale contesto - come in molti altri - è sempre più fondamentale una stretta collaborazione tra scienza di base e medicina clinica, ossia tra ricercatori e clinici appassionati allo studio dell'adattamento miocardico che si verifica nel corso dello sviluppo del processo ipertrofico.

Bibliografia

1. Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, et al. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 26: 195-202, 1995.
2. Bishop JE, Rhodes S, Laurent GJ, et al. The regulation of collagen deposition in the hypertrophying heart. *Ann N Y Acad Sci*, 752: 230-239, 1995.
3. Brilla CG, Maicsh B, Weber KT. Myocardial collagen matrix remodelling in arterial hypertension. *Eur Heart J*, 13 (suppl. D): 24-32, 1992.
4. de Simone G, Palmieri V, Koren M, Mensah G, Roman MJ, Devereux RB. Prognostic implications of the compensatory nature of left ventricular mass in arterial hypertension. *J Hypertens*, 19: 119-125, 2001.
5. Devereux RB, Roman MJ. Evaluation of cardiac and vascular structure by echocardiography and other noninvasive techniques. In Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment*. 2nd Ed. New York: Raven Press: 1995.
6. Dostal DE. Regulation of cardiac collagen: angiotensin and cross-talk with local growth factors. *Hypertension*, 31: 841-844, 2001.
7. Frohlich ED. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension*, 34: 782-789, 1999.
8. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 19: 1550-1558, 1992.
9. Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, Apstein CS, Blaustein AS. Stressshortening relations and myocardial blood flow in compensated and failing canine hearts with pressure-overload hypertrophy. *Circulation*, 79: 872-883, 1989.
10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 21: 1011-1053, 2003.
11. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation*, 102: 470-479, 2000.
12. Meyer TE, Chung ES, Perlini S, GR Norton, Woodiwiss AJ, Lorbar M, Fenton RA, Dobson JG Jr. Pressure-overload hypertrophy is associated with attenuated adenosine A1 receptor-mediated antiaadrenergic signaling. *Hypertension*, 37: 862-868, 2001.
13. Monfort I, Perez-Tamayo R. The muscle-collagen ratio in normal and hypertrophic human heart. *Lab Invest*, 11: 463-70, 1962.
14. Murphy G, Willenbrock JJ. Tissue inhibitor of matrix metalloendopeptidases. *Methods Enzymol*, 248: 449-470, 1995.
15. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens*, 13: 1091-1097, 1995.

16. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*, 274: 21491-21494, 1999.
17. Perlini S, Muiasan ML, Cuspidi C, Sampieri L, Trimarco B, Aurigemma GP, Agabiti-Rosei E, Mancia G. Midwall mechanics is improved following regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation*, 103: 678-683, 2001.
18. Perlini S, Palladini G, Ferrero I, Tozzi R, Fallarini S, Facoetti A, Nano R, Clari F, Busca G, Fogari R, Ferrari AU. Sympathectomy or doxazosin, but not propranolol, blunt myocardial interstitial fibrosis in pressure-overload hypertrophy. *Hypertension* (in press), 2005.
19. Peterson JT, Hallak H, Johnson L, Li H, O'Brien PM, Sliskovic DR, Bocan TMA, Coker ML, Eton T, Spinale FG. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure. *Circulation*, 103: 2303-2309, 2001.
20. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T, Goldberg AT, Zellner JR, Crumbley AJ. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation*, 102: 1944-1949, 2000.
21. Spinale FG. Matrix metalloproteinases regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res*, 90: 520-530, 2002.
22. Vakili B, Okin P, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*, 141: 334-341, 2001.
23. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RI. Collagen remodelling of the pressure overload, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res*, 62: 757-765, 1988.
24. Weber KT, Jalil JE, Janicki JS, Pick R. Myocardial collagen remodelling in pressure overload, hypertrophy. A case for interstitial heart diseases. *Am J Hypertens*, 2: 931-940, 1989.
25. Weber KT. Angiotensin II and connective tissue homeostasis and reciprocal regulation. *Reg Pept*, 82: 1-17, 1999.
26. Woodiwiss AJ, Tsoetsi OJ, Sprott S, Lancaster EJ, Mela T, Chung ES, Meyer TE, Norton GR. Reduction in myocardial collagen cross-linking parallels left ventricular dilatation in rat models of systolic chamber dysfunction. *Circulation*, 103: 155-160, 2001.

Valutazione del rimodellamento dell'interstizio miocardico: aspetti istologici e biochimici

Giuseppina Palladini, Rossana Tozzi, Chiara Gatti, Stefano Perlini

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Sezione di Medicina Interna, Malattie Vascolari e Metaboliche, Università degli Studi, IRCCS, Policlinico S. Matteo, Pavia

Lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra secondaria ad ipertensione arteriosa e la sua transizione a scompenso cardiaco sono associati al rimodellamento cardiaco interstiziale e disfunzione diastolica, causa importante di scompenso cardiaco clinico. La dilatazione del ventricolo sinistro appare avere un ruolo importante nel definire lo sviluppo di disfunzione diastolica, tuttavia i meccanismi che mediano la dilatazione di camera sono ancora da chiarire.

Interstizio miocardico: collagene

Nel processo ipertrofico che accompagna un sovraccarico pressorio, oltre alle alterazioni a carico dei cardiomiociti, si assiste al rimodellamento strutturale e biochimico dell'interstizio cardiaco, principalmente promosso da un alterato comportamento dei fibroblasti, cellule responsabili della sintesi e della degradazione del collagene, la proteina strutturale maggiormente rappresentata (1) e presente, sebbene in proporzioni diverse a seconda delle diverse specie, come collagene fibrillare di tipo I e collagene fibrillare di tipo III (2). Il collagene di tipo I è solitamente presente sotto forma di fibre spesse atte a fornire resistenza alle forze di tensione; il collagene di tipo III si presenta invece come un reticolato formato dall'unione di fibre sottili maggiormente distendibili rispetto alle fibre del collagene di tipo I, e responsabili del mantenimento dell'integrità strutturale del miocardio.

Durante il rimodellamento dell'interstizio cardiaco si assiste dapprima ad un aumento della matrice interstiziale proporzionale all'aumento delle dimensioni dei miociti, che permette di mantenere attorno al normale equilibrio la composizione strutturale dei ventricoli. Successivamente è visibile un rimodellamento biochimico e strutturale caratterizzato da un notevole ed anormale accumulo di collagene, definito fibrosi (3). Lo sproporzionato accumulo di tessuto fibroso e le concomitanti alterazioni della qualità di collagene (diminuzione del collagene di tipo I versus collagene di tipo III) (4) risultano dannose all'organizzazione tridimensionale ed alla funzionalità dei miociti, nonché al globale comportamento meccanico ed elettrico degli atri e dei ventricoli (5). Durante le varie fasi del processo fibrotico

si assiste ad un aumento del volume del collagene al seguito di due eventi:

- un'augmentata attività metabolica dei fibroblasti dell'interstizio, che solo successivamente vanno incontro a proliferazione;
- una ridotta degradazione del collagene stesso.

Questo accumulo patologico di collagene ha diverse evidenze morfologiche: le fibre di nuova formazione possono localizzarsi nello spazio perivascolare oppure interstiziale dando luogo ad una fibrosi di tipo reattiva mentre in una fase tardiva si assiste ad una fibrosi sostitutiva o riparativa che si sviluppa sotto forma di microscopiche cicatrici che vanno a sostituire la perdita di cellule parenchimali (6, 7). L'accumulo di fibrille di collagene nello spazio interstiziale è stato attribuito, in parte, a fattori di crescita prodotti e localizzati in risposta alla pressione meccanica. Potenti stimolatori della biosintesi del collagene includono, agenti prodotti localmente, come il platelet-derived growth factor (PDGF) o il transforming growth factor- β (TGF- β); fattori originati dalla circolazione o dalle pareti vascolari, come gli ormoni del sistema renina-angiotensina-aldosterone (angiotensina II), o l'endotelina (8).

Non vi è certezza sugli esatti meccanismi attraverso i quali l'angiotensina II indurrebbe fibrosi cardiaca, alcuni dati suggeriscono che essa agisca sia con la mediazione di specifici fattori di crescita (9, 10), sia stimolando direttamente la proliferazione dei fibroblasti, la sintesi e la secrezione di molecole di adesione nonché l'espressione di integrine (11).

Il fenomeno ipertrofico non deve essere collegato al solo aumento della matrice interstiziale, ma anche a variazioni del suo "turn-over", e quindi a modificazioni nella sintesi e nella degradazione del collagene e dei suoi derivati. Un gruppo d'enzimi implicati nella sua degradazione è costituito dalle metalloproteasi di matrice (MMPs - Matrix Metalloproteases). In diversi studi sperimentali, in cui è stata provocata insufficienza cardiaca, si è osservata una variazione della loro attività (12-14).

Interstizio miocardico:le metalloproteasi di matrice

Le MMPs costituiscono una famiglia di enzimi endopeptidasi Zn^{2+} , Ca^{2+} -dipendenti, in grado di digerire molti, se non tutti, i componenti della ECM quali il collagene, la laminina, la fibronectina, la gelatina, l'elastina, i proteoglicani e le glicoproteine (15).

Questi enzimi giocano un importante ruolo in processi fisiologici che prevedono per il loro svolgimento un rimaneggiamento della matrice extracellulare quali la cicatrizzazione, l'accrescimento osseo, il rimodellamento e la differenziazione tissutale, l'angiogenesi, la migrazione cellulare, l'apoptosi, la modulazione dell'attività di molecole biologicamente attive.

In condizioni patologiche questi enzimi sono coinvolti in processi infiammatori, nella migrazione invasiva di cellule cancerogene lungo le membrane basali nella formazione di metastasi, nella degradazione delle ossa e delle articolazioni, in malattie autoimmuni, nell'artrite reumatoide, nell'aterosclerosi, in patologie del sistema nervoso centrale nonché in malattie cardiovascolari.

Caratteristiche strutturali

Tutti i membri appartenenti a questa famiglia presentano una caratteristica struttura a multidomini, in altre parole presentano dei domini strutturali conservati:

- 1) *un peptide segnale N-terminale* che dirige il prodotto di sintesi della proteina all'interno del reticolo endoplasmatico;
- 2) *un pro-peptide, detto "pro-dominio"* che è responsabile del mantenimento della forma latente e che è tagliato durante l'attivazione;
- 3) *un dominio catalitico* contenente un "motivo" altamente conservato in cui avviene il legame con lo Zn^{2+} e il Ca^{2+} . Il dominio catalitico contribuisce alla definizione del substrato specifico ed è anche il sito in cui avviene il legame con gli specifici inibitori TIMPs;
- 4) *un dominio C-terminale* che presenta un'omologia strutturale con l'emopessina (*"emopessina-simile"*) e gioca un ruolo fondamentale nel riconoscimento del substrato specifico dell'enzima.

Alcune MMPs posseggono domini strutturali aggiuntivi:

- Le gelatinasi (MMP-2 e MMP-9) presentano, all'interno del dominio catalitico, tre domini ripetuti tipo II-fibronectina, coinvolti nel legame con il collagene denaturato di tipo IV e V (gelatina) come pure al collagene nativo di tipo I e all'elastina.
- Le MT-MMPs possiedono all'estremità C-terminale, una sequenza idrofobica di 15-20 aminoacidi, responsabile del loro inserimento nella membrana cellulare. Contengono poi un sito che riconosce come substrato altre MMPs, e che è responsabile del loro intervento nel processo d'attivazione delle stesse MMPs riconosciute.

Classificazione delle metalloproteasi di matrice

Le metalloproteasi sono una famiglia costituita da circa 21-23 componenti, prodotte da differenti tipi cellulari quali: cellule epiteliali, cellule endoteliali, cellule infiammatorie e fibroblasti. Le MMPs presentano alcune caratteristiche comuni a tutti gli appartenenti alla famiglia (16):

- mostrano omologia di struttura e sequenza;
- possiedono un dominio di circa 165 residui amminoacidici che legano lo Zn^{2+} e il Ca^{2+} e sono inibite da agenti chelanti;
- il sito attivo media sia l'idrolisi del substrato che il taglio autocatalitico;
- quasi tutte sono secrete come zimogeni inattivi che iniziano ad essere attivati da parziali tagli proteolitici e successiva autolisi con perdita di massa di circa 10 kDa;
- sono inibite da specifici inibitori tissutali detti TIMPs (Tissue Inhibitor Metalloproteases).

Inizialmente le metalloproteasi sono state classificate in base alla loro specificità di substrato, si è poi osservato come loro svolgano la loro attività catalitica su una vasta gamma di substrati e si è quindi passati ad una diversa classificazione, mantenuta ancora oggi, che le vede contraddistinte da un numero, che è stato loro attribuito in base all'ordine con cui sono state individuate.

Specificità di substrato

I membri delle classi sopra elencate presentano una specificità di substrato diversa, ma parzialmente sovrapponibile.

- In generale le *collagenasi*, le *gelatinasi*, e le *stromelisine* hanno come substrato comune il collagene di tipo IV. L'efficienza di degradazione di questo substrato dipende dalla sottoclasse considerata.
- Le *collagenasi* e le *gelatinasi* derivano i loro nomi dal substrato specifico su cui agiscono, rispettivamente collagene e gelatina (in realtà le gelatinasi degradano anche collagene e fibronectina).
- Le *stromelisine* sono così chiamate per l'ampia gamma di substrati su cui svolgono la loro attività tra cui troviamo fibronectina, gelatina, laminina, elastina, collagene, proteina centrale dei proteoglicani.
- Le *metalloproteasi di membrana*, a differenza delle altre MMPs, sono già attive quando vengono inserite in membrana, sono responsabili di diverse funzioni tra cui principalmente l'attivazione proteolitica di alcune MMP presenti sotto forma di zimogeni, e la degradazione proteolitica di aree focali della matrice extracellulare. Sarebbero inoltre essere implicate nella degradazione della membrana basale su cui poggia la cellula o dei punti di contatto focale tra cellule.

Regolazione delle metalloproteasi di matrice

La regolazione dell'attività delle metalloproteasi avviene su tre livelli:

- 1) trascrizione genica;
- 2) attivazione del proenzima;
- 3) inibizione dell'attività da specifici inibitori tissutali TIMPs.

1) *Trascrizione genica*

La maggior parte delle MMPs, in condizioni fisiologiche, non è presente ad alte concentrazioni nei tessuti e la loro espressione è strettamente regolata durante i normali processi di rimodellamento della matrice extracellulare. I geni delle MMPs non sono costitutivamente espressi dalle cellule in vivo, ma la loro espressione è indotta da diversi tipi di segnali esogeni, ad esempio le citochine, i fattori di crescita, i promotori tumorali, i prodotti oncogeni. Recenti studi sottolineano che non solo fattori solubili inducono l'espressione dei geni delle MMPs, ma anche interazioni cellula-cellula o cellula-matrice sono implicate in questo processo (17).

2) *Attivazione del proenzima*

Quasi tutte le MMPs (ad eccezione della MMP-8, della stromelisinasi-3 e della MT1-MMP) vengono secrete come precursori latenti (zimogeni) ed attivate successivamente mediante taglio proteolitico nello spazio extracellulare. La forma latente presenta un ripiegamento del "pro-dominio" tale per cui il residuo di cisteina (cysteine switch-interruttore a cisteina) in esso presente, interagisce con lo ione zinco, formando legami covalenti e bloccando l'enzima nella sua forma inattiva. Fisiologicamente le metalloproteasi sono attivate mediante autocatalisi o clivaggio

proteolitico del “*pro-dominio*” condotto da diverse proteinasi extracellulari, tra le quali troviamo la plasmina, altre MMPs, catepsina G, callicreina tissutale e anche MT-MMPs. In vitro è possibile attivare le MMPs con l'uso di proteasi o agenti non proteici tra cui organo-mercuriali, ossigeno reattivo e denaturanti. Tali attivatori agiscono inducendo modificazioni conformazionali nell'enzima, capaci di rompere l'interazione cisteina-zinco e rendendo lo ione disponibile per la catalisi. In vitro si procede mediante taglio iniziale dei residui aminoacidici, situati tra il “*pro-dominio*” ed il sito catalitico, con la risultante destabilizzazione del legame cisteina-zinco. L'enzima, una volta attivato, rimuove il *pro-dominio* N-terminale mediante autoproteolisi divenendo così permanentemente attivo.

3) *Inibizione*

Le metalloproteasi sono inibite da specifici inibitori tissutali detti TIMPs (Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinases) o da inibitori meno specifici quali α_2 -macroglobulina e sostanze esogene quali l'eparina, peptidi sintetici e antagonisti non peptidici (15). I TIMPs sono proteine di secrezione in grado di regolare l'attività delle MMPs nel mezzo extracellulare, svolgendo una funzione di controllo essenziale nella regolazione del *turn-over* del tessuto connettivo. Si legano in modo non covalente al sito attivo delle MMPs, ma possono anche legarsi ad altri domini delle MMP-2 e MMP-9. Fino ad ora sono stati identificati quattro membri di questa famiglia TIMPs: TIMP-1, TIMP-2 e TIMP-4, presenti in forma solubile, mentre il TIMP-3 è legato alla matrice extracellulare (18).

L'inibizione delle metalloproteasi attive richiede principalmente il legame tra il dominio catalitico dell'enzima e l'inibitore, mentre l'interazione con il dominio “*emopessina-simile*” contribuisce ad assicurare una certa affinità di legame. I TIMPs formano complessi ad alta affinità, non covalenti, con le forme attive delle MMPs in un rapporto stechiometrico 1:1, inibendone l'attività in modo specifico. I TIMPs condividono aspetti strutturali conservati che includono una sequenza leader che viene scissa per produrre una proteina matura e un dominio N-terminale conservato, che interagisce con la nicchia che lega lo Zn^{2+} delle MMPs attive, e che è necessario per l'attività inibitoria.

Il dominio C-terminale dei TIMPs è variabile e si lega al dominio tipo-emopexina delle proMMPs. In particolare si è visto che TIMP-1 e TIMP-2 sono costituiti da due domini strutturali distinti: il dominio N-terminale e il dominio C-terminale. Il dominio N-terminale contiene il sito che interagisce con il dominio catalitico di ciascuna MMP. Il dominio C-terminale, invece, lega siti differenti a seconda del tipo di MMP. Questa porzione agisce inoltre incrementando la velocità di inibizione dell'attività enzimatica, poiché l'interazione del dominio C-terminale aumenta la probabilità di legame tra i domini N-terminale delle MMPs e degli inibitori. Non sembra che tali TIMPs formino un complesso con il pro-enzima della collagenasi interstiziali. Al contrario TIMP-1 forma un complesso con la pro-gelatinasi B (proMMP-9) e TIMP-2 con la pro-gelatinasi B (proMMP-2), anche se non si conosce bene la funzione di tali complessi. È stato inoltre recentemente visto come il TIMP-2 sia in grado di formare un complesso con le MT-MMPs in grado di promuovere l'attivazione della MMP-2 (18).

Espressione delle MMPs e dei TIMPs

Le MMPs e i TIMPs sono espressi da molti tipi cellulari diversi (12, 19). Ad eccezione delle MMPs derivate dai neutrofili (MMP-8 e MMP-9), che sono immagazzinate in granuli pronte per il rilascio, la produzione delle MMPs è altamente regolata, a seconda anche delle cellule produttrici. Ad esempio:

- *I linfociti T* secernono sia MMP-2 e MMP-9 quando sono attivati mediante adesione VCAM-1 dipendente, alla membrana basale, o da interleuchina-2 (IL-2), o dal peptide intestinale vasoattivo (VIP). Tuttavia le chemochine pro-infiammatorie RANTES, MIP-1 β e MIP-1 β inducono soltanto la produzione di MMP-9.
- *I macrofagi* producono MMP-1 MMP-9 quando stimolati da linfociti T attivati, e producono MMP-3 e MMP-7 insieme a MMP-9 quando stimolati con LPS. La produzione di MMP-1, MMP-7, MMP-9 da parte dei macrofagi viene soppressa da IL-4, IL-10 e IFN- γ .
- *I fibroblasti* possono essere attivati ad esprimere MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 da EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer), un fattore sulla superficie cellulare. Anche il TIMP-1 stimola i fibroblasti a produrre MMP-1.

I TIMPs sono espressi costitutivamente da molti tipi cellulari e sono presenti nella maggior parte dei tessuti e dei fluidi corporei. I TIMPs possono venire sovraregolati in risposta a diversi stimoli inclusi esteri forbolici, fattori di crescita, citochine e siero.

Le metalloproteasi nel tessuto cardiaco

È stato osservato che in un gran numero di patologie cardiache, la dilatazione del ventricolo sinistro si accompagna ad una riduzione della funzionalità della camera sistolica. I meccanismi fondamentali che contribuiscono al rimodellamento della camera rimangono ancora non del tutto chiari. Aumentano però sempre più le evidenze che suggeriscono che la disorganizzazione della matrice collagenica e i cambiamenti nel network di collagene fibrillare, possano contribuire alla progressione della dilatazione della camera ventricolare e alla sua disfunzione.

Per comprendere meglio all'interno del miocardio il sistema proteolitico (MMPs), coinvolto nel processo di rimodellamento del collagene, vari studi hanno identificato quali classi di metalloproteasi siano coinvolte maggiormente in questo tessuto (19). Tali studi riportano che la collagenasi MMP-1, le gelatinasi MMP-2 e MMP-9, la stromelisin MMP-3 e la metalloproteasi di membrana MMP-14 siano le metalloproteasi maggiormente rappresentate.

Bibliografia

1. Brilla CG, Maich B, Weber KT. Myocardial collagen matrix remodeling in arterial hypertension. Eur Heart J, 13 (suppl. D): 24-32, 1992.
2. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RI. Collagen

- remodelling of the pressure overload, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res*, 62: 757-765, 1988.
3. Monfort I, Perez-Tamayo R. The muscle collagen ratio in normal and hypertrophic human heart. *Lab Invest*, 11: 463-470, 1962.
 4. Weber KT, Jalil JE, Janicki JS, Pick R. Myocardial collagen remodelling in pressure overload, hypertrophy. A case for interstitial heart diseases. *Am J Hypertens*, 2: 931-940, 1989.
 5. Monfort I, Perez-Tamayo R. The muscle-collagen ratio in normal and hypertrophic human heart. *Lab Invest*, 11: 463-70, 1962.
 6. Weber KT, Eghbali M. Collagen matrix synthesis and degradation in the development and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Rev Rep*, 12: 61-69, 1991.
 7. Rossi MA. Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasis myocarditis. *Med Sci Monit*, 7 (4): 820-832, 2001.
 8. Bishop JE, Rhodes S, Laurent GJ, et al. The regulation of collagen deposition in the hypertrophying heart. *Ann N Y Acad Sci*, 752: 230-239, 1995.
 9. Weber KT. Angiotensin II and connective tissue homeostasis and reciprocal regulation. *Reg Pept*, 82: 1-17, 1999.
 10. Dostal DE. Regulation of cardiac collagen: angiotensin and cross-talk with local growth factors. *Hypertension*, 31: 841-844, 2001.
 11. Schnee JM, Hsueh WA. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*, 46: 264-268, 2000.
 12. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T, Goldberg AT, Zellner JR, Crumbley AJ. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation*, 102: 1944-1949, 2000.
 13. Woodiwiss AJ, Tsoetsi OJ, Sprott S, Lancaster EJ, Mela T, Chung ES, Meyer TE, Norton GR. Reduction in myocardial collagen cross-linking parallels left ventricular dilatation in rat models of systolic chamber dysfunction. *Circulation*, 103: 155-160, 2001.
 14. Peterson JT, Hallak H, Johnson L, Li H, O'Brien PM, Sliskovic DR, Bocan TMA, Coker ML, Eton T, Spinale FG. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure. *Circulation*, 103: 2303-2309, 2001.
 15. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res*, 77 (5): 863-868, 1995.
 16. Murphy G, Docherty AJ. The matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 7 (2): 120-15, 1992.
 17. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*, 274: 21491-21494, 1999.
 18. Murphy G, Willenbrock JJ. Tissue inhibitor of matrix metalloendopeptidases. *Methods Enzymol*, 248: 449-470, 1995.
 19. Spinale FG. Matrix metalloproteinases. Regulation and Dysregulation in the Failing Heart *Circ Res*, 90: 520-530, 2002.

The transition from left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: pathophysiological background

Theo E. Meyer

University of Massachusetts Medical School, Division of Cardiovascular Medicine, Worcester, USA

Left ventricular (LV) failure in pressure overload hypertrophy (POH) is heralded by a decrement in LV systolic and diastolic function. The mechanism that is likely to underlie such decompensation is adverse LV chamber remodeling or decreased myocardial contractile function, or a combination of these. Adverse LV chamber remodeling is characterized by changes in myocyte size and alignment within the LV free wall. Growing evidence suggests that LV myocardial collagen matrix disorganization and changes in the fibrillar collagen network contribute to the progression of LV chamber dilatation and dysfunction. Matrix disorganization and decreased collagen cross-linking associated with LV dilatation has in turn been attributed to an enhanced collagen degradation through changes in matrix metalloproteinases (MMPs) or their tissue inhibitors. In animal models of POH, the onset of heart failure has been shown to be more closely related to deleterious LV remodeling than to depressed myocardial contractile function. However, in the later stages of POH, fibrosis and myocyte damage appear to be the decisive morphological alterations in the remodeling process. The most important regulators of fibrosis are the members of the renin-angiotensin and aldosterone system. In addition, the cytokine, TGF- β 1, is a potent stimulator of fibrosis, as are growth factors and neurohormones such as norepinephrine. With worsening of fibrosis, increases in left ventricular diastolic pressures occur reflecting alterations in diastolic function. Myocyte degeneration leads to a decline in the LV ejection fraction. A self-perpetuating process of myocyte degeneration, cell death, and replacement fibrosis ensues leading to irreversible myocardial damage. In addition to remodeling and myocyte degeneration, the hypertrophied and failing myocardium is characterized by changes in energy and substrate metabolism, including alterations in high-energy-phosphate content, mitochondrial function and an increased dependence on glucose as substrate. Recent evidence suggest that fatty acid oxidation is impaired and the capacity to increase glucose uptake during insulin stimulation is markedly reduced in POH prior to the onset of heart failure. Increased expression of the insulin-independent glucose transporter GLUT1, appear to prevent the onset of heart failure in POH.

Clinical recognition of heart failure in subjects with left ventricular hypertrophy (LVH)

Peter Sleight

Department of Cardiovascular Medicine, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, U.K.

Heart failure is a very important milestone for the patient with LVH, since it marks the beginning of a steep downward phase, unless the underlying cause of the LVH can be treated.

For a recent authoritative account of heart failure the reader should consult the 2005 guideline published by the European Society of Cardiology. The onset of heart failure leads to death within 1-4 years, dependent on the severity and the possibility of treatment.

The Syndrome of Heart Failure (CHF) represents an inappropriate response by the autonomic nervous system to the signal of an inappropriate level of blood pressure (BP) for the persons' current activity. This primitive autonomic reflex response was evolved to combat the then common cause of this low BP - namely haemorrhage, by fluid retention, vasoconstriction, and thirst. Today LV dysfunction - not bleeding - is the common reason for an inappropriately low BP. So a neuro-humeral reflex responses (renin/angiotensin/aldosterone, and sympathetic) is inappropriate; this explains why drugs which block these autonomic responses have been so strikingly successful in both treating and preventing the development of CHF.

It is important to recognise this syndrome of CHF as early as possible - before the heart has become inefficient as a result of dilatation. But when a hypertrophied ventricle begins to fail, this recognition may not be easy, since the common alerting symptom of breathlessness may have long been present as a result of the stiff non-compliant nature of the hypertrophied heart. This stiffening raises the end-diastolic pressure, and in turn, the pulmonary venous pressure. One important pointer to the progression to CHF is a sudden change in the severity of breathlessness, so a careful history is rewarded.

Another approach is to measure brain natriuretic peptide. In patients untreated for CHF this is the most powerful predictor we have of future risk.

Prevention of CHF by drug treatment runs parallel to that of treatment of CHF. As the population ages, and gains weight, blood pressure rises - and leads to left ventricular hypertrophy and vascular damage by atheroma. Coronary occlusion

exacerbates this vicious cycle. We therefore need to adopt population strategies to increase exercise, increase potassium and reduce sodium intake, and to alter diets to a lesser intake of calories, particularly from saturated fats.

For many at high risk there will be a need for drug treatment to reduce future risk. This will be in several directions, including drugs to reduce BP, statins, anti-platelet agents and possibly anti-obesity drugs. Lowering BP has the prime place in this attack. ALLHAT has demonstrated that several different classes of drugs are effective. The main ALLHAT conclusion that a diuretic should be the first choice has been immediately challenged by the ANBP-2 Study which found significant superiority of an ACE-based regimen over hydrochlorothiazide in elderly Australians with only moderate risk. The ALLHAT Study (not surprisingly) found that the large black cohort in that study responded poorly to lisinopril (especially as the normal concomitant use of a diuretic with lisinopril was disallowed by the study design). The conclusions of ALLHAT are also challenged by the fact that although lisinopril alone lowered BP less effectively than the diuretic, hard endpoints such as total mortality, or the primary composite outcome, were identical with the two drugs! This suggested the likelihood of a non-BP related benefit such as we postulated for Ramipril in the HOPE Study, and which has later been shown for the ARB versus atenolol in the LIFE Study.

A more recent meta-analysis which compared the relation between BP reduction and benefit for all classes of drugs used to treat hypertension, has confirmed that ACE inhibition confers a further relative risk reduction of 9%, over and above the benefit of BP reduction. The latest published trial (ASCOT), comparing the old regimen of atenolol and beta-blocker based therapy with the newer drugs (amlodipine and perindopril, has shown clear benefit for the latter.

There are many non-BP benefits of drugs, which block the action of angiotensin-II - on endothelial function, smooth muscle hypertrophy, and on reduction of oxygen free radicals.

At present we do not know the balance of benefits and disadvantages between ACE inhibitors and ARB's. This will be addressed in several trials including the current very large ONTARGET/TRANSCEND studies which will test telmisartan against the ACE-Inhibitor ramipril and, importantly, the combination of both. An important sub-study of this trial will use MRI to follow the regression of LVH. We now recognise that LVH is an independent predictor of future events such as heart failure, and that hypertension is one of the most important causes of both. It is still necessary to remember other important treatable causes, such as anaemia, thyroid disease, pheochromocytoma etc.

ASPETTI CLINICO-PROGNOSTICI

L'ipertrofia ventricolare sinistra all'elettrocardiogramma: criteri diagnostici e valore predittivo

Carlo Porcellati

Divisione di Cardiologia, Ospedale "Silvestrini", Perugia

L'ipertrofia ventricolare sinistra (VS) rilevata all'elettrocardiogramma (ECG) è un potente fattore predittivo per angina pectoris, infarto miocardico e morte cardiaca improvvisa (1, 2). Proprio la documentazione di tale valore prognostico, unita alla semplicità di esecuzione, al basso costo e alla ripetibilità dell'esame, ha fatto dell'ECG il principale strumento per la diagnosi di ipertrofia VS.

Le linee-guida internazionali attuali (3, 4) concordano nel considerare l'ECG standard a 12 derivazioni l'unico esame cardiologico da eseguire in ogni paziente iperteso, laddove l'esecuzione di tutti gli altri esami diagnostici (ecocardiogramma, Rx torace, ECG dinamico, risonanza magnetica, etc.) è consigliata solo in casi selezionati.

Criteri diagnostici di ipertrofia ventricolare sinistra

Numerosi sono i criteri proposti per la diagnosi ECG di ipertrofia VS. Una caratteristica che accomuna i diversi criteri è che *tutti tendono ad avere una bassa sensibilità, controbilanciata tuttavia da una specificità generalmente elevata*. Allo scopo di utilizzare l'ECG come strumento di *screening* nella popolazione ipertesa non selezionata, nella quale la prevalenza dell'ipertrofia VS è relativamente bassa, è essenziale che la specificità del test sia elevata in modo da ridurre il numero dei falsi positivi. In particolare, per eseguire uno screening dell'ipertrofia VS nell'ipertensione arteriosa, sono considerati accettabili valori di specificità superiori al 90%, e possibilmente non inferiori al 95% (5).

Recentemente è stato messo a punto nella popolazione ipertesa dello studio PIUMA un criterio di ipertrofia VS basato sulla combinazione di 3 criteri altamente specifici: il criterio di Cornell modificato, ossia con un cut-off più basso negli uomini allo scopo di aumentarne la sensibilità ($S_{V_3} + R_{aVL} > 2,4$ mV negli uomini, $> 2,0$ mV nelle donne), e/o la presenza di sovraccarico VS tipico, e/o un punteggio di Romhilt-Estes ≥ 5 : l'ipertrofia VS è definita dalla positività di almeno uno dei 3 criteri [6]. Il criterio multifattoriale risultante (criterio di Perugia) ha mostrato una sensibilità più elevata (34%) rispetto agli altri criteri testati, mante-

nendo una specificità accettabile (93%). La più elevata sensibilità del criterio di Perugia fa sì che la prevalenza di ipertrofia VS all'ECG in pazienti ipertesi non selezionati salga al 18%, contro il 3-11% dei criteri tradizionali. Questo dato è rilevante se si considera che la valutazione ECG dell'ipertrofia VS può essere eseguita nella grande maggioranza dei soggetti ipertesi non complicati (solo i soggetti con blocco di branca completo, sindrome da pre-eccitazione ventricolare, fibrillazione atriale e pregressa necrosi debbono essere esclusi dalla valutazione), mentre l'ecocardiogramma risulta essere di qualità tecnica accettabile per la valutazione della massa VS in non oltre l'80% dei soggetti ipertesi.

In definitiva, l'ECG standard ha un valore relativamente limitato per lo screening dell'ipertrofia VS ecocardiografica, soprattutto a causa della modesta sensibilità, che per molti criteri largamente utilizzati non supera il 10-15%. L'utilizzazione di criteri recentemente proposti, come il criterio di Perugia, permette tuttavia di identificare con l'ECG circa un terzo dei soggetti con ipertrofia VS, a livelli accettabili di specificità.

Significato prognostico

Nonostante il chiaro significato prognostico della presenza di ipertrofia VS all'ECG, l'utilità pratica dell'ECG come strumento di stratificazione prognostica è condizionata dal fatto che l'ipertrofia VS si riscontra all'ECG solo in una esigua minoranza dei soggetti con ipertensione arteriosa, motivo questo che ha indotto recentemente i ricercatori dello studio di Framingham a depennare l'ipertrofia VS all'ECG dai criteri clinici sui quali si basano le equazioni del rischio cardiovascolare. L'ipertrofia VS "classica" (con presenza simultanea di alti voltaggi e di alterazioni della ripolarizzazione) è risultata infatti presente in appena l'1-3% della popolazione generale (7, 8), per cui l'importante informazione prognostica che l'ECG veicola è limitata ad un'esigua minoranza di soggetti. Recentemente, è stato valutato comparativamente il significato prognostico di numerosi criteri ECG di ipertrofia VS (voltageggio di Cornell, criterio di Framingham, punteggio di Romhilt-Estes, voltageggio di Sokolow-Lyon, sovraccarico VS, criterio di Perugia) nell'ambito dello studio PIUMA, analizzando 1717 ipertesi seguiti per una media di 3,2 anni (9). Tutti i criteri, tranne il criterio di Sokolow-Lyon, sono risultati predittori di rischio cardiovascolare all'analisi univariata. Tuttavia, in una analisi che teneva conto dell'effetto confondente degli altri fattori di rischio, sono risultati predittori indipendenti solo il criterio di Perugia (rischio relativo 2,06; intervallo di confidenza al 95% 1,5-2,8), il Framingham (rischio relativo 1,91; IC 95% 1,1-3,1), il punteggio di Romhilt-Estes (rischio relativo 2,63; IC 95% 1,7-4,1) e il sovraccarico VS (rischio relativo 2,11; IC 95% 1,4-3,2). Il criterio di Perugia aveva tuttavia una prevalenza nella popolazione molto più elevata (18% contro il 3-11% degli altri criteri) e, mantenendo un elevato rischio relativo, ha mostrato un più elevato rischio attribuibile (cioè il rischio relativo corretto per la prevalenza del fattore di rischio), rendendo conto da solo del 16% di tutti gli eventi cardiovascolari (rispetto al 3% del Framingham, al 7% del Romhilt-Estes, al 7% del sovraccarico

VS). Il valore predittivo del criterio di Perugia è risultato ancora maggiore considerando la mortalità cardiovascolare (rischio attribuibile pari al 37% di tutti gli eventi) (9).

In conclusione, i vari criteri di ipertrofia VS differiscono grandemente in termini di impatto prognostico. In generale, l'ipertrofia VS è un importante e indipendente predittore di rischio cardiovascolare nell'ipertensione, con un rischio relativo da 2 a 4 a seconda dei criteri usati. Rispetto ai criteri tradizionali, il criterio di Perugia ha il più elevato rischio attribuibile di morbilità e mortalità cardiovascolare, cioè rende conto di una più alta percentuale di eventi morbosi e mortali.

Questi dati permettono di rivalutare il ruolo dell'ECG standard nella stratificazione del rischio nel paziente iperteso. Se da un lato, infatti, l'ECG è sicuramente meno sensibile dell'ecocardiogramma, d'altro canto le informazioni che fornisce in termini di ipertrofia VS sono in parte complementari e indipendenti rispetto a una metodica di imaging come l'ecocardiografia. Per esempio, non è forse casuale che, nello studio comparativo citato (9), tutti i criteri risultati predittori indipendenti di morbilità e mortalità cardiovascolare incorporino nella loro definizione le alterazioni della ripolarizzazione. Il pattern di sovraccarico VS potrebbe infatti esprimere in taluni casi una condizione subclinica di ischemia miocardica, e ciò potrebbe contribuire a determinare il significato prognostico dell'ipertrofia VS all'ECG, al di là del valore strettamente attribuibile all'aumento della massa VS.

Significato prognostico della regressione dell'ipertrofia VS

È dimostrato che la terapia antiipertensiva può influenzare il decorso nel tempo dell'ipertrofia VS all'ECG. Nello studio MRFIT, il gruppo con più aggressivo trattamento della pressione arteriosa (*special intervention*) ha mostrato al follow-up una minore incidenza di ipertrofia VS (nei soggetti senza ipertrofia all'esame basale) e una più frequente regressione dell'ipertrofia rispetto al gruppo con trattamento meno intensivo (*usual care*) (8).

Ma qual è il significato prognostico delle modificazioni nel tempo dell'ipertrofia VS all'ECG? Gli unici dati a nostra disposizione a tale proposito derivano dallo studio di Framingham [8]. In un gruppo di 524 soggetti seguiti in media per 5,1 anni, i soggetti con aumento o diminuzione del voltaggio di Cornell (SV3 + RaVL), ossia che passavano da un quartile della distribuzione di tale voltaggio a un quartile superiore o inferiore, avevano una morbilità cardiovascolare rispettivamente maggiore (odds ratio 1,86 nei maschi e 1,61 nelle femmine) e minore (odds ratio 0,46 nei maschi e 0,56 nelle femmine) rispetto ai soggetti che rimanevano nel quartile di partenza. Risultati simili, ma meno evidenti, si avevano considerando le modificazioni nel tempo delle alterazioni della ripolarizzazione.

Bibliografia

1. Sokolow M, Perloff D. The prognosis of essential hypertension treated conservatively. *Circulation*, 23: 697-713, 1961.

2. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med*, 72: 813-822, 1970.
3. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 17: 151-183, 1999.
4. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 157: 2413-2446, 1997.
5. Devereux RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation*, 81: 1144-1145, 1990.
6. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Guerrieri M, Zampi I, Battistelli M, Bartocchini C, Porcellati C. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 74: 714-719, 1994.
7. MacMahon S, Collins G, Rautaharju P, Cutler J, Neaton J, Prineas R, Crow R, Stamler J, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive drug therapy in participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol*, 63: 202-210, 1989.
8. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 90: 1786-1793, 1994.
9. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Porcellati C. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 31: 383-390, 1998.

Valutazione clinica dell'ipertrofia ventricolare sinistra: impatto sulla prognosi dei dati ecocardiografici

Cesare Cuspidi

Istituto di Medicina Cardiovascolare e Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università degli Studi di Milano e Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è tra le più importanti espressioni di danno d'organo correlate all'ipertensione arteriosa; il suo sviluppo e la sua evoluzione costituiscono nel paziente iperteso una fondamentale risposta adattativa finalizzata a normalizzare l'eccessivo stress parietale indotto dalla persistenza di elevati valori pressori. Tale fenomeno adattativo, tuttavia, riveste implicazioni cliniche e prognostiche sfavorevoli in quanto ampie evidenze basate su studi epidemiologici prospettici hanno dimostrato che l'IVS diagnosticata con metodica elettrocardiografica o ecocardiografica rappresenta un potente predittore di rischio per la mortalità e morbilità cardiovascolare, indipendentemente dai valori pressori (1, 2). L'ecocardiografia è attualmente l'unica metodica diagnostica a larga diffusione in grado di identificare accuratamente la presenza di IVS, in quanto rispetto all'elettrocardiografia consente di misurare direttamente gli spessori parietali e le dimensioni intracavitari del ventricolo sinistro.

Una delle più innovative indicazioni presenti nelle maggiori Linee guida Nazionali ed Internazionali dell'ipertensione nell'ultimo decennio è quella di considerare ciascun individuo iperteso nel contesto del rischio cardiovascolare (RC) globale, in base all'evidenza sempre più stringente che la prognosi cardiovascolare oltre che dai livelli pressori è fortemente influenzata dalla presenza di altri fattori di rischio concomitanti, diabete, danno d'organo e da condizioni cliniche associate. Se è vero che un attento inquadramento clinico e gli esami di routine sono in grado di identificare i fattori di rischio e le eventuali malattie cardiovascolari e renali, l'individuazione del danno d'organo dipende dall'accuratezza dei metodi impiegati in questa ricerca e pertanto che la valutazione del RC globale effettuata utilizzando tecniche diagnostiche poco sensibili può determinare una significativa sottostima del rischio reale.

L'impatto dell'ecocardiografia nella stratificazione del RC globale nei pazienti ipertesi è stato analizzato da diversi studi condotti sostanzialmente in soggetti classificati a basso o medio rischio sulla base di una valutazione diagnostica di routine (3-5). L'entità della riclassificazione, legata alla maggiore sensibilità dia-

gnostica dell'ecocardiogramma rispetto all'elettrocardiogramma, è risultata legata fondamentalmente a tre ordini di fattori:

- i criteri ecocardiografici utilizzati per la diagnosi di IVS;
- le caratteristiche cliniche dei pazienti quali grado, durata dell'ipertensione e presenza di fattori di rischio aggiuntivi;
- le caratteristiche demografiche quali età e sesso.

Nello studio multicentrico APROS (Assessment of Prognostic Risk Observational Survey) che ha incluso 1074 pazienti non trattati con ipertensione di grado I e II e con età media di 48 anni, la diagnosi di IVS con il criterio ecocardiografico di 120 g/m² negli uomini e di 100 g/m² nelle donne ha consentito di definire ad alto rischio il 36.9 % della popolazione.

I risultati di questa indagine, sostanzialmente in linea con quelli ottenuti in circa una decina di studi di più piccole dimensioni, sottolineano chiaramente che la stratificazione del RC assoluto negli ipertesi non complicati di grado 1 e 2, basata su indagini routinarie ed in particolare sulla diagnosi del danno d'organo cardiaco mediante elettrocardiografia, tende a sottostimare marcatamente il rischio di eventi cardiovascolari e che pertanto l'ecocardiografia dovrebbe diventare nel prossimo futuro un esame sempre più complementare all'elettrocardiogramma, per lo meno in alcuni sottogruppi selezionati di pazienti.

Bibliografia

1. Levy D, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Eng J Med*, 322: 1561-1566, 1990.
2. Koren MJ, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, 114: 345-352, 1991.
3. Cuspidi C, et al. The role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension : the APROS Study (Assessment Risk Observational Survey). *J Hypertens*, 20: 1307-1314, 2002.
4. Schillaci G, et al. Change in cardiovascular risk profile by echocardiography in low- or medium-risk hypertension. *J Hypertens*, 20: 1519-1525, 2002.
5. Martinez MA, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care : impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertens*, 16: 556-563, 2003.

Relazioni fra ipertrofia ventricolare sinistra ed ipertrofia vascolare nell'ipertensione arteriosa

Damiano Rizzoni

Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università degli Studi di Brescia

Il microcircolo può essere definito come quella parte del distretto vascolare che regola il flusso e la pressione ed è rappresentato dalle piccole arterie (diametro compreso fra 100 e 400 μm), le arteriole (diametro inferiore a 100 μm) e dai capillari (circa 7 μm di diametro). A livello del microcircolo si ha la maggior parte della dissipazione di energia (necessaria per vincere la resistenza vascolare), come dimostrato dalla rapida caduta della pressione arteriosa che può essere registrata nelle piccole arterie e nelle arteriole. L'aumento delle resistenze periferiche vascolari, che rappresenta l'elemento distintivo della ipertensione arteriosa nell'animale da esperimento e nell'uomo, può essere attribuito in gran parte alle conseguenze delle alterazioni a carico dei vasi di resistenza (piccole arterie ed arteriole), nonostante siano state osservate anche alterazioni nella struttura e nella distribuzione dei capillari. È ormai ampiamente accettato che le modificazioni strutturali a livello del microcircolo sono alterazioni comuni associate all'ipertensione stabilizzata. Un aumentato spessore della parete vascolare insieme ad un lume ridotto può contribuire in maniera rilevante all'aumento delle resistenze periferiche e può inoltre rappresentare una risposta di adattamento ad un aumentato carico pressorio. La presenza di alterazioni strutturali a livello del microcircolo può essere considerata un importante elemento di connessione tra ipertensione arteriosa e cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, attacchi ischemici cerebrali ed insufficienza renale. Perciò, la possibile regressione di queste alterazioni vascolari per effetto della terapia antiipertensiva costituisce un traguardo allettante; infatti, da un punto di vista teorico rappresenterebbe la correzione di un carattere distintivo della ipertensione arteriosa, ovvero l'aumento delle resistenze periferiche e l'eliminazione di un "end-point intermedio" che può essere correlato ad eventi fatali e non fatali. Tuttavia, i dati disponibili a tale riguardo sono ancora oggetto di controversie.

Alterazioni strutturali del microcircolo

Negli ultimi anni, la presenza di alterazioni strutturali delle piccole arterie di resistenza sottocutanee ed omentali di pazienti affetti da ipertensione essenziale è

stata confermata da una valutazione diretta ottenuta mediante la metodica microangiografica (1, 2). Un aumentato rapporto tonaca media/lume del vaso rappresenta un reperto pressoché costante.

La maggior parte delle modificazioni della struttura vascolare è attribuibile a un rimodellamento di tipo eutrofico (un ri-arrangiamento della stessa quantità di materiale della parete vascolare attorno ad un lume più piccolo, senza che vi sia crescita) (3). Ciononostante, nei pazienti con alcune forme di ipertensione secondaria (ipertensione nefrovascolare, iperaldosteronismo primitivo) (4) e nei pazienti con diabete mellito (5) abbiamo osservato un rimodellamento ipertrofico (crescita di numero o di dimensioni cellulare delle cellule muscolari lisce vascolari).

Al momento non sono noti i meccanismi che conducono al rimodellamento eutrofico. È stato proposto che possa esserci una lassità delle connessioni tra le cellule muscolari lisce e tra le proteine della matrice extracellulare, in modo da consentire a componenti della parete vascolare di muoversi reciprocamente mediante un processo che può essere mediato dalle integrine. Sembra quindi probabile che il processo di rimodellamento possa essere intimamente connesso con l'attività delle proteine della matrice cellulare.

Altre possibili cause del processo di rimodellamento sono lo stress nella parete vascolare e l'ambiente neuroormonale. È probabile che il rimodellamento eutrofico possa rappresentare il risultato finale di processi di sintesi ed apoptosi (morte cellulare programmata).

È stato inoltre dimostrata la presenza di correlazioni statisticamente significative fra indici di struttura delle piccole arterie di resistenza sottocutanee (rapporto tonaca media-lume del vaso) e indici di struttura del ventricolo sinistro (indice di massa ventricolare sinistra, spessore parietale relativo) nel paziente iperteso, in particolar modo quando sia presente una attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (pazienti con iperaldosteronismo primitivo o ipertensione nefrovascolare) (6). I pazienti con rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro presentavano i maggiori valori di rapporto media/lume (6). Sembra pertanto che vi siano strette relazioni fra alterazioni strutturali del ventricolo sinistro e alterazioni del microcircolo nel paziente iperteso, probabilmente da attribuire all'effetto di fattori di crescita in grado di agire su cuore e vasi, oppure per la presenza, nel ventricolo ipertrofico, di un microangiopatia in grado di ridurre ulteriormente la riserva coronarica.

Infatti, abbiamo dimostrato, in pazienti ipertesi, che il rapporto media/lume nelle piccole arterie sottocutanee correla con la riserva coronarica valutata con ecocardiografia transesofagea (7). Pertanto le alterazioni strutturali del microcircolo sembrano essere ubiquitarie, inoltre, vi sono ragioni fisiopatologiche solide a supporto di un possibile ruolo prognostico della struttura microvascolare nelle malattie cardiovascolari, indipendentemente dai valori pressori. Circa due anni abbiamo pubblicato un lavoro che, per la prima volta, ha dimostrato in maniera assai convincente, che il rapporto tonaca media/lume delle piccole arterie sottocutanee è il più potente predittore di eventi cardiovascolari nell'uomo (8). Lo studio da noi pubblicato ha coinvolto oltre 150 soggetti, ipertesi o diabetici, nei quali è

stata eseguita una valutazione basale della struttura delle piccole arterie sottocutanee, e che poi sono stati seguiti nel tempo per oltre 5 anni. I pazienti che presentavano una alterazione più marcata di queste piccole arterie sottocutanee avevano un maggior numero di eventi cardiovascolari (8). Addirittura, la alterazione del microcircolo è risultato essere il più potente predittore di infarto miocardico, ictus cerebri, insufficienza renale e scompenso cardiaco. Solo la pressione arteriosa differenziale ha ulteriormente contribuito a predire gli eventi cardiovascolari, mentre età, colesterolemia, ipertrofia ventricolare sinistra ed altri noti fattori di rischio cardiovascolare non fornivano nessuna informazione aggiuntiva (8).

Non è tuttavia ancora noto se la regressione delle alterazioni della struttura microvascolare nell'uomo, per effetto di una adeguata terapia, si associ ad un miglioramento della prognosi, in quanto solo studi prospettici potranno chiarire definitivamente se le alterazioni strutturali nelle piccole arterie di resistenza possano essere considerate un "endpoint" intermedio nella valutazione degli effetti del trattamento antiipertensivo. Il limite per ottenere tale evidenza è rappresentato dalla invasività della procedura biptica del tessuto sottocutaneo, e quindi dalla difficoltà di inserire un numero adeguato di pazienti in studi di intervento terapeutico.

È però possibile pensare che tecniche non invasive (quali la microscopia confocale, acustica, intravistale o a fluorescenza), nel prossimo futuro, possano consentirci di ottenere ulteriori, rilevanti informazioni a tale riguardo.

Effetto della terapia antiipertensiva sulle alterazioni strutturali vascolari

Alcuni anni fa, la tecnica morfologica diretta micromiografica è stata estesa per lo studio di arterie sottocutanee di resistenza nell'uomo. I primi studi eseguiti non sono riusciti ad osservare una completa normalizzazione delle alterazioni vascolari dopo terapia antiipertensiva. In questi studi i pazienti venivano trattati con diuretici, β -bloccanti, calcio antagonisti o α_1 -bloccanti.

Più recentemente, tre studi hanno dimostrato una pressoché completa normalizzazione della struttura delle piccole arterie sottocutanee dopo terapia con differenti ACE inibitori (cilazapril, perindopril).

In particolare, Sihm et al. (9) e Thybo et al. (10) hanno potuto osservare una completa normalizzazione del rapporto tonaca media/lume del vaso dopo rispettivamente 9 mesi ed 1 anno di terapia con perindopril.

Schiffrin e coll. (11) hanno potuto osservare una significativa riduzione del rapporto tonaca media/lume del vaso nelle piccole arterie sottocutanee dopo un anno di trattamento efficace con cilazapril, mentre una completa normalizzazione è stata osservata solo dopo 2 anni di terapia, suggerendo così che la regressione delle alterazioni strutturali richiede tempi più prolungati di quelli abitualmente richiesti per la regressione della ipertrofia ventricolare sinistra.

Al contrario, il beta-bloccante atenololo non possiede effetti sui vasi di resistenza, nonostante sia in grado di ridurre la pressione arteriosa in modo simile rispetto a quanto osservato con gli ACE inibitori. È stata inoltre osservata una completa normalizzazione della struttura delle piccole arterie sottocutanee di resistenza

dopo terapia con il calcio antagonista nifedipina in formulazione a rilascio prolungato.

Il nostro gruppo ha indagato gli effetti di un trattamento assai prolungato (3 anni) con l'ACE inibitore lisinopril, sulla struttura vascolare (12). Il rapporto tonaca media/lume del vaso nelle piccole arterie sottocutanee di resistenza era minore negli ipertesi trattati rispetto agli ipertesi non trattati confrontati per età, sesso e valori di pressione arteriosa. Tuttavia il rapporto tonaca media/lume del vaso rimaneva significativamente più elevato di quello osservato in soggetti normotesi di controllo. Dal momento che anche i valori pressori raggiunti durante terapia erano superiori negli ipertesi trattati rispetto ai normotesi, tali dati suggeriscono che è necessaria una completa e persistente normalizzazione della pressione arteriosa per ottenere una normalizzazione della struttura vascolare (12). Sembra probabile che anche nell'uomo, i calcio antagonisti potrebbero condividere con gli ACE inibitori l'effetto benefico sulla struttura vascolare.

Al contrario, i diuretici sembrano essere inefficaci in termini di regressione delle alterazioni strutturali vascolari. Recenti studi suggeriscono che anche gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, losartan ed irbesartan, può essere altamente efficace nel normalizzare la struttura delle piccole arterie di resistenza in pazienti ipertesi.

Benché sia stato dimostrato il significato prognostico della presenza di alterazioni strutturali vascolari nell'ipertensione arteriosa, non sono tuttavia attualmente disponibili dati circa il possibile impatto prognostico della regressione di tali alterazioni.

Bibliografia

1. Mulvany MJ, Hansen PK, Aalkjaer C. Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media, and an increased number of smooth muscle cell layers. *Circ Res*, 43 (6): 854-864, 1978.
2. Baumbach GL, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension*, 13: 968-972, 1989.
3. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension. Dual process of remodeling and growth. *Hypertension*, 21: 391-397, 1993.
4. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, Muiesan P, Giulini SM, Agabiti Rosei E. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension*, 28: 785-790, 1996.
5. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Circulation*, 103: 1238-1244, 2001.
6. Muiesan ML, Rizzoni D, Solvetti M, Porteri E, Monteduro C, Guelfi D, Castellano M, Garavelli G, Agabiti Rosei E. Structural changes in small resi-

- stance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens*, 20: 1439-1444, 2002.
7. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, Muiesan ML, Kozakova M, La Canna G, et al. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *J Hypertens*, 21: 625-31, 2003.
 8. Rizzoni D, Porteri E, Boari GEM, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small artery structure in hypertension. *Circulation*, 108: 2230-2235, 2003.
 9. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, Holm M, Morn B, Mulvany MJ, Thygesen K, Lederballe Pedersen O. Normalization of resistance artery structure and left ventricular morphology with a preindopril-based regimen. *Can J Cardiol*, 10 (Suppl. D): 30D-32D, 1994.
 10. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension*, 25 (Part 1): 474-481, 1995.
 11. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. Comparison with effects of a β -blocker. *Am J Hypertens*, 8: 229-236, 1995.
 12. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Castellano M, Zulli G, Bettoni G, Salvetti M, Monteduro C, Agabiti-Rosei E. Effect of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*, 15: 197-204, 1997.

Studi clinici sulla regressione della ipertrofia ventricolare sinistra nella regressione della ipertrofia cardiaca

Enrico Agabiti Rosei

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Brescia

La regressione e/o la prevenzione della cardiopatia ipertensiva dovrebbero rappresentare un obiettivo primario del trattamento antiipertensivo. I dati disponibili relativi all'impatto prognostico della regressione della ipertrofia ventricolare sinistra indicano che le modificazioni della massa ventricolare sinistra sono associate a corrispondenti modificazioni della incidenza di eventi cardiovascolari. Nei pazienti ipertesi un controllo ottimale dei valori pressori può prevenire lo sviluppo e determinare la regressione della IVS. Alla regressione della IVS possono tuttavia contribuire il controllo dei vari fattori di rischio cardiovascolare, dei meccanismi neuroormonali e le modificazioni vascolari associate.

Per quanto il trattamento non-farmacologico la riduzione di peso può contribuire alla riduzione della IVS, anche in misura indipendente dalla riduzione della pressione arteriosa; non esistono dimostrazioni altrettanto evidenti per quanto riguarda un effetto diretto della restrizione di sodio, di alcool.

Numerosi studi clinici hanno valutato l'effetto delle diverse classi di farmaci antiipertensivi sulla riduzione della massa VS ed hanno dimostrato che i principali determinanti della regressione della IVS sono l'entità e la omogeneità del controllo pressorio, i valori di massa VS basali e la durata del trattamento. Diverse metanalisi hanno analizzato gli studi clinici di regressione della massa VS, esaminando in modo sempre più accurato i risultati degli studi, selezionati in base alla corretta metodologia. Le diverse metanalisi hanno dimostrato come, a parità di riduzione dei valori pressori, il trattamento con ACE-inibitori e calcio-antagonisti si associa ad una maggiore riduzione della massa VS; assai efficaci nella regressione della IVS sono risultati anche gli antagonisti del recettore AT1 della Angiotensina II. Inoltre il trattamento con diuretici risparmiatori di potassio è risultato di pari efficacia agli ACE-inibitori sulle modificazioni della massa ventricolare sinistra.

È inoltre necessario sottolineare che la durata del trattamento antiipertensivo favorisce un progressivo controllo dei valori pressori e riduce le possibili differenze tra le classi di farmaci. Nei pazienti con IVS è spesso necessario utilizzare diversi farmaci antiipertensivi in associazione, per ottenere un adeguato control-

lo della pressione arteriosa e nella maggior parte degli studi atti a paragonare l'effetto di due diversi farmaci sulla massa VS, una percentuale elevata di paziente assumeva in realtà una terapia di combinazione.

Per quanto riguarda l'effetto di altre classi di farmaci quali le statine, o la terapia sostitutiva ormonale nelle donne in postmenopausa, i risultati di alcuni studi suggeriscono che anche possano contribuire alla regressione della IVS, sebbene siano necessarie ulteriori conferme.



Tipografia Viscontea
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a. - Fax 0382/423120