

Il percorso diagnostico del paziente iperteso

A. Fortunato

Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale "San Bortolo", Vicenza

Riassunto

I dati epidemiologici indicano che una parte rilevante della popolazione (oltre il 20%) è affetta da ipertensione, con una maggiore prevalenza delle donne rispetto agli uomini, e sempre con una costante tendenza all'aumento con il trascorrere degli anni.

Nel percorso diagnostico del paziente iperteso il Laboratorio interagisce sia con il Medico di Medicina generale, per la valutazione dei principali parametri del metabolismo e per l'individuazione dei fattori di rischio, sia con lo specialista Endocrinologo nella valutazione dei pazienti con sospetto iperaldosteronismo ed ipertensione renovascolare.

Summary

The diagnostic workup to the hypertensive patient

Epidemiological data indicate that a significant proportion of the population (above 20%) suffers from hypertension, with a higher prevalence of women than men, and always with a steady upward trend with the years.

In the diagnostic workup of patients with hypertension, the Laboratory interacts with both the general practitioner to assess the main parameters of metabolism and the identification of risk factors, and with the endocrinologist in the evaluation of patients with suspected hyperaldosteronism and renovascular hypertension.

Key-words: hypertension, aldosterone, renin.

Introduzione

L'ipertensione arteriosa, intesa come un aumento a carattere stabile della pressione arteriosa nella circolazione sistemica, risulta la terza causa di inabilità dopo la malnutrizione e il tabagismo, e precede, in tale classifica, la penuria di risorse idriche e la sedentarietà. L'entità della pressione arteriosa è determinata dalla combinazione di due fattori: la gittata cardiaca, influenzata da frequenza delle pulsazioni e intensità della contrazione, e la resistenza periferica.

I dati riportati nel V Report Health Search (Istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale) indicano che la prevalenza dell'ipertensione negli anni 2003-2007 mostra un andamento crescente che varia dal 18,4% al 22,0% riscontrato nel 2007, con stime sensibilmente maggiori nelle donne (19,8% nel 2003 vs. 23,2% nel 2007) rispetto agli uomini (16,8% nel 2003 vs. 20,8% nel 2007). Non si osservano rilevanti differenze geografiche nella stima di prevalenza, mentre se ne registra una crescita all'aumentare dell'età con un picco nella fascia tra 75 e 84 anni ed una riduzione nei soggetti ultra 85enni¹. La traduzione quantitativa di questa osservazione è che, in Italia, oltre 10 milioni di persone presentano valori di pressione arteriosa al di sopra del normale.

L'ipertensione arteriosa può essere di tipo essenziale (pri-

mitiva o idiopatica), quando non si riconosce una causa specifica del rialzo pressorio per cui la terapia sarà solo sintomatica; oppure di tipo secondario quando la causa può essere trattata e risolta inducendo così anche la risoluzione della patologia.

L'insorgenza dell'ipertensione arteriosa secondaria, rilevata in circa il 5% dei pazienti², può essere dovuta a cause renali, per alterata secrezione di molecole vasoattive da parte del rene o per aumento del volume plasmatico in seguito alla disfunzione nel mantenimento nell'omeostasi corporea di liquidi e sali, da cause endocrine, in seguito a iperaldosteronismo (primario o secondario) o ipercortisolemia, da cause congenite come la coartazione aortica, e da cause iatrogene (assunzione di farmaci cortisonici, FANS, simpatico mimetici, antidepressivi triciclici, ciclosporina, eritropoietina, steroidi, liquirizia, ecc.).

Una misurazione accurata della pressione arteriosa, anche considerando le imprecisioni legate alla tecnica di misurazione e la complessa variabilità biologica, è un prerequisito essenziale per una gestione appropriata dell'ipertensione.

Tuttavia circa il 40% degli ipertesi restano non diagnosticati e comunque vi è la necessità, una volta evidenziato lo stato di ipertensione, di modulare l'intensità del trattamento in base al rischio individuale del paziente, combinando

il livello pressorio con il livello di rischio cardiovascolare, per ottimizzare i benefici derivanti dal trattamento stesso.

Il percorso diagnostico

L'ipertensione arteriosa, soprattutto nelle fasi iniziali, non produce dei sintomi caratteristici e facilmente riconoscibili: l'unico modo per scoprire di essere ipertesi è quello di controllare costantemente la pressione. Si deve comunque tenere presente che solo in una piccola frazione di soggetti ipertesi si riscontra solo un aumento della pressione arteriosa, nella maggior parte dei casi si riscontra la presenza concomitante di altri fattori di rischio cardiovascolare con una relazione diretta tra il grado di aumento della pressione arteriosa e le alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico (Tab. I)³.

Per questo motivo l'attore principale nella corretta individuazione dei soggetti ipertesi, è il Medico di Medicina generale. L'inquadramento corretto del paziente, in particolare dei soggetti a rischio (per familiarità, obesità, abitudini di vita, fattori di rischio cardiovascolare, uso di farmaci), ha lo scopo di:

- stabilire una valutazione basale utile come riferimento,
- evidenziare gli ulteriori fattori di rischio,
- evidenziare eventuali cause secondarie di ipertensione,
- stabilire quali fattori possono influenzare il tipo di trattamento.

Gli strumenti da utilizzare sono fondamentalmente: l'anamnesi, l'esame obiettivo, esami di laboratorio e stru-

mentali di primo livello (Tab. II)⁴.

L'inizio del trattamento farmacologico è indicato anche nei pazienti con ipertensione di grado 2 o 3, in quanto la riduzione dei valori di pressione riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari. Il traguardo terapeutico può essere raggiunto con l'uso di uno o più farmaci delle categorie sottoriportate:

- diuretici,
- ACE inibitori,
- beta-bloccanti,
- alfa-bloccanti.

Il non raggiungimento della compensazione con il trattamento farmacologico, anche dopo la terza modifica delle combinazioni di uno o più farmaci di cui almeno uno diuretico, rappresenta una indicazione per sottoporre il paziente iperteso alla valutazione di uno specialista⁵.

Le forme secondarie di ipertensione arteriosa sono relativamente rare, però il loro riconoscimento è molto importante se si considera che alcune di esse possono guarire definitivamente dopo la rimozione della causa. Tuttavia si deve tenere presente che il percorso diagnostico per arrivare ad una definizione di ipertensione secondaria spesso comporta l'esecuzione di sofisticate e costose indagini che non possono ovviamente essere estese a tutta la popolazione di ipertesi.

Il medico deve saper riconoscere alcune caratteristiche cliniche e di laboratorio, che fanno sospettare la presenza di una forma secondaria e che, pertanto, possono indiriz-

Tabella I. Stratificazione del rischio di eventi cardiovascolari in quattro categorie (PAS: pressione arteriosa sistolica, PAD: pressione arteriosa diastolica) (da Rif. 3 modificato).

Altri fattori di rischio, danno d'organo o malattia	Pressione arteriosa (mmHg)				
	Normale PAS 120-129 o PAD 80-84	Normale-Alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-149 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAS > 180 o PAD > 110
Nessun fattore di rischio	Rischio nella media	Rischio nella media	Basso	Moderato	Alto
1-2 Fattori di rischio	Basso	Basso	Moderato	Moderato	Altissimo
3 o più fattori di rischio, sindrome metabolica, danno d'organo o diabete	Moderato	Alto	Alto	Alto	Altissimo
Malattia cardiovascolare o renale manifesta	Altissimo	Altissimo	Altissimo	Altissimo	Altissimo

Tabella II. Indagini di primo livello richieste dal Medico di Medicina generale.

Esami di laboratorio di primo livello	Esami strumentali di primo livello
Esame urine	ECG
Creatinina	Rx torace
Elettroliti (K)	Fundus oculi
Emocromo (Ht)	Ecografia renale (<i>se creatinina aumentata</i>)
Glucosio	Ecocardiografia (<i>nel sospetto di cardiopatia ischemica o di ipertrofia ventricolare sinistra</i>)
Colesterolo totale, HDL	
Acido urico	

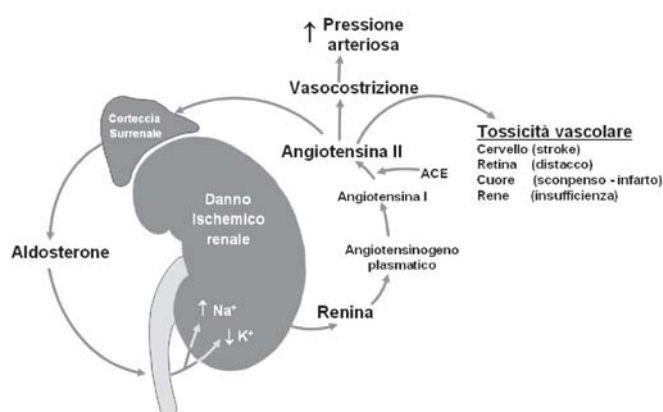


Figura 1. Relazioni del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gli effetti dell'ipertensione (da Rif. 6 modificato).

zare verso la richiesta di indagini più specifiche per una corretta definizione diagnostica².

L'attenzione del medico specialista è rivolta in particolare alla valutazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), composto da ormoni ed enzimi che regolano la pressione arteriosa e l'equilibrio omeostatico di acqua e sodio, che rappresenta il cardine per l'inquadramento diagnostico delle ipertensioni secondarie⁶. Lo studio dell'attività del SRAA può essere utile nel definire la diagnosi di numerose condizioni cliniche (Fig. 1), in particolare può essere di aiuto nel confermare la presenza e l'importanza emodinamica di stenosi, aterosclerotiche o fibrodisplastiche, di una o entrambe le arterie renali. Inoltre, associata alla determinazione dell'aldosterone, la misura della renina può evidenziare la presenza di un adenoma surrenalico. Le determinazioni di renina e aldosterone possono essere utili anche nella comprensione dei meccanismi di azione di numerosi farmaci anti-ipertensivi e guidare nella scelta della terapia più adeguata a ciascun paziente⁴.

Il calcolo del rapporto tra le concentrazioni di aldosterone e di renina, nonostante sia stato molto dibattuto sia per gli aspetti metodologici delle determinazioni, sia per le caratteristiche di sensibilità e specificità, sia per la scelta dei valori soglia^{7,8}, è riconosciuto come un indice efficace per l'identificazione dei pazienti a rischio di iperaldosteronismo primario. Il razionale dell'uso del rapporto come screening è basato sull'assunzione che, in caso di iperaldosteronismo primario, viene a mancare la dipendenza dell'aldosterone dalla renina. Inoltre, poiché l'azione dell'aldosterone favorisce il riassorbimento del sodio e l'aumento del volume extracellulare, può essere inibita la produzione di renina incrementando ulteriormente il valore del rapporto. La conseguenza è che si può riscontrare un valore del rapporto aldosterone/renina elevato in soggetti che presentano un aumento della concentrazione di aldosterone con o senza una diminuzione del livello di renina⁹.

Nella valutazione del SRAA con la misura di aldosterone e renina, sia singolarmente che come rapporto, si deve tenere presente che è determinante la standardizzazione della postura e dei tempi di raccolta al fine di limitare la variabilità biologica e favorire la corretta interpretazione dei risultati¹⁰.

Gli aspetti di Laboratorio

L'evoluzione dei metodi di laboratorio per determina-

zione dei due parametri chiave nella valutazione del SRAA, aldosterone e renina, hanno presentato percorsi differenti.

La disponibilità di metodi per la determinazione dell'aldosterone è molto limitata e si basano essenzialmente ancora sulla tecnologia radioimmunologica. Le problematiche che sono essenzialmente legate alla specificità degli anticorpi utilizzati, alla limitata ripetibilità e sensibilità delle misure.

Per la renina il percorso è stato più complesso: fino alla metà degli anni '80 la determinazione poteva essere eseguita solamente tramite la misurazione dell'attività enzimatica (PRA). Pur essendo considerata la metodica di riferimento da parte dei clinici, richiede da parte del personale di laboratorio una elevata manualità. Il sistema consiste nella trasformazione enzimatica del substrato della renina, l'angiotensinogeno, in angiotensina I seguito dal dosaggio radioimmunologico delle quantità di angiotensina I sviluppate.

Nei "nuovi" metodi per il dosaggio della renina diretta (Plasma Renin Concentration, PRC) la determinazione è realizzata tramite anticorpi monoclonali o policlonali diretti verso gli epitopi della molecola della renina che sono coperti dal prosegmento attivatore della pro-renina a renina. Questi metodi, sono stati inizialmente criticati per la scarsa sensibilità a bassi livelli di analita. Agli stessi livelli di concentrazione tale sensibilità viene invece raggiunta dai metodi di dosaggio della PRA aumentando i tempi di incubazione della reazione enzimatica. Gli stessi metodi per il dosaggio della PRA, tuttavia, dimostrano una marcata influenza dovuta al livello disponibile di substrato (angiotensinogeno) della reazione enzimatica, non sono standardizzabili e dimostrano una scarsa riproducibilità intra ed inter-laboratorio. A partire dagli anni '90, alcuni metodi RIA e/o in completa automazione con segnale luminescente hanno dimostrato una sensibilità lievemente migliore rispetto ai primi metodi sviluppati. Tali metodi sono estremamente semplici da eseguire in laboratorio, e sono riproducibili sia grazie all'utilizzo di anticorpi monoclonali che al riferimento dei valori ad una preparazione internazionale (WHO IRP NIBSC 68/356). Ciò ha permesso di definire un rapporto tra la misurazione della PRA e della PRC: 1 ng/mL/h PRA è equivalente a 8 µU/mL di PRC; in particolare: PRC <5 µU/mL, PRA <0,65 ng/mL/h. Recentemente è stata confermata la necessità di una elevata sensibilità nei metodi di dosaggio della PRC allo scopo di diagnosticare correttamente gli stati di iperaldosteronismo primario. I metodi per il dosaggio della renina diretta utilizzano anticorpi (mono o policlonali) diretti specificamente verso determinati epitopi della molecola non esposti quando il pro-segmento è in posizione corretta, eliminando la possibilità di cross-reazione con la pro-renina.

Conclusioni

Considerando la elevata prevalenza dell'ipertensione nella popolazione e la grande variabilità del grado di patologia con cui si manifesta, risulta evidente la necessità di identificare correttamente i livelli di intervento diagnostico e terapeutico.

Al fine di ottimizzare il rapporto costo efficacia, sia nella scelta delle indagini effettuate durante il percorso diagno-

stico che nel trattamento del paziente iperteso, tutte le azioni devono essere sempre proporzionate alla valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari.

Bibliografia

1. V Report Health Search Anni 2007-2008. Disponibile su: URL: <http://www.healthsearch.it>. (data di consultazione: 30.8.2010).
2. Dovellini EV. Percorso diagnostico dei pazienti ipertesi. Protocolli per l'ipertensione secondaria. *Ital Heart J* 2000; 1(Suppl 5):53-9.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens* 2007; 25:1105-87.
4. Sobel BJ, Bakris GL. Hypertension: a clinician's guide to diagnosis and treatment. Philadelphia, PA, USA: Hanley & Belfus Inc.; 1994.
5. Pede S, Schillaci G. Percorso diagnostico dei pazienti ipertesi. Valutazione clinica. *Ital Heart J* 2000; 1(Suppl 5): 28-31.
6. Laragh JH, Angers M, Kelly WG, Lieberman S. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA* 1960; 174:234-40.
7. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003; 42:161-5.
8. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, Pizzolo F, Guarini P, Pavan C., et al. Aldosterone to Renin Ratio in a Primary Care Setting: The Bussolengo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4221-6.
9. Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Kisabeth RM, Turner ST. Screening for primary aldosteronism: implications of an increased plasma aldosterone/renin ratio. *Clin Chem* 2002; 48:1919-23.
10. Tiu SC, Choi CH, Shek CC, Ng YW, Chan FK, Ng CM, et al. The Use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:72-8.