

Iperensione mascherata identificata per la presenza di microalbuminuria

L'esperienza clinica riportata descrive un tipico caso di ipertensione mascherata, scoperto solo dopo che il medico si è insospettito per la presenza di microalbuminuria in un paziente apparentemente normoteso. Studi clinici hanno dimostrato che l'ipertensione mascherata si associa a un notevole incremento del rischio cardiovascolare, anche perché la diagnosi viene in genere posta tardivamente. Appare evidente dunque la necessità di un approccio basato su un'accurata definizione del profilo di rischio e delle caratteristiche cliniche del paziente

Dario Manfellotto

*Direttore UOC Medicina Interna
Ospedale "S. Giovanni Calibita"
Fatebenefratelli Isola Tiberina - Roma*

► Anamnesi e storia clinica

AM è un uomo di 41 anni, impiegato di banca.

Le abitudini di vita sono regolari. Beve un bicchiere di vino al giorno, ma spesso, in occasioni sociali, arriva a superare il mezzo litro. Non beve superalcolici, non fuma, consuma 2-3 caffè al giorno. Attualmente fa una vita sedentaria, ma in passato ha svolto attività sportiva (nuoto) a livello agonistico. La digestione e l'alvo sono regolari così come la diuresi.

La madre è affetta fin dalla menopausa da ipertensione arteriosa. Il padre è in cura ormonale per una neoplasia della prostata.

Non ricorda di aver sofferto in passato di malattie di rilievo. Non è mai stato sottoposto ad interventi chirurgici. Non è affetto da calcolosi della colecisti né renale.

Da quando ha cominciato a lavorare, AM accusa frequentemente, in particolare nel fine settimana, una forma di fastidiosa cefalea nucale e temporale per la quale fa uso regolarmente di farmaci antinfiammatori non steroidei. La cefalea compare in genere nel pomeriggio o nella serata, non si accompagna a nausea, né a vomito, né a disturbi della vista e non è preceduta da sintomi tipo aura emicranica.

Avendo a disposizione a casa un apparecchio per la misurazione della pressione, che la madre ipertesa utilizza abitualmente, il paziente controlla occasionalmente la pressione arteriosa, sia in occasione degli episodi di cefalea, sia in occasione di momenti di tensione nervosa.

In varie occasioni, i valori pressori sono risultati superiori alla norma, con sistolica intorno a 140-150 mmHg e diastolica fra 90-95 mmHg e in qualche occasione 100 mmHg.

In un momento di particolare tensione emotiva, in seguito a un forte stress familiare, la pressione ha raggiunto 170/100 mmHg.

Avendo trovato questi valori elevati, AM si è recato un paio di volte dal medico curante per una verifica della sua situazione pressoria e clinica generale, ma nel corso della visita i valori della PA erano risultati normali: 120/80 mmHg in un'occasione, 130/85 mmHg in un'altra.

Per tale motivo, e anche in considerazione della giovane età, non è mai stato ritenuto necessario cominciare un trattamento antipertensivo.

Durante una vacanza estiva in una zona collinare, con altitudine modesta (intorno ai 700 metri), il paziente ha accusato un malessere, con cefalea più marcata rispetto alle crisi abituali e con sensazione di cardiopalmo ritmico. Anche in questo caso ha misurato la pressione ed ha trovato un valore di 170/105 mmHg. Il medico della località estiva, informato della situazione, ha prescritto un farmaco (enalapril 20 mg associato a idroclorotiazide 12.5 mg) e delle analisi di laboratorio. Però il paziente ha preferito non cominciare la terapia, per paura di possibili effetti indesiderati, e al ritorno dalla vacanza, trascorsa per fortuna senza altri problemi e con il ritorno della pressione ai livelli abituali, si rivolge nuovamente al suo medico curante.



► Prima valutazione clinica

• **Esame obiettivo:** il peso corporeo risulta di 88 kg, per un'altezza di 173 cm. Il BMI è 29.4 kg/m² e la circonferenza addominale cm 100. La pressione arteriosa, misurata ad ambedue le braccia, è pari a 130/80 mmHg, la frequenza cardiaca 80 bpm. Non si apprezzano soffi vascolari cardiaci, né reperti auscultatori cardiaci di rilievo, ove si eccettui un discreto rinforzo del II tono. L'addome presenta un abbondante pannicolo adiposo, il fegato è palpabile a circa 3 cm dall'arcata costale, con margine anteriore arrotondato e di consistenza teso-elastica. Non è presente soffio addominale periombelicale. I polsi periferici sono presenti e simmetrici.

• **Indicazioni per gli accertamenti:** nonostante il valore della pressione arteriosa normale anche in questa occasione, il medico curante indica al paziente la necessità di effettuare alcuni accertamenti. La familiarità per ipertensione, l'eccesso ponderale e il rilievo in varie occasioni di valori pressori elevati all'automisurazione domiciliare, oltre ovviamente al recente episodio di malessere riferito da AM, sono elementi che impongono di valutare meglio il caso in considerazione delle linee guida ESC/ESH e del profilo di rischio.

Effettuati gli esami richiesti, il paziente torna dal medico curante.

• **Esami di laboratorio:** AST e ALT 35/52 UI/L, gammaGT 70 UI/L, verosimile effetto dell'abituale consumo di vino. La creatininemia è pari a 1 mg/dL. Il filtrato glomerulare stimato con la formula MDRD risulta pari a 88 ml/min/1.73 m². L'uricemia è di 4.8 mg/dL. La glicemia, il colesterolo HDL e LDL sono nella norma, mentre i trigliceridi sono 214 mg/dL.

• **Esame delle urine:** nella norma, ma con microalbuminuria pari a 100 mg/24 ore.

Il medico considera attentamente i dati di laboratorio. Il paziente è sovrappeso,

fa vita sedentaria ed è un abituale consumatore di vino. L'epatomegalia rilevata all'esame fisico si correla bene con l'aumento delle transaminasi, della gammaGT e dei trigliceridi. Un dato di particolare rilievo, a fronte di una funzione renale normale, è la presenza della microalbuminuria.

È necessario a questo punto passare ad esami di secondo livello, vista la discrepanza tra:

- valori pressori normali alla visita clinica, ma elevati all'automisurazione in varie occasioni

- presenza di microalbuminuria (indicatore di danno renale e più generalmente di un danno endoteliale diffuso che si correla con danno degli organi bersaglio).

Prescrive infatti l'esecuzione di ecocardiogramma, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa e di una ecografia epatica e renale.

Visto però il quadro clinico, il medico preferisce non aspettare il completamento dell'iter diagnostico e prescrive l'inizio della terapia antiipertensiva con il farmaco che era stato consigliato, ma non assunto, in precedenza: enalapril 20 mg associato a idroclorotiazide 12.5 mg. Fornisce altresì alcune raccomandazioni riferite allo stile di vita come la dieta ipocalorica allo scopo di ridurre il peso corporeo e blandamente iposodica; l'astensione dall'assunzione di vino e un'attività fisica moderata, dinamica, come per esempio camminare a passo svelto 30 minuti al giorno per almeno tre giorni la settimana.

► Rivalutazione clinica

- **Ecocardiogramma:** mostra un quadro di modesta ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e una disfunzione diastolica di II grado.

- **Monitoraggio ambulatoriale della PA:** documenta un profilo pressorio nella norma, con regolare riduzione della pressione durante il sonno notturno, ma con valori mediamente

elevati, nonostante la terapia in corso, anche se incominciata da pochi giorni 161/94 mmHg nelle 24 ore, 168/97 mmHg nelle ore diurne e 145/85 mmHg durante il periodo notturno.

- **Ecografia epatica e renale:** mostra fegato aumentato di volume con segni ecografici di steatosi; reni di dimensione e morfologia normale con piccoli spot iperecogeni riferibili a microlitiasi bilaterale.

► Interpretazione e diagnosi

Gli esami strumentali forniscono un apporto fondamentale all'interpretazione del quadro clinico. Il paziente ha un'ipertrofia ventricolare sinistra, a conferma di una condizione di ipertensione arteriosa verosimilmente presente da molto tempo, come conferma anche la presenza di microalbuminuria.

Il monitoraggio della pressione nelle 24 ore mostra valori stabilmente elevati, anche durante le ore notturne, nonostante il regolare calo durante il sonno ("paziente dipper").

L'ecografia mostra un quadro di steatosi del fegato, espressione di una sofferenza epatica sicuramente legata all'abuso cronico di vino, come ipotizzato dall'aumento delle transaminasi e della gammaGT.

La forte discrepanza fra valori pressori sempre normali durante la visita medica, ma elevati sia all'automisurazione e ancor più al monitoraggio delle 24 ore fa finalmente porre diagnosi di "ipertensione mascherata". Visto questo dato e in considerazione della IVS, viene eseguito anche un esame eco-doppler delle carotidi.

- **Eco-doppler delle carotidi:** mostra ispessimento della parete arteriosa con spessore intima-media (IMT) di 1.1 mm, senza segni di stenosi.

Viene consigliato al paziente di proseguire la terapia già iniziata con enalapril e idroclorotiazide e di tornare al controllo in ambulatorio dopo tre mesi di trattamento.

► Follow-up dopo terapia

Come previsto, dopo 3 mesi il paziente torna all'attenzione del medico. Al controllo ambulatoriale la pressione arteriosa è ai limiti superiori (140/95 mmHg) e a domicilio il paziente ha automisurato valori oscillanti fra 140-150 mmHg di sistolica e 90-95 mmHg di diastolica. Ha assunto con regolarità la terapia e si è attenuto alle raccomandazioni alimentari e di stile di vita, con un modesto calo di peso. Si è però verificato uno spiacevole effetto collaterale della terapia, soprattutto in una persona di giovane età, ossia una netta riduzione della potenza dell'erezione. Il medico decide pertanto di modificare la terapia e di prescrivere un'associazione fissa, in unica compressa, di lercanidipina 10 mg ed enalapril 20 mg.

La nuova terapia mira a migliorare il controllo pressorio, data la notevole sinergia terapeutica fra le due molecole, a contrastare il deficit erettile verosimilmente provocato dal diuretico, ad agire contestualmente sulla progressione del danno renale, e limitare il danno endoteliale e la rigidità e l'ispessimento della parete carotidea, con l'aggiunta del farmaco calcioantagonista.

Peraltro, l'ipertrigliceridemia e la steatosi epatica impongono la somministrazione di farmaci con un profilo metabolico favorevole come il calcioantagonista, laddove il diuretico interferisce notoriamente sul metabolismo lipidico e glicidico. Dopo ulteriori due mesi AM torna a controllo. Ha perso circa 4 kg di peso e ha ricominciato a nuotare in piscina due volte la settimana. Non ha interrotto, ma ridotto a mezzo bicchiere al giorno l'assunzione di vino. La pressione clinica risulta 120/80 mmHg, e anche il monitoraggio delle 24 ore fornisce finalmente dei valori medi quasi normali: 130/80 mmHg nelle 24 ore, 140/80 mmHg di giorno e 120/75 mmHg di notte.

Anche il deficit erettile è regredito e il paziente ha potuto riprendere

una normale attività sessuale.

Il medico raccomanda di proseguire con regolarità tutta la terapia farmacologica e non farmacologica e di tornare a controllo dopo sei mesi.

► Discussione clinica

Questa esperienza clinica descrive un tipico caso di ipertensione mascherata, scoperto solo dopo che il medico si è insospettito per la presenza di microalbuminuria in un paziente apparentemente normoteso. L'ipertensione mascherata è il fenomeno in cui la pressione arteriosa è normale quando viene misurata nello studio del medico (pressione "clinica"), ma risulta elevata quando è misurata con il monitoraggio ambulatoriale o a casa del paziente. Per tale motivo viene anche definita "ipertensione ambulatoria isolata" e rappresenta il quadro clinico opposto alla "ipertensione clinica isolata", o "ipertensione da camice bianco", nella quale, al contrario, i valori sono elevati soltanto nello studio del medico.

L'ipertensione mascherata è presente approssimativamente in circa il 10-15% dei pazienti adulti considerati normotesi, in base ad una misurazione pressoria occasionale ed è associata alla ipertrofia ventricolare sinistra, un marker ben documentato di rischio cardiovascolare.

L'ipertensione da camice bianco viene stimata intorno al 15-20% della popolazione generale.

L'associazione tra ipertensione mascherata e IVS è stata per la prima volta descritta da Liu et al. nel 1999. Studi clinici hanno dimostrato che l'ipertensione mascherata si associa a un notevole incremento del rischio cardiovascolare, anche perché la diagnosi viene in genere posta tardivamente, e soltanto quando il medico viene messo in allarme dalle ripetute misurazioni domiciliari elevate riferite dal paziente, oppure dal rilievo inatteso di segni di danno d'organo. Di

questi l'ispessimento della parete arteriosa appare uno dei principali.

Come ricordato nelle linee guida della Società Europea della Ipertensione, la relazione tra spessore intima-media carotideo (IMT) e incidenza di eventi cardiovascolari è stata rafforzata dai dati dello studio ELSA, che hanno mostrato che lo spessore intima-media carotideo predice gli eventi cardiovascolari in maniera indipendente dalla PA (clinica e ambulatoriale). Tale dato prognostico è confermato sia per il valore di IMT a livello della biforcazione carotidea sia per il valore di IMT a livello dell'arteria carotide comune.

Inoltre, è stato evidenziato un significato prognostico negativo anche per quanto riguarda la rigidità arteriosa. In alcuni studi un'aumentata velocità dell'onda di polso (>12m/s) era associata con un incremento del 50% del rischio di eventi cardiovascolari.

Infine, indici indiretti di rigidità aortica e del fenomeno dell'onda riflessa, come il valore della PA centrale e dell'augmentation index, sono stati convalidati come predittori indipendenti di eventi cardiovascolari.

Comunque, è doveroso sottolineare che, nella maggior parte degli studi disponibili, il valore predittivo aggiuntivo della PA centrale oltre quello della pressione brachiale appare limitato, lasciando ad ulteriori ricerche il compito di dirimere la questione: la misurazione della PA centrale dovrebbe essere regolarmente considerata nel profilo clinico dei pazienti ipertesi? Al momento la risposta sembra ancora essere negativa. In vari studi la microalbuminuria (valore di albumina urinaria da 30 a 300 mg nelle 24 ore) è stata convalidata come un importante predittore di eventi cardiovascolari, con un rischio relativo, rispettivamente di 2.15 volte e 3.10 volte più elevato nei pazienti con microalbuminuria rispetto a quelli senza. Nello studio di Gubbio, l'associazione della microalbuminuria con un basso VFG aveva un effetto multi-

plicativo. L'associazione di microalbuminuria e di un valore di VFG minore di 60 ml/min (per 1.73 m²) porta a un incremento supplementare di 3.2 volte per gli eventi cardiovascolari, 5.9 volte per la mortalità cardiovascolare e 22.2 volte per gli eventi renali. La presenza di microalbuminuria deve in altre parole essere considerata alla stregua di un indicatore di una patologia più complessa, al di là del solo danno renale, come indicatore di una disfunzione endoteliale diffusa, che porta ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari.

► Conclusione

Le ultime linee guida delle Società Europea dell'Ipertensione raccomandano fortemente l'impiego di associazioni fisse di farmaci, allo scopo di migliorare l'osservanza della terapia e di ottenere una forte sinergia fra molecole che potenziano i loro effetti terapeutici e riducono gli effetti collaterali.

Le nuove e le vecchie evidenze indicano chiaramente che la terapia di combinazione è la strategia più efficace per il controllo della pressione e

perciò raccomandano un approccio terapeutico ampiamente basato sull'aggiunta di un farmaco di una classe differente rispetto a quella inizialmente prescritta, qualora il controllo pressorio non sia stato raggiunto, eccetto quando il farmaco iniziale non sia cambiato a causa degli effetti collaterali o dall'assenza completa di una riduzione della pressione.

Esse suggeriscono che la combinazione di due farmaci antipertensivi potrebbe offrire vantaggi anche come trattamento di prima scelta, in particolare in pazienti a elevato rischio cardiovascolare nei quali un precoce controllo pressorio sarebbe preferibile.

L'associazione calcioantagonista e ACE-inibitore ha mostrato in molti studi clinici, come ASCOT e ACCOMPLISH, un eccellente controllo dei valori pressori e una riduzione degli eventi clinici.

In particolare, nello studio ACCOMPLISH, nel gruppo che ha ricevuto la combinazione ACE-inibitore e calcioantagonista, l'incidenza dell'endpoint primario (un endpoint composito di diversi eventi cardiovascolari fatali e non fatali) è stato del 20% minore

che nel gruppo che ha ricevuto la combinazione ACE inibitore e diuretico, con una significativa riduzione anche di eventi specifici, in particolare dell'infarto del miocardio.

La scelta del farmaco o ancor meglio dell'associazione farmacologica, deve sempre basarsi su un'accorta definizione del profilo di rischio e delle caratteristiche cliniche del paziente, scegliendo quindi le molecole che possano garantire la maggiore efficacia, la più omogenea copertura nelle 24 ore e il minor rischio di effetti collaterali.

Bibliografia

- Bang LM, Goa KL. *Drugs* 2003; 63(22): 2449.
- Bangalore S et al. *Am J Med* 2007; 120(8): 713.
- Dahlöf B et al, ASCOT Investigators. *Lancet* 2005; 366: 895.
- Gupta AK et al. *Hypertension* 2010; 55: 399.
- Jamerson K et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417.
- Liu E et al. *Ann Intern Med* 1999; 131: 564.
- Mancia G et al. *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105.
- Kario K. *Hypertens Res* 2009; 32: 537.
- Parati G et al. *Prev Cardiovasc* 2008; 15: 63.
- Parati G et al. *Journal of Hypertension* 2008; 26(8): 1505.
- Parati G et al. *J Hum Hypertens* 2010; 24(12): 779.
- Sehestedt T et al. *J Hypertens* 2009; 27: 1165.
- Sever PS et al, ASCOT investigators. *Lancet* 2003; 361: 1149.
- Sever P et al, ASCOT Steering Committee Memberset. *Eur Heart J* 2006; 27: 2982.
- Sever PS et al, on behalf of the ASCOT Investigators. *J Hypertens* 2009; 27: 947.
- Zanchetti A et al. *Circulation* 2009; 120: 1084.
- Zanchetti A et al. *J Hypertens* 2007; 25: 2463.
- Zanchetti A et al. *Circulation* 2002; 106: 2422.
- Zhao P et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5(10): CD004184.