

volume 4
ISSUE 5
2016 December



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Roberto Nardi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

L'ipotensione

Guest Editors: A. Lagi, G. Pinna, R. Nardi

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Mauro Campanini, Novara, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

PAST PRESIDENT

Carlo Nozzoli, Firenze, Italy

SEGRETARIO

Giuseppe Augello, Canicattì (AG), Italy

TESORIERE

Dario Manfellotto, Roma, Italy

DIRETTORE RIVISTA ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Roberto Nardi, Bologna, Italy

RESPONSABILE RAPPORTI SOCIETÀ SCIENTIFICHE E ISTITUZIONI

Antonino Mazzone, Legnano (MI), Italy

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, Roma, Italy

RESPONSABILE SITO NAZIONALE

Francesco Cipollini, Ascoli Piceno, Italy

DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION

Michele Stornello, Siracusa, Italy

COMMISSIONE FADOI GIOVANI

Paola Gnerre, Savona, Italy

Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE

Giorgio Vescovo, Padova, Italy

COORDINATORE

Domenico Panuccio, Bologna, Italy

DIRETTORE SCIENTIFICO

Gualberto Gussoni, Milano, Italy

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, Guastalla (RE), Italy

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA

Giancarlo Agnelli, Perugia, Italy

CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

<i>Consigliere</i>	<i>Paolo Arullani, Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	<i>Davide Croce, Castellanza (VA), Italy</i>
<i>Consigliere</i>	<i>Francesco D'Amore, Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	<i>Salvatore Di Rosa, Palermo, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	<i>Sandro Fontana, Biella, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	<i>Ranieri Guerra, Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	<i>Ido Iori, Reggio Emilia, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	<i>Giovanni Mathieu, Pinerolo (TO), Italy</i>
<i>Consigliere</i>	<i>Cecilia Politi, Isernia, Italy</i>

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

INTRODUZIONE

Ipotensione: concetti generali e classificazione	1
<i>A. Lagi</i>	

RASSEGNE

Ipotensione acuta	5
<i>G. Costantino, M. Bonzi</i>	
Ipotensione cronica non neurogena	13
<i>A. Lagi</i>	
Ipotensione neurogena nella <i>multiple system atrophy</i> e nella <i>pure autonomic failure</i>	20
<i>R. Furlan, F. Dipaola, R. Lembo, F. Barbic</i>	
Ipotensione cronica neurogena: malattia di Parkinson e demenza a corpi di Levy	26
<i>F. Barbic</i>	
Ipertensione clinostatica	37
<i>A. Lagi, S. Cencetti</i>	
Neuropatie autonome	40
<i>A. Lagi</i>	
Ipotensione e sincope	45
<i>S. Cencetti</i>	

Ipotensione: concetti generali e classificazione

Alfonso Lagi

Unità di Medicina Interna, Ospedale Villa Donatello, Firenze, Italia

Introduzione

L'ipotesione è un argomento ignorato nella letteratura medica e non suscita particolare interesse neppure in clinica, specialmente quando si fa riferimento agli Ospedali.

Questo per una errata messa a fuoco del problema.

Abitualmente l'ipotesione è trascurata e non adeguatamente studiata perché considerata non significativa sotto il profilo della prognosi, in realtà essa apre degli scenari assai complessi, probabilmente pari se non maggiori dell'ipertensione.

Essa rappresenta il segno di molteplici condizioni morbose neurologiche, endocrine, cardiovascolari e si correla con la prognosi e la qualità della vita.

La prognosi *quoad vitam* della ipotesiione apre subito un problema: essa non appare correlata a valori definiti da precisi cut off ma dal suo contesto clinico così che, per gli stessi valori assoluti, a volte esercita una influenza favorevole mentre in altri casi essa diventa come segno prognostico negativo.

Bisogna quindi distinguere dentro il segno 'ipotesione' le condizioni a prognosi favorevole da quelle a prognosi sfavorevole.

La prima grande schematizzazione, peraltro semplice da capire, si deve rifare alla distinzione fra ipotesiione acuta e cronica.

Se è vero che la *ipotesione acuta* rappresenta un segno prognostico negativo quando si associa alla patologia cardiovascolare, e questo per evidenti motivi su cui non voglio dilungarmi, essa viene raramente cercata e valorizzata nelle fasi iniziali, quando comin-

cia a manifestarsi, mentre diventa emergenza quando è conclamata. Essa diventa quindi un sintomo a doppia valenza: non interessa perché non riesco a "vederla", diventa l'interesse principale del clinico perché mette a repentaglio la vita del paziente.

Della *ipotesione cronica* pochi s'interessano poiché essa viene, in alternativa, considerata come un *non fattore* di rischio, in particolare per la patologia cardiovascolare.

In realtà non è così ed entrambi questi due quadri morbosi necessitano di essere rivisti e definiti.

La ipotesiione cronica è segno di differenti malattie.

La parte più significativa, come penetranza e importanza clinica, è rappresentata dalle forme di ipotesiione 'neurogena', espressa soprattutto dalla ipotesiione ortostatica (OH) che si associa a differenti quadri clinici. Quest'ultima in particolare, chiaramente definita e di relativamente facile diagnosi ha sollevato negli ultimi anni un notevole interesse. Essa infatti appare frequente sintomo di malattie neurologiche (morbo di Parkinson e MSA e PAF) si associa in modo significativo alla sincope e alla per-sincope, alle cadute accidentali e a modificazioni cognitive.¹

Numerose sono le patologie comprese sotto la denominazione di 'non neurogene' dal morbo di Addison con le sue varianti (0,015%) alle forme farmaco indotte in corso di trattamento antipertensivo (27%) fino a quella forma di ipotesiione considerata la più frequente, la ipotesiione cronica costituzionale o idiopatica o primitiva.^{2,3}

Nella Tabella 1 viene proposta una classificazione.

Il concetto di ipotesiione cronica costituzionale non è ben compreso. Essa è però comunemente diagnosticata nella pratica ambulatoriale e nel convincimento popolare si associa ai sintomi come l'astenia, la faticabilità e la sensazione lipotimica.

Sul piano della ricerca epidemiologica ci sono associazioni fra la ipotesiione cronica e differenti patologie anche se non sostenuti da una adeguata rappresentatività del campione. Siamo quindi sempre nel campo degli indizi e non delle prove ma i dati cominciano a diventare numerosi.

La trattazione necessita di una definizione semantica e successivamente anche clinica facendo riferimento alla proposta di classificazione, poiché in

Corrispondente: Alfonso Lagi, Unità di Medicina Interna, Ospedale Villa Donatello, via G. Mameli 44, 50131 Firenze, Italia.
Tel.: +39.055.583182.
E-mail: alfonso.lagi1@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Lagi, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(5):1-4

letteratura non esiste niente di codificato, mentre frammentarie e non univoche sono le trattazioni.

Limite del concetto di ipotensione

Non esiste un valore pressorio condiviso che rappresenti un limite, analogamente a quello che accade per la ipertensione arteriosa, per definire la ipotensione acuta.

In clinica si fa riferimento, con spirito pratico, ad una variazione in basso dei valori precedenti o basali o abituali. Nella ipotensione acuta oltre alla variazione si valorizza l'aumento della frequenza cardiaca, come espressione della funzione baroriflessa, a testimonianza di una condizione di 'variazione'. L'associazione con sintomi e segni di ipoperfusione fornisce il dato che più di frequente viene utilizzato per porre la diagnosi. Quindi potremmo dire che la diagnosi di ipotensione acuta è 'clinica', nel senso che si avvale di molteplici elementi concordanti e non di un valore di riferimento.

La sola forma di ipotensione cronica che trova una adeguata definizione condivisa è la ipotensione ortostatica.¹ Le malattie neurodegenerative, in particolare quelle correlate alla α -synucleina presentano sintomi autonomici (Malattia di Parkinson, demenza con corpi di Lewy, Atrofia Multisistemica) e in particolare la ipotensione ortostatica che a sua volta è causa di molteplici comorbidità (sincope, cadute). La OH si definisce come una riduzione di almeno 20 mmHg per la pressione sistolica e di almeno 10 mmHg per la diastolica nel passaggio dalla posizione distesa a quella in piedi con un variabile tempo di standing (<1 minuto, entro 3 minuti e dopo 10 minuti).⁴ Durante la posizione eretta i pazienti con OH possono accusare sintomi, in particolare testa vuota, instabilità, sincope, debolezza, astenia, difficoltà cognitive, visione confusa e dolore al collo, tutti rapidamente reversibili con il recupero della posizione supina. La OH di questi casi si definisce come OH neurogena.⁵

Il dato non è utilizzabile nella ipotensione cronica costituzionale o primitiva per la quale sono necessarie alcune precisazioni. anche se un valore inferiore a

110/60 mmHg è in genere il riferimento più frequente.

Nel 1989 il BMJ ha pubblicato una riflessione, basata su informazioni derivate da pubblicazioni tedesche, cui si può far riferimento per una definizione:⁶⁻⁸ “ (La ipotensione nella popolazione di età compresa fra 33 e 65 anni)) It exists if the systolic blood pressure is constantly under 110 mm Hg in men and under 100 mm Hg in women, with a diastolic pressure under 60 mm Hg. It is a disturbance of blood pressure control. The leading symptoms are bodily and mental tiredness, giddiness, a tendency to faint, and tightness round the heart. On standing up the pulse rate may go up to 100 or more, and the standing electrocardiogram may show a flattened or negative T wave and depression of the ST segment. It must be distinguished from coronary artery disease, a vasovagal attack, and a psychogenic fainting attack”. Oggi alcuni casi potrebbero rientrare nella definizione di intolleranza ortostatica poiché alla tachicardia posturale si associano spesso una bassa pressione sistolica e i predetti sintomi.

In Italia e in Spagna la stessa condizione si definisce come ipotensione cronica primaria.^{9,10} Non riconosciuta in Francia ed in Inghilterra la ipotensione costituzionale viene definita in Australia solo se sintomatica di lipotimia e/o sensazione di testa vuota nella postura eretta,¹¹ mentre negli Stati Uniti quella classe di pazienti con valori di pressione sistolica fra 90 e 110 mmHg sono considerati 'normali' e con aumentata aspettativa di vita.¹²

Alla fine, appare plausibile domandarsi se esiste una malattia definibile come ipotensione cronica primitiva o costituzionale, sintomatica o asintomatica. Il punto di vista della cultura francese, inglese o americana è che non esista e che valori di pressione arteriosa al di sotto di 110/60 siano i valori all'estremo della scala di distribuzione dei valori della pressione arteriosa, in realtà un segno di buona prognosi per la sopravvivenza. Si deve però anche pensare che stare ad un estremo di una misura fisiologica, come del resto accade per una biochimica, non sia indizio di salute. Se questo si verifica per la glicemia, per il peso corporeo o per il livello di emoglobina perché non dovrebbe esserlo per la pressione arteriosa?

Tabella 1. Classificazione della ipotensione.

Acuta		Cronica	
		Non neurogena	Neurogena
Insufficienza cardiaca	Shock cardiogeno	Morbo di Addison	Morbo di Parkinson
SVV		Farmacologica	MSA Demenza a corpi di Lewy PAF (synucleinopathie)
Ipovolemica	Emorragia, shock distributivo, OH	Primitiva costituzionale	OH neuro-ganglio neuropatie Diabete, amiloidosi, paraneoplastiche, infiammatorie
Neurogena	Disautonomia acuta	Ipotensione oscillante (?)	Ipertensione clino statica

Certamente esiste un problema di benessere e questi dati devono essere valutati sotto il profilo epidemiologico.

Espressione del problema ipotensione

Appare difficile, improduttivo e forse confondente cercare di indicare l'incidenza della ipotensione acuta nelle malattie cardiovascolari, essendo così variabile la loro presentazione come l'esperienza personale conferma. Ancora di più quando si accomuni la sincope allo shock che non è solo un'ipotensione acuta ma un complesso quadro fisiopatologico o si accosti la ipotensione acuta della embolia polmonare a quella della sepsi.

Infine appare eccezionale la disautonomia acuta che si manifesta con ipotensione ortostatica associata a paralisi del sistema simpatico (assenza di sudorazione e di piloerezione) e parasimpatico (assenza di secrezione lacrimale, nasale, ipomotilità gastrointestinale, areflessia pupillare alla luce, scomparsa dell'eruzione, ipotonia vescicale).

Definire l'incidenza e la prevalenza della ipotensione cronica costituzionale è difficile per mancanza di lavori dedicati. I dati di cui disponiamo sono derivati da studi condotti per differenti motivi e non per definire la ipotensione cronica.

Nel Munich Blood Pressure Study condotto negli anni 1980-1981 si trova l'informazione che 1,8% degli uomini e il 5,8% delle donne di 39-60 anni utilizzano farmaci contro la ipotensione.^{6,7,13}

Allo stesso modo si possono derivare informazioni su studi di comunità disegnati per valutare la prevalenza della ipertensione arteriosa. Ne viene che se si utilizza il limite di pressione sistolica di 110 e 100 mmHg rispettivamente per uomini e donne in età lavorativa (fra 39 e 66 anni) possono essere considerati ipotesi fra 1,6 e 2,7% degli uomini e fra 0,3 e 3,6% delle donne. Utilizzando il criterio di una pressione diastolica inferiore a 60 mmHg, l'incidenza è 1 e 1,1% per gli uomini e 1,2 and 2,7% per le donne.⁶

Questi numeri non sono trascurabili perché alla fine si riferiscono a qualche centinaio di migliaia di persone che potrebbero rientrare in una categoria che necessita di accertamenti diagnostici o di trattamento.

La associazione fra ipotensione cronica e sintomi trova una correlazione per i valori di pressione sistolica, indipendentemente dalla diastolica, in uno studio australiano¹⁴ dove fra il 20 e il 30% della popolazione con valori inferiori a 110 mmHg soffriva di palpitazioni e di sensazione di testa vuota.

In conclusione i sintomi riferiti alla ipotensione cronica sono la stanchezza, la sensazione di testa vuota, le palpitazioni, l'ansia e la depressione, tutti presenti nella popolazione generale ma spesso riferiti nella pratica clinica ad una patologia psicologica,

senza che ci sia unanime consenso nella comunità medica per riferirli alla ipotensione cronica.

E' ancora più difficoltoso se si pensa che i pochi report che hanno affrontato l'argomento hanno utilizzato definizioni differenti, in particolare hanno fatto riferimento ad una variazione in basso del valore iniziale. Facendo riferimento al quinto percentile nei valori pressori più bassi della scala verso il basso e rapportandolo al sesso e al periodo del giorno, Owens *et al.* hanno cercato la presenza di ipotensione con una registrazione ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore. Hanno applicato la ricerca ad una popolazione di impiegati irlandesi con una età media di 47 anni. I risultati sono stati analizzati in 214 soggetti, liberi da farmaci, da interferenze alimentari o da malattie. La ipotensione fu definita come *two or more consecutive systolic or diastolic readings below the fifth percentile for sex and time of day*. Così si selezionarono periodi di ipotensione durante il giorno e durante la notte di 111/68 e 96/53 con una differenza significativa rispetto ai controlli (121/76 e 106/63 mmHg).¹³ Il numero dei soggetti così definibili come ipotesi fu del 49%, un dato che non può che meravigliare e far ipotizzare che la ipotensione cronica sia un fenomeno nascosto, strisciante, mal definito. Colpisce che questi soggetti mostravano in modo significativo delle caratteristiche somatiche quali siamo abituati ad associare alla ipotensione; donne, esili, con valori di creatinina ai limiti inferiori o più bassi, probabilmente espressione di una ridotta massa muscolare. Se questa analisi fosse confermata, dovremmo pensare all'esistenza di una ipotensione oscillante, analogamente a quanto si descrive per la ipertensione.

La OH può caratterizzare alcune condizioni di ipovolemia: vomito e diarrea, emorragie acute o l'uso di farmaci come i diuretici, gli alfa litici, i vasodilatatori (nitrati) o gli agonisti della dopamina o i triciclici. Si associa alla insufficienza cortico-surrenalica.

Trova però la sua espressione più frequente come sintomo di malattie neurologiche ma con una differente incidenza. Nel morbo di Parkinson è stata riportata una prevalenza fra il 14 e il 58% dei casi.^{5,15} Essa è la conseguenza della perdita della funzione baroriflessa e della denervazione simpatica del cuore che si traduce in una riduzione del tono simpatico.^{16,17}

La Demenza con corpi di Lewy è una malattia patogeneticamente correlata al morbo di Parkinson con il quale condivide la disfunzione autonoma di tipo prevalentemente periferico. Si caratterizza per fluttuanti disturbi cognitivi, allucinazioni visive, e rigidità extrapiramidale. La OH è comune, fino al 66% dei casi.¹⁸

La Atrofia Multisistemica è, al contrario, una forma di disautonomia esclusivamente centrale, in cui la alfa synucleina si accumula nella glia e nei neuroni ed in cui la disfunzione autonoma è grave. La causa

della disautonomia è da individuare nella distruzione progressiva dei sistemi centrali di regolazione della funzione baroriflessa mentre i neuroni simpatici periferici rimangono intatti. Si stima che l'80% dei pazienti soffrano di OH.⁵

La ipertensione clinostatica si riscontra nel 50% dei pazienti con disfunzione autonoma.¹⁹⁻²¹ Rimane non compreso il meccanismo fisiopatologico dietro a questo comportamento paradossale. È stata ipotizzata un'alterazione non meglio definita della funzione baroriflessa. Il fenomeno appare importante sotto il profilo della terapia poiché questa condizione si trova associata a numerose comorbilità cardiovascolari come la nefropatia vascolare e la ipertrofia cardiaca.

Bibliografia

- Jodaitis L, Vaillant F, Snacken M, *et al.* Orthostatic hypotension and associated conditions in geriatric inpatients *Acta Clin Belg.* 2015;70(4):251-8.
- Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev.* 2011;20:161-72.
- Mace-Brickman T, Leduc W, Hiremath S, Ruzicka M, McCormick BB. Diastolic Hypotension in a Tertiary Care Hypertension Clinic: Have We Gone Too Far? *Can J Cardiol.* 2015 Sep 4 doi:10.1016/j.cjca.2015.08.026.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, *et al.* Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72.
- Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(8) 625-8.
- Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? *BMJ* 1989; 298: 660-662.
- Schettler G, ed. *Innere Medizin.* Stuttgart: Thieme, 1976:233-7.
- Vosschulte K, Lasch HG, Heinrich F, eds. *Innere Medizin und Chirurgie.* Stuttgart: Thieme, 1979:173-6.
- Anguissola AB, Pandolfo G. Sindromi ipotensive. In: Teodori U. ed. *Trattato di patologia medica.* Roma: Società Ed Universitaria-Roma, 1981:2825-33.
- Valenti PF, Mazzei ES. *Medicina interna.* Barcelona: Manuel Marin, 1956.
- Kocher MS. Chapter 18 In: Hunyor S, ed. *Hypotension in cardiovascular drug therapy.* Sydney: Williams & Williams ADIS, 1987:149-57.
- Braunwald E, ed. *Harrison's principles of internal medicine.* 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987.
- Owens PE, Lyons SP, O'Brien ET. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14: 243-247.
- National Institute of Occupational Health and Safety Blood Pressure Study. *Handbook of tables.* Canberra: Australian Government Publishing Service, 1987.
- Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(5):584-9.
- Isaacson SH, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:169-76.
- Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2011;310(1-2):123-8.
- Kaufmann H, Biaggioni I. Autonomic failure in neurodegenerative disorders. *Semin Neurol.* 2003;23(4):351-63.
- McDonnell KE, Shibao CA, Claassen DO. Clinical Relevance of Orthostatic Hypotension in Neurodegenerative Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2015) 15: 78
- Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, *et al.* Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. *Circulation.* 2000;101(23):2710-5.
- Lagi A, Rossi A, Comelli A, Rosati E, Cencetti S; FADOI Hypertension Group. Postural hypotension in hypertensive patients. *Blood Press.* 2003;12(5-6):340-4.

Ipotensione acuta

Giorgio Costantino, Mattia Bonzi

Medicina Interna, Allergologia, Immunologia Clinica, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Introduzione

È difficile dare una definizione di *ipotesione acuta*. Essa deve necessariamente considerare due componenti: la riduzione della pressione arteriosa, eventualmente al di sotto di un valore soglia, e il verificarsi del fenomeno in un intervallo temporale compatibile con il termine "acuta".

L'ipotesione è un segno: di conseguenza, essa è rilevante esclusivamente se la sua presenza ha implicazione un punto di vista diagnostico o prognostico. Per questo non è tanto importante considerare il livello di pressione assoluto, quanto piuttosto il valore associato alla storia clinica del singolo paziente. Questo significa che trovare valori di pressione sistolica (PAS) al di sotto di 100 mmHg in una ragazza giovane, senza altre patologie, non è da considerarsi come ipotesione; mentre valori pressori, anche superiori, ma in un paziente solitamente marcatamente iperteso potrebbe essere considerato come "ipotesione". Nell'ambito della sincope il valore soglia utilizzato da alcuni studi è stato di 90 mmHg.¹ La presenza di valori pressori al di sotto di questo limite in pazienti con accesso in Pronto Soccorso (PS) per sincope è stato considerato come un fattore indicativo di una possibile prognosi infausta. Tuttavia il riscontro di PAS <90 mmHg non è comune nei pazienti con sincope e quindi il valore predittivo di tale parametro è dubbio.

In conclusione, non è importante individuare un cut-off pressorio universalmente valido per definire

l'ipotesione, quanto piuttosto considerare le possibili conseguenze di un significativo decremento dei valori pressori ad insorgenza acuta ma persistente nel tempo. L'ipotesione acuta è da considerarsi un segno di allarme se è associata ad altre modificazioni a livello sistemico, ovvero se determina un quadro di shock.

Definizione

Nonostante le limitazioni già segnalate, l'*ipotesione* potrebbe essere definita come una condizione caratterizzata dalla presenza di pressione arteriosa sistolica al di sotto dei 90 mmHg o una riduzione dei valori di pressione sistolica di 40 mmHg rispetto a quelli abituali o della pressione arteriosa media [(pressione arteriosa sistolica + 2 pressione arteriosa diastolica)/3] al di sotto di 70 mmHg. Quello che interessa al clinico è, però, l'ipotesione che può compromettere la prognosi del paziente, ovvero quella associata ad una riduzione della gittata cardiaca con ipoperfusione periferica (shock).

La gittata cardiaca dipende dallo stroke volume (gittata sistolica) e dalla frequenza cardiaca. A sua volta lo stroke volume deriva da precarico, post-carico e contrattilità miocardica. Le resistenze periferiche dipendono dalla viscosità del sangue, dalla lunghezza del vaso e dal tono della parete vascolare.

Dall'alterazione di ciascuno di questi fattori può derivare un quadro di shock:

- Precarico → shock ipovolemico
- Postcarico → shock ostruttivo
- Contrattilità miocardica → shock cardiogeno
- Resistenze vascolari periferiche → shock distributivo

La pressione arteriosa è un parametro di semplice rilevazione e di fondamentale importanza perché può alterarsi in seguito ad una modifica di ciascuna di queste variabili. L'ipotesione può quindi essere un segno precoce di shock. Tuttavia non tutti i pazienti ipotesione sono in shock e non necessariamente un paziente in shock è ipotesione. Ciò che contraddistingue lo stato di shock è l'ipotesione in associazione ad uno stato di ipossia tissutale, secondaria ad un inadeguato apporto di ossigeno e/o un suo aumentato consumo o inadeguato utilizzo.

Corrispondente: Giorgio Costantino, Medicina Interna, Allergologia, Immunologia Clinica, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia.
E-mail: giorgic2@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright G. Costantino e M. Bonzi, 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(5):5-12

Epidemiologia

In virtù della notevole eterogeneità delle condizioni che possono associarsi ad ipotensione acuta è impossibile stabilirne l'esatta incidenza e prevalenza tra i pazienti ricoverati nei reparti di medicina interna. La maggior parte dei dati epidemiologici disponibili in letteratura riguarda pazienti in shock che necessitano di ricovero in ambiente intensivo.

La causa più frequente è lo shock settico (64% dei casi), seguito dallo shock cardiogeno (16%), da quello ipovolemico (16%) ed altre forme di shock distributivo (neurogeno, anafilassi: 4%) ed infine lo shock ostruttivo (2%).² In ambito di PS si rileva una maggiore prevalenza di shock ipovolemico (36%) determinata soprattutto da forme emorragiche post-traumatiche, lo shock settico rappresenta circa il 33% dei casi, il cardiogeno 29% ed infine anafilattico 2%.³

Cause a diversa patogenesi sono le manifestazioni ipotensive transitorie, rappresentate in primis dalla sincope vasovagale, e le ipotensioni da disfunzione autonoma acuta.

Clinica e classificazione dello shock

La valutazione clinica di un paziente ipoteso si basa sulla ricerca di quei segni di allarme che sono indicativi di ipoperfusione tissutale:⁴

- Tachicardia: può essere segno precoce di shock e talora precede lo sviluppo di ipotensione, in particolare nei pazienti giovani con validi meccanismi di compenso.
- Oliguria (diuresi <0,5 ml/kg/h).
- Alterazione dello stato mentale secondo un continuum che va dall'agitazione psicomotoria, la confusione e il disorientamento fino al sopore, lo stato stuporoso ed il coma.
- Cute fredda, mazzata: segno di vasocostrizione periferica (meccanismo di compenso preposto a

reindirizzare il flusso sanguigno a favore degli organi vitali). In alcuni casi può esservi uno stato di shock con cute calda e arrossata, ad esempio nelle fasi iniziali dello shock settico.

- Incremento dei lattati sierici (>2 mmol/L): l'ipossia tissutale innesca il metabolismo anaerobio con conseguente produzione di lattati in eccesso rispetto alle capacità di clearance dell'organismo. In presenza di lattati sierici al di sopra di 4 mmol/L in assenza di ipotensione si parla di shock criptico.

Le Tabelle 1 e 2 mostrano rispettivamente le alterazioni più precoci nei pazienti in shock e la classificazione delle cause di shock, mentre la Tabella 3⁵⁻¹² riassume i principali provvedimenti terapeutici da attuare in base al tipo di shock.

Shock distributivo (resistenze vascolari sistemiche)

Lo shock distributivo è il più frequente ed è caratterizzato prevalentemente da un'alterazione delle resistenze vascolari sistemiche. Esso comprende:

- Shock settico: è la forma più frequente di shock distributivo. Rappresenta l'evoluzione terminale di una sepsi non controllata ed i patogeni responsabili possono essere batteri o funghi la cui epidemiologia dipende strettamente dal contesto analizzato.⁵
- SIRS (systemic inflammatory response syndrome): perdita del tono vascolare in seguito ad una risposta infiammatoria incontrollata, che può essere scatenata anche da un agente non infettivo. Tra le cause più comuni nei reparti di medicina interna la pancreatite acuta, mentre in un contesto di Pronto Soccorso pazienti con ustioni estese o politraumi.
- Anafilassi: reazione allergica incontrollata con massiva liberazione di mediatori in grado di causare vasodilatazione; ad esempio in seguito all'esposizione a farmaci, mezzo di contrasto iodato o puntura di insetto.
- Shock neurogeno: secondario a traumi cranici o del midollo spinale con conseguente disregolazione del sistema nervoso autonomo. Un segno caratteristico

Tabella 1. Alterazioni riscontrate in caso di shock ipovolemico.

	Stadio I: compensato	Stadio II: lieve	Stadio III: moderato	Stadio IV: severo
Perdita ematica mL (%)	<1000 (<15%)	1000-1500 (15-30%)	1500-2000 (30-40%)	>2000 (>40%)
Pressione arteriosa	Normale o ipotensione ortostatica	Ipotensione ortostatica	Ipotensione con pressione sistolica <90 mmHg	Ipotensione severa con pressione sistolica <70 mmHg
Frequenza respiratoria (atti/min)	Normale	20-30	30-40	>35
Refilling capillare (secondi)	Normale	Normale o >2	>2	>2
Frequenza cardiaca (bpm)	Normale	>100	>120	>140
Diuresi (ml/h)	>30	20-30	5-20	Anuria
Stato di coscienza	Normale	Agitato	Confuso	Letargico
Estremità	Normali	Pallide	Pallide	Fredde

è la presenza di ipotensione e concomitante bradicardia per inefficacia dei meccanismi di compenso autonomici.

- Patologie endocrine: nel morbo di Addison vi può essere stato di shock, in particolare in caso di evento stressante concomitante, sia per alterazione del tono vagale che per deficit di mineralcorticoidi. Analogamente un ipotiroidismo severo può condurre a shock sia per vasodilatazione periferica che per depressione della contrattilità miocardica.
- Indotto da sostanze tossiche o farmaci: overdose di narcotici, reazione trasfusionale. In ambiente di PS anche intossicazione da cianuro o monossido di carbonio che creano disfunzione mitocondriale.

Tutte le cause che portano ad uno shock distributivo determinano un'ipovolemia relativa dovuta alla massiva vasodilatazione periferica. Un'ecografia bedside porta quindi al riscontro di una vena cava inferiore (VCI) piccola e collassabile e un cuore ipercinetico.¹³ Per la distinzione tra le varie forme di shock distributivo sono però fondamentali i dati anamnestici e i rilievi dell'esame obiettivo. Sia i pazienti con shock settico che quelli con SIRS possono essere febbrili e in questo caso i dati anamnestici saranno dirimenti (sintomi compatibili con malattia infettiva vs ustioni estese/quadro di pancreatite acuta). Nel caso di shock anafilattico è di fondamentale importanza ricercare, oltre all'eventuale esposizione ad un allergene noto, gli altri segni sistemici di anafilassi in particolare

l'interessamento cutaneo (rash, orticaria). Infine, caratteristica distintiva dello shock neurogeno è la presenza concomitante di ipotensione e bradicardia.

Shock cardiogeno (contrattilità miocardica/frequenza cardiaca)

È uno stato di shock caratterizzato da ipotensione arteriosa persistente (pressione sistolica <90 mmHg) associata a severa riduzione della portata cardiaca indicizzata (<1,8 L/min in assenza di farmaci inotropi o <2,2 L/min con inotropi) e pressioni di riempimento normali o aumentate (pressione telediastolica del ventricolo sx >18 mmHg e/o pressione telediastolica del ventricolo dx >10 mmHg).¹⁴

Sono diverse le condizioni che possono determinare uno shock cardiogeno, ma il fattore determinante è il medesimo, ovvero una riduzione dello stroke volume. Questo può essere determinato da un difetto di contrattilità (infarti miocardici estesi, scompenso cardiaco in pazienti con cardiopatia ipocinetico-dilatativa, rottura di setto interventricolare, rottura di muscolo papillare, etc); da una significativa alterazione della frequenza cardiaca (tachi- o bradiaritmie) o da una alterazione del post carico o del precarico per un difetto primitivamente intracardiaco (ad esempio stenosi aortica severa, insufficienza mitralica massiva).

Lo shock cardiogeno è la forma di ipotensione, ancora oggi, gravata dalla maggiore mortalità.¹⁵

Tabella 2. Classificazione shock, cause principali e segni obiettivi/ecografici caratteristici.

Tipo di shock	Cause	Esame obiettivo/ecoscopia
Distributivo	Settico SIRS Anafilassi Neurogeno Endocrinopatie Sostanze tossiche o farmaci	Febbre (settico o SIRS) Manifestazioni cutanee (rash, orticaria; anafilassi) Ipotensione + bradicardia (neurogeno)
Cardiogeno	IMA e sue complicanze Miocardite Tachi/bradiaritmie Scompenso acuto in cardiomiopatia pre-esistente IM severa Stenosi aortica severa	Edemi declivi + turgore giugulare In ecoscopia: VCI dilatata, funzione Vsx, al color-doppler riscontro valvulopatie
Ipovolemico	Sanguinamento GI alto o basso Emorragia post-traumatica Diarrea profusa Ustioni estese Eccesso terapia diuretica	Vedi Tabella 1 In ecoscopia: VCI piccola e completamente collassabile, cuore ipercinetico
Ostruttivo	TEP Tamponamento cardiaco PNX iperteso	Turgore giugulare, non edemi declivi Triade di Beck (tamponamento): ipotensione, turgore giugulare, toni cardiaci parafonici Asimmetria emitoraci + abolizione MV (PNX) In ecoscopia: dilatazione camere dx (TEP), spazio ecoprivo intorno al cuore (tamponamento), assenza gliding pleurico (PNX)

IMA, infarto miocardico acuto; IM, insufficienza mitralica; Vsx, ventricolo sx; VCI, vena cava inferiore; GI, gastro-intestinale; TEP, tromboembolia polmonare; PNX, pneumotorace.

All'esame obiettivo i segni caratteristici dello shock cardiogeno, oltre a quelli determinati dall'ipoperfusione periferica, possono essere il turgore giugulare e gli edemi declivi indicativi del sovraccarico idrico secondario all'inefficienza della pompa cardiaca. Importante inoltre ricercare l'eventuale presenza di soffi cardiaci nel caso di una forma di shock cardiogeno secondaria a valvulopatia severa.

L'ecografia bedside, a completamento dell'esame obiettivo, è indispensabile per la diagnosi e la gestione terapeutica di questa forma di shock.¹³ Essa consente di valutare la cinetica ventricolare e la funzione sistolica e con l'indagine color-doppler permette di escludere/confermare la presenza di valvulopatie. Quasi sempre nello shock cardiogeno la vena cava inferiore apparirà dilatata e poco collasante con gli atti del respiro.

Shock ipovolemico (pre-carico)

Lo shock ipovolemico è caratterizzato da una riduzione del volume circolante con conseguente riduzione del precarico e, di conseguenza, della gittata cardiaca. Può essere secondario ad emorragia (es.: perdita acuta a livello del tratto gastroenterico, secondaria a trauma o procedura invasiva, rottura di aneurisma aortico); oppure secondario ad una perdita di liquidi a livello del tratto gastroenterico (diarrea profusa, vomito), a livello renale (ad esempio terapia diuretica, diuresi osmotica), a livello cutaneo (malattie derma-

tologiche, ustioni estese) oppure per sequestro di liquidi a livello del terzo spazio (occlusione intestinale). L'entità della perdita di volume circolante determinerà le manifestazioni cliniche.

La Tabella 1 riassume le alterazioni riscontrate in base all'entità della perdita di liquidi. È da sottolineare che la pressione arteriosa in clinostatismo si altera soltanto in presenza di perdita severa del volume circolante (>30%); mentre segni precoci sono l'ipotensione ortostatica e la tachicardia.

Shock ostruttivo (post-carico/pre-carico)

È la forma di shock più rara ed è secondaria ad una riduzione dello stroke volume determinata da una causa extracardiaca. Si può trattare di condizioni che alterano il letto vascolare polmonare con conseguente insufficienza del cuore destro (embolia polmonare, ipertensione polmonare severa), oppure di cause che determinano una riduzione del precarico per ostacolo al ritorno venoso (tamponamento cardiaco, pneumotorace iperteso, pericardite costrittiva, iperinflazione in attacco asmatico acuto).

Nel caso della tromboembolia polmonare è frequente il riscontro di turgore giugulare mentre, a differenza dello shock cardiogeno, meno probabile è la presenza di edemi declivi (a meno di forme subacute/croniche). Nel caso del tamponamento cardiaco caratteristica è la triade di Beck (ipotensione, toni cardiaci parafonici, turgore giugulare). Infine, nel pneu-

Tabella 3. Principali provvedimenti terapeutici nei pazienti in shock a seconda della causa.

Tipo di shock	Terapia
Distributivo	Settico ⁵⁻⁹ - Cristalloidi 20-30 ml/kg - Terapia antibiotica - Vasopressori: noradrenalina 0,01-3 mcg/kg/min - Idrocortisone 100 mg x 3 (shock refrattario) Anafilattico ⁹ - Adrenalina 0,3-0,5 mg intramuscolo - Soluzione fisiologica 5-10 ml/kg nei primi minuti - Rimozione agente scatenante - Anti-istaminici (es clorfenamina 10 mg ev lentamente o cetirizina 10 mg 2 cp per os) - Metilprednisolone 1-2 mg/kg
Cardiogeno ¹⁰⁻¹²	- Rimozione agente scatenante (terapia riperfusiva nell'IMA) - Boli refratti cristalloidi 250 mL per ottimizzazione precarico - Se PAS >80 mmHg: dobutamina 2,5-20 mcg/kg/min - Se PAS <80 mmHg: noradrenalina 0,05-3,3 mcg/kg/min - Ipotensione severa e refrattaria: adrenalina 0,015-0,5 mcg/kg/min - Contropulsatore aortico - ECMO/LVAD/BiVAD
Ipovolemico	- Emorragico: emocomponenti - Perdita liquidi: cristalloidi
Ostruttivo	- TEP: trombolisi con alteplase 100 mg in 2 ore (10 mg in bolo, i restanti 90 mg in 2 ore; dose max 1,5 mg/kg) - PNX iperteso: decompressione con ago (14-16 G) a livello del II-III spazio intercostale - Tamponamento cardiaco: riempimento volemico + pericardiocentesi

ECMO, extracorporeal membrane oxygenator; LVAD, left ventricular assist device; BiVAD, biventricular assist device.

motorace iperteso si riscontra una marcata asimmetria degli emitoraci e abolizione del murmure vescicolare.

Anche nella diagnosi differenziale di questo tipo di shock assume un ruolo rilevante l'ecografia bedside. In tutte le forme di shock ostruttivo la vena cava inferiore appare dilatata e non collassante con gli atti del respiro.¹³ Nel caso della tromboembolia polmonare si riscontra dilatazione delle camere cardiache dx mentre nel caso di tamponamento cardiaco è presente uno spazio ecoprivo (meglio apprezzabile nella scansione sottocostale) intorno al cuore. Infine nel caso di pneumotorace iperteso si ha l'assenza del gliding sign all'ecoscopia polmonare. E' da segnalare che la dissezione aortica come l'embolia polmonare possono provocare sincope tramite l'attivazione di riflessi cardiopolmonari. In questo caso ci può essere stata un'ipotensione acuta determinante l'episodio sincope, senza un reale quadro di shock.

Approccio al paziente in shock e cenni di terapia

In considerazione della potenziale rapida evolutività, la valutazione di un paziente ipoteso deve andare di pari passo con il trattamento delle possibili cause reversibili. Innanzitutto è necessario stabilire se l'ipotensione riscontrata è associata ad un quadro di shock, si ricercheranno quindi i segni di allarme (tachicardia, oliguria, alterazione dello stato mentale, cute mazzata, incremento dei lattati sierici).

La valutazione successiva sarà volta a riconoscere le cause che hanno determinato l'ipotensione acuta. Alcune di questi sono immediatamente riconoscibili (per esempio paziente in shock con melena o con infarto miocardico acuto), per altre la ricerca della causa può essere più difficile.

La prima distinzione è sicuramente tra shock ipovolemico e altri tipi di shock. Verificare in base alla clinica o all'ecografia bedside lo stato di riempimento volumico (turgore giugulare, dilatazione della vena cava, eventuale presenza di edemi) di solito permette di differenziare la causa ipovolemica dalle altre. Nel caso di difficile distinzione è possibile effettuare un carico idrico rapido (20-30 ml/kg) di cristalloidi per vedere se vi è una risposta pressoria. In caso positivo l'ipotensione acuta è almeno parzialmente determinata da ipovolemia, in caso negativo è poco probabile la presenza di ipovolemia. In seguito è possibile valutare la cinetica cardiaca per escludere delle cause ostruttive o cardiache come causa di shock.

Ipotensione da disautonomia acuta

Si tratta di una condizione estremamente rara (0,003% degli accessi in PS), che è stata riconosciuta come entità nosologica a sé stante soltanto dal 1969, anno della prima descrizione clinica da parte di Young

e collaboratori.¹⁶ È una patologia che si caratterizza, rispetto ad altre cause neurologiche di disautonomia, per la totale assenza di coinvolgimento del sistema nervoso centrale e da un interessamento minimo od assente dei nervi somatici periferici. Successive osservazioni,^{17,18} hanno chiarito un più ampio spettro di manifestazioni cliniche, che possono spaziare dalle forme pandisautonomiche, come il primo caso descritto, a forme di interessamento selettivo adrenergico o colinergico. Tutte le età ed entrambi i sessi possono essere colpiti da queste forme primitive, che presentano andamento acuto o subacuto, vale a dire un progressivo estrinsecarsi dello spettro sindromico nell'arco di pochi giorni o poche settimane. L'ipotensione non rappresenta mai l'unica manifestazione di esordio, ma si accompagna variamente, nelle forme pandisautonomiche, ad altre manifestazioni cliniche che possono includere una combinazione di: anidrosi, paralisi dei riflessi pupillari, ritenzione urinaria, stipsi, ileo adinamico, vomito, dolore addominale, scomparsa di reazioni cutanee vasomotorie e di piloerezione, fatigue ed anche apnee notturne e secrezione inappropriata di ormone antidiuretico. Nelle forme colinergiche pure l'ipotensione ortostatica è assente o presente in forma lieve. Sono presenti, anche se in forma lieve, sintomi che richiamano le manifestazioni cliniche della Sindrome di Guillain-Barré (GBS), quali ipostenia, perdita di riflessi osteo-tendinei, parestesie ed iberproteinorachia liquorale.¹⁹ L'eziologia di queste forme non è ancora determinata, è dimostrato un prevalente interessamento delle fibre adrenergiche e colinergiche postgangliari e l'induzione nell'animale in modelli sperimentali presenta molte somiglianze a quella della GBS.¹⁹ Il decorso è monofasico e la risoluzione, spesso incompleta, avviene nel corso di mesi. La terapia si avvale di farmaci simpatico-mimetici e di 9- α -fluoroidrocortisone, inoltre il ricorso a corticosteroidi, plasmateresi ed immunoglobuline endovenose è stata riportata efficace.²⁰

Oltre alle forme primitive, esistono anche forme acquisite, ad andamento acuto o subacuto (oltre alla già citata GBS):

- Pandisautonomia acuta paraneoplastica, ad andamento acuto, subacuto e cronico, che può precedere anche di mesi la diagnosi di neoplasia, e che si associa più frequentemente ai linfomi ed al carcinoma polmonare;
- Pandisautonomia associata alla porfiria variegata ed alla porfiria acuta intermittente, spesso preceduta da ipertensione e caratterizzata, come nella GBS, da tachicardia persistente ed indipendente dalla postura;
- Disautonomia acuta periferica da antiblastici (in pazienti trattati soprattutto con vincristina e cisplatino);
- Disautonomia acuta da agenti tossici, soprattutto

per esposizioni professionali ed ambientali, come solventi organici e composti organofosforici.

Sincope vasovagale

La sincope vasovagale (o neuromediata) è una condizione benigna e comune nella popolazione generale. Essa è la causa più frequente di sincope e può presentarsi come evento isolato, oppure lo stesso individuo può avere più episodi nel corso della vita. Più spesso si verifica in presenza di fattori scatenanti, quali uno stimolo emotivo particolarmente intenso, ambienti caldi e affollati, il mantenimento prolungato della posizione eretta. Classici esempi di sincope vasovagale sono il giovane sano che perde coscienza durante l'esecuzione di un prelievo di sangue oppure durante un concerto. La sincope vasovagale, nella sua forma tipica, è generalmente preceduta da sintomi, cosiddetti prodromici, quale l'astenia intensa, l'offuscamento del visus (o il restringimento "a tunnel" del campo visivo), la sudorazione profusa, la sensazione di capogiro, talora il cardiopalmo o sintomi gastrointestinali come la nausea. Esiste però anche una forma atipica di sincope vasovagale, più frequente nei soggetti anziani, che si caratterizza per l'assenza di sintomi prodromici e di fattori scatenanti. Questa forma atipica è verosimilmente associata ad una disfunzione del sistema nervoso autonomo, in particolare l'ipersensibilità del seno carotideo.²¹

Una delle teorie proposte per spiegare la genesi di questo tipo di perdita di coscienza considera un "tilt" transitorio dei normali meccanismi di compenso dell'organismo.²²⁻²⁴ La stazione eretta prolungata determina un progressivo accumulo di sangue a livello del distretto venoso degli arti inferiori, ne consegue un minore ritorno venoso alle sezioni destre del cuore. Per mantenere costante la gittata cardiaca, e quindi la perfusione cerebrale, si avrà una risposta compensatoria con scarica efferente ortosimpatica e conseguente incremento della frequenza cardiaca (questo spiega uno dei classici sintomi prodromici) e della forza di contrazione cardiaca e contemporaneo incremento della vasocostrizione periferica. La stimolazione ortosimpatica prolungata di un ventricolo sinistro in condizioni di riempimento subottimale può portare all'attivazione di meccanicettori della parete cardiaca che determinano una stimolazione del nucleo del tratto solitario a livello del tronco encefalico che a sua volta genera una scarica efferente con conseguente inibizione del sistema ortosimpatico (vasodilatazione periferica: risposta vasodepressiva) e stimolazione del sistema parasimpatico con conseguente bradicardia (risposta cardioinibitoria): lo sviluppo di bradicardia in associazione a vasodilatazione periferica (risposta vasovagale) è ciò che contraddistingue la sincope neuromediata. Questo determina una improvvisa e brusca

riduzione della gittata cardiaca con conseguente ipoflusso cerebrale globale transitorio e quindi perdita di coscienza. Fattori concomitanti, quali l'ipovolemia, possono ulteriormente esacerbare tale meccanismo.

Analogo è il meccanismo delle sincope cosiddette situazionali che si verificano in concomitanza di un evento scatenante quale la minzione, la defecazione, la deglutizione, la tosse o lo starnuto. In questo caso si verifica una stimolazione dei meccanicettori presenti a livello del tratto genito-urinario, gastrointestinale o delle vie aeree con attivazione del centro vasodepressore del tronco encefalico e l'innescamento di un arco efferente analogo a quello delle sincope vasovagali.

La sincope, anche nelle forme benigne come quella vasovagale, di fatto si presenta come un arresto cardiaco: si ha perdita di coscienza e il polso può essere impercettibile o addirittura assente per alcuni secondi. Una pronta rilevazione dei parametri vitali potrà portare al riscontro di ipotensione e bradicardia (inibizione ortosimpatica e attivazione parasimpatica). In questo caso, però, l'ipotensione è solo transitoria, non si accompagna ai segni di allarme caratteristici dello shock ed il paziente torna rapidamente (nel giro di pochi minuti) alla condizione precedente l'evento, seppur possa persistere intensa sensazione di astenia.

In virtù della sua benignità la sincope vasovagale in genere non necessita di trattamenti specifici. Tuttavia le forme ricorrenti possono essere invalidanti e avere un impatto negativo sulla qualità di vita. In questi casi è utile istruire i pazienti all'attuazione delle manovre isometriche di contropressione (*leg crossing, hand grip e arm tensing*) che hanno lo scopo di contrastare la risposta vasodepressiva che si ha durante la fase prodromica della sincope vasovagale ritardando così la perdita di coscienza e consentendo al paziente di assumere la posizione di trendelenburg in modo tale da abortire il meccanismo fisiopatologico alla base di tale forma di perdita di coscienza.^{25,26}

In considerazione dell'importante attivazione ortosimpatica considerata come una delle teorie più accreditate nello sviluppo di sincope vasovagale in passato era stato proposto l'utilizzo di beta-bloccanti, tuttavia la loro efficacia appare limitata e anche le linee guida ESC del 2009²⁶ non li considerano più un'opzione terapeutica.

La midodrine, un agente alfa-agonista puro è stata proposta come terapia vista la capacità di contrastare la risposta vasodepressiva.²⁷ Dalle linee guida ESC può essere considerata come provvedimento terapeutico nei pazienti che non traggono beneficio dalle sole manovre isometriche di contropressione.²⁶

Infine per cercare di contrastare la componente cardioinibitoria è stato proposto l'impianto di pace-maker cardiaco in modo tale da contrastare la bradicardia (o l'asistolia). Sono stati condotti diversi studi in tale ambito, la maggior parte dei quali ha arruolato pazienti con

risposta cardioinibitoria al tilt test²⁸⁻³² dimostrando scarsa efficacia della cardiostimolazione nel prevenire recidive di sincope vaso-vagale verosimilmente a causa della persistente componente vasodepressiva; al contrario uno studio che ha arruolato pazienti con documentata bradicardia al monitoraggio con loop-recorder³³ ha evidenziato un possibile beneficio nel prevenire recidive di sincope vasovagale. Al momento, l'impianto di PM può essere considerato solo in casi selezionati e con documentata preponderante risposta cardioinibitoria al monitoraggio prolungato.²²

Conclusioni

Non è possibile dare un'indicazione di una soglia pressoria al di sotto della quale definire un paziente ipoteso. I valori pressori riscontrati devono sempre essere inseriti nel contesto clinico del singolo paziente. Per cui il riscontro di PA 90/60 mmHg potrà essere la norma in un paziente cirrotico, in un paziente con disfunzione cardiaca avanzata o in una ragazza giovane e sana. Al contrario lo stesso rilievo deve rappresentare un campanello di allarme nel caso di un paziente febbrile o di un paziente i cui valori pressori abituali sono nettamente superiori. Sarà quindi fondamentale ricercare quei segni di allarme (tachicardia, oliguria, alterazione dello stato mentale, cute fredda e mazzata, incremento dei lattati sierici) che sono indicativi di ipoperfusione tissutale e che quindi devono immediatamente portare all'avvio di un iter diagnostico-terapeutico. Sarà infatti fondamentale riconoscere la causa scatenante ed instaurare il più precocemente possibile un trattamento adeguato, al fine di evitare un'ipoperfusione prolungata degli organi vitali che potrà condurre ad una condizione di multiple organ failure irreversibile e quindi alla morte. Le condizioni di ipotensione da disautonomia acuta richiedono una terapia precoce di supporto, ma, soprattutto, necessitano di essere riconosciute per la successiva gestione nel cronico, rappresentata da modifiche dello stile di vita, supplemento di steroidi o di farmaci ad azione vaso-costrittiva costrittiva, provvedimenti fisici di contenimento del pooling plasmatico periferico e della espansione della volemia efficace. L'ipotensione acuta della sincope vasovagale non è di per sé una condizione life-threatening, ma richiede una certezza diagnostica al fine di non sottovalutare l'eventuale concomitanza di cardiopatia strutturale, che è causa di transitoria perdita di coscienza a prognosi decisamente peggiore.

Bibliografia

1. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, *et al.* Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med.* 2004; 43:224-32.
2. De Backer D, Biston P, Devriendt J, *et al.* Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779.
3. Kheng CP, Rahman NH. The use of end-tidal carbon dioxide monitoring in patients with hypotension in the emergency department. *Int J Emerg Med.* 2012;5:31. Epub 2012 Jul 24.
4. Gaieski DF, Mikkelsen ME. Evaluation of and initial approach to the adult patient with undifferentiated hypotension and shock. *UpToDate*, Wolters Kluwer Eds., last update May 26, 2016
5. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
7. De Backer D, Biston P, Devriendt J, *et al.* Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779.
8. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, *et al.* Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12:CD002243.
9. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S161.
10. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013; 369:1726.
11. Dipartimento Cardiologico Angelo De Gasperis. Manuale di terapia cardiovascolare. Il Pensiero Scientifico Editore, terza edizione 2010
12. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, *et al.* Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132(suppl 2):S444-S464.
13. Gian A. Cibinel. *Ecografia clinica in emergenza e urgenza* 2005
14. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 2008; 117:686-697.
15. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, *et al.* Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation.* 2009;119 (9):1211.
16. Young RR, Asbury AK, Adams RD, Corbett JL. Pure pandysautonomia with recovery. *Trans. Am. Neurol. Ass.* 1969, 94: 355-7.
17. Fagius J, Westerber CE, Olson Y. Acute pandysautonomia and severe sensory deficit with poor recovery. A clinical neurophysiological and pathological case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:725-33.
18. Suarez GA, Marsh F, Waterhouse JC, Howard P. Idiopathic autonomic neuropathy: clinical neurophysiologic and follow up studies on 27 patients. *Neurology* 1994;44: 1675-82.
19. McLeod JC, Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic Failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.* Oxford University Press, New York. 1999:367-77.
20. Smit AAJ, Vermeulen M, Koehlman JHTM, Wieling W. Unusual recovery from acute pandysautonomic neuro-

- pathy after immunoglobulin therapy. *Mayo Clin Proc* 1997;73:333-5.
21. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory and mixed caortid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med* 1993;95:203-208.
 22. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Clinical review: neurocardiogenic syncope. *BMJ* 2004;329:336-41
 23. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J *et al.* The Elusive Pathophysiology of Neurally Mediated Syncope. *Circulation*. 2000;102:2898-2906.
 24. Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? *Clin Auton Res* 2008; 18: 170-8.
 25. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, *et al.* PC-Trial Investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652-1657.
 26. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30:2631.
 27. Mitro P, Trejbal D, Rybár AR. Midodrine hydrochloride in the treatment of vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:1620.
 28. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, *et al.* Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker *versus* no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294-299.
 29. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing *versus* medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-57.
 30. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16-20.
 31. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, *et al.* Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224-2229.
 32. Raviele A, Giada F, Menozzi C, *et al.*; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741-1748.
 33. Brignole M, Menozzi C, Moya A. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole. Third international study on syncope of uncertain etiology (ISSUE-3), a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566-2571.

Ipotensione cronica non neurogena

Alfonso Lagi

Unità di Medicina Interna, Ospedale Villa Donatello, Firenze, Italia

Definizione

Non c'è un consenso sulla definizione della ipotensione, il che significa che non esiste un limite riconosciuto e concordato sotto il quale si apre lo scenario della ipotensione cronica.

Esiste però un riferimento costante nella letteratura a valori inferiori a 110/60 mmHg nell'uomo e a 100/60 mmHg nella donna¹ che vengono accettati e utilizzati nella pratica clinica.

Ipotensione come malattia

La ipotensione è sintomo di malattie croniche, come accade nel morbo di Addison o nelle forme neurogene, e quindi diventa segno importante nella diagnostica. Rimane da discutere se la ipotensione di per sé, quella che si definisce costituzionale, sia una malattia, rispondendo al quesito se essa si associ a una ridotta aspettativa o ad una peggiore qualità di vita.

Incidenza: pochi sono i dati di letteratura dedicati all'argomento. Dal data base del National Health Service di una zona dell'Inghilterra (Northumbria) sono stati registrati i casi di ipotensione che si sono rivolti ai servizi di Health Service degli Ospedali per gli anni 2013 e 2014.

Ne viene che su una popolazione di 813.774 persone stratificate per età (20-90+) l'incidenza della ipotensione fu pari al 0,15% dei casi. Se però il dato viene valutato per età, l'incidenza della ipotensione sale a 0,7% nella popolazione sopra i 70 anni.²

Corrispondente: Alfonso Lagi, Unità di Medicina Interna, Ospedale Villa Donatello, via G. Mameli 44, 50131 Firenze, Italia.
Tel.: +39.055.583182.
E-mail: alfonso.lagi1@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Lagi, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(5):13-19

Sopravvivenza: pochi sono gli studi dedicati con outcome primario di sopravvivenza. In uno studio finlandese³ relativo a 674 persone la sopravvivenza a 5 anni era fortemente influenzata da valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) inferiori a 120 e 70 mmHg. Solo il 5% dei primi e l'8% dei secondi erano vivi a 5 anni con una differenza significativa rispetto ai gruppi di persone con valori di PAS e PAD più elevati. Lo studio ha molte limitazioni, quali la bassa numerosità, l'età media dei soggetti (88 anni) e la prevalenza di femmine (82%) ma esprime comunque un'indicazione.

La correlazione fra bassa pressione diastolica e mortalità è stata più volte confermata in studi di popolazione. Glynn *et al.*⁴ seguirono per 10 anni 9.431 soggetti con età fra 62 e 102 anni. La mortalità cardiovascolare si accompagnava in modo significativo ($p < 0,001$) a pressioni diastoliche inferiori a 70 mmHg (RR 1,90 e IC 95% di 1,47 - 2,46). Gli AA concludevano che il contemporaneo aumento della PAS e quindi della pressione differenziale (Pulse Pressure) poteva spiegare la associazione. Numerosi sono stati gli studi che hanno individuato nella PP un fattore di rischio cardiovascolare ma pochi sono quelli che l'hanno posta in correlazione al valore della PAD, la maggioranza essendosi focalizzata sull'aumento della PP per incremento del valore della PAS.^{5,6} La diminuzione della PAD e quindi l'aumento della PP senza aumento della PAS sembra invece indicare la presenza di malattia con conseguente prognosi negativa ed è proprio la PAD bassa che contribuisce a fornire l'unico della curva di mortalità a forma di J che si trova spesso citata.⁴ In realtà la riduzione della PAD sembra individuare una popolazione differente per età poiché si riscontra prevalentemente negli over 60, così che si comincia a prospettare la possibilità che una PP alta con diastolica elevata sia fattore di rischio nell'età giovanile al contrario della stessa PP elevata associata a PAD bassa che individua il rischio cardiovascolare in un'altra popolazione.⁷ Appare quindi molto probabile che negli anziani una bassa PAD sia associata ad un aumento di mortalità per tutte le cause e per quelle cardiovascolari in particolare.^{8,9}

Qualità di vita: la ipotensione cronica si associa ad una ridotta qualità di vita. Stanchezza, sensazione

di testa vuota, palpitazioni, ansia e depressione sono i sintomi riferiti dalla popolazione degli ipotesi cronici, ma anche per questo non c'è consenso. È certo però che questi sintomi coesistono con la ipotensione cronica e che quindi, se può non esistere relazione di causa effetto, esiste comunque un'associazione di cui si deve tenere conto. Più complesso è il problema della reversibilità dei sintomi alla correzione della ipotensione, il che succede solo saltuariamente, come se differenti popolazioni coesistessero dentro al segno ipotensione

Ipcorticosurrenalismo

La ghiandola surrenale ha un ruolo importante nelle ipotensioni croniche di tipo endocrino. Il ruolo degli ormoni attivi sul metabolismo minerale ne dà una giustificazione.

Si delineano così dei quadri in cui la patologia coinvolge esclusivamente il surrene o la sua associazione con l'ipotiroidismo (sindrome di Schmidt) o con il panipopituitarismo (Addison bianco).

Numerose sono le manifestazioni sintomatiche, ma soprattutto a differente espressività sono i sintomi e i segni che si accompagnano alla ipotensione: la astenia e la fatica, disturbi digestivi dalla nausea al vomito fra i primi, la iponatremia, la ipoglicemia fra i secondi.

La ipotensione può essere permanente, a valori intorno a 100/60 mmHg, ma può presentarsi anche con numeri inferiori a 90 mmHg di PAS e a 50 mmHg di PAD.

La storia naturale della malattia si associa con varianti cliniche:

- la ipotensione ortostatica (OH), così da rendere difficile le normali attività quotidiane
- crisi di ipotensione acuta quando il paziente incontra uno stress di qualunque genere, in particolare infettivo.

Sintomi di accompagnamento riferibili all'ipotiroidismo e all'ipopituitarismo si associano per il coinvolgimento della tiroide e dell'ipofisi.¹⁰

Cause e patogenesi

La patogenesi della Insufficienza cortico - surrenalica distingue:

primitiva:

- infettiva (10%): tubercolare, fungina, HIV correlata, luetica
- adrenalite autoimmune (90%): isolata (45%), sindrome poliendocrina (45%)
- genetica: adreno-leucodistrofia, difetti enzimatici¹¹
- infarto emorragico bilaterale: sepsi meningococcica (sindrome di Waterhouse Friederichsen), sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- metastatica bilaterale: neoplasia polmonare, gastrica, mammella e colon
- infiltrativa: amiloidosi, emocromatosi, linfoma

- farmacologica: azoli, etomidate, barbiturici, fenitoina, rifampicina

secondaria:

- neoplasie ipofisarie
- chirurgia o radioterapia ipofisaria
- infezioni o malattie infiltrative
- apoplezia ipofisaria (sindrome di Sheehan)
- traumi cranici¹⁰

terziaria:

- neoplasie o malattie infiltrative dell'ipotalamo
 - farmaci: corticosteroidi esogeni, clorpromazina, imipramina
- associata a ipotiroidismo.

Clinica

Insufficienza surrenalica primaria

I sintomi sono spesso insidiosi, lievi, progressivi con una differente velocità di aggravamento. La clinica è la conseguenza della carenza di tutti gli ormoni corticosurrenalici che causa la ipotensione, l'astenia, la fatica, la sensazione di malessere, l'anoressia, la perdita del peso, la nausea, il vomito franco, il dolore addominale e disturbi irregolari dell'alvo. Inoltre si rileva iponatremia, iperkaliemia e acidosi metabolica, la iperpigmentazione, la vitiligo, la perdita della libido e l'amenorrea.¹² La ipotensione assume la forma della ipotensione cronica e della ipotensione ortostatica soprattutto in occasione di stress infettivi o fisici. Tutti i casi si presentano ipotesi e la OH si manifesta spesso. Non esistono riferimenti di letteratura che ne indichino l'incidenza ma l'esperienza dice che la OH è spesso presente anche se variabile in funzione delle condizioni di euvoemia.¹³ E' possibile la presentazione come sincope vaso vagale.

Insufficienza surrenalica secondaria e terziaria

Le manifestazioni cliniche sono simili alla forma precedente da cui se ne discosta per la assenza di iperpigmentazione della cute poiché non è aumentata la secrezione di ACTH. Inoltre poiché la secrezione di una quota di mineralcorticoidi dalla zona glomerulare è preservata, la ipotensione cronica, la ipotensione ortostatica e le crisi ipotensive sono meno importanti e il paziente è meno esposto alle loro conseguenze, così che ne viene che la malattia è paucisintomatica. La carenza di ACTH e di ormone somatotropo rende il paziente più soggetto alla ipoglicemia e alle sue conseguenze.^{12,14}

Crisi surrenalica acuta

Essa è una insufficienza corticosurrenalica acuta che può complicare una malattia surrenalica cronica, precipitata da un'infezione grave, da un'emorragia o un infarto surrenalico bilaterale. E' rara nelle forme secondarie e terziarie.

Il problema più importante che si correla alla carenza di ormoni mineralattivi è la ipotensione che può

diventare grave fino a indurre le modificazioni tissutali dello shock ipovolemico.

Ipotensione farmacologica

La maggior parte dei farmaci assunti per il trattamento della ipertensione arteriosa possono avere come effetto collaterale la comparsa di ipotensione ortostatica quando sono assunti singolarmente, specialmente nell'anziano che presenta una disautonomia latente. Tale effetto è più frequente con gli alfa litici (prima dose) e con i farmaci ad azione sul sistema nervoso centrale (L-dopa, triciclici, fenotiazine e inibitori della monaminoossidasi). Anche i diuretici possono provocare il fenomeno per una riduzione del volume circolante.

Alcuni casi particolari saranno trattati in modo specifico.

Over treatment nella cura della ipertensione arteriosa

È un argomento cui, se pur conosciuto, è stata rivolta scarsa attenzione, nonostante le sue possibili importanti implicazioni negative.¹⁵ Viene sottolineato che nelle numerose Linee guida sulla terapia della ipertensione non viene posto un limite al trattamento né un 'attenzione' alla possibilità della ipotensione indotta dai farmaci.¹⁶ I trial forniscono evidenza di beneficio a seguito del trattamento antipertensivo facendo riferimento ad un obiettivo specifico, espresso da un valore soglia, ma non pongono un limite verso il basso. Ne viene che i pazienti possono essere esposti alle conseguenze dell'overtreatment e in particolare dell'abbassamento della PAD che è associata con il maggior rischio cardiovascolare.¹⁷⁻²⁰ Questo è stato segnalato in particolare per gruppi di pazienti più 'fragili' come i diabetici, gli anziani o quelli con insufficienza renale cronica.^{15,17,21}

Un'attenzione particolare viene dai trial di pazienti cardiopatici con diabete mellito sottoposti a trattamento antipertensivo intensivo. Essi non avevano beneficio dal trattamento intensivo, espresso da valori di pressione sistolica <120 o <130 mmHg, ma mostravano anche una maggiore mortalità rispetto al gruppo con obiettivo fra 130 e 140 mmHg di PAS.^{22,23}

Il fenomeno appare diffuso: in un recente report dedicato viene segnalato che il 41,9% dei pazienti trattati per ipertensione arteriosa i valori pressori sono al di sotto dei valori raccomandati.²⁴ Fra le conseguenze più significative e gravi c'è la comparsa de novo o l'aggravamento della insufficienza renale, la comparsa di infarto acuto del miocardio, della ischemia cerebrale e della demenza.¹⁵ Nel paziente anziano è frequente la comparsa di ipotensione ortostatica a seguito del trattamento antipertensivo, con conseguente ischemia d'organo e cadute.²¹

Il motivo più frequente che provoca questa situazione è il protrarsi della terapia a fronte di valori pressori bassi che dovrebbero prevedere una riconsiderazione dell'uso dei farmaci.

La comparsa di OH sintomatica o paucisintomatica è infine la conseguenza della modificazione di uno dei meccanismi alla base della autoregolazione della pressione arteriosa nella modificazione posturale: il volume circolante, il riflesso di vasocostrizione e di tachicardia compensatorie. Quando il soggetto presenta una disfunzione autonoma, anche latente, o è esposto all'uso di farmaci che modificano uno delle componenti (diuretici, vasodilatatori) può manifestare la OH.

Clinica

Il segno che permette di far riferimento a questa condizione è un valore di pressione <130/65 mmHg nei pazienti che ricevono un trattamento antipertensivo con due o più farmaci, specialmente in certe categorie di soggetti, in particolare nei diabetici e nei soggetti con conosciuta patologia d'organo (renale, cardiaca e cerebrale).¹⁶

Se pure il concetto di overtreatment sia legato alla combinazione di più farmaci l'uso dei diuretici, per la loro azione sul volume circolante, può rivestire un ruolo di particolare importanza.

La presenza di OH deve essere sempre cercata con la misurazione in piedi, dopo almeno tre minuti di ortostatismo. In particolare la popolazione anziana, over 70, e i soggetti che fanno uso di L-dopa (sindromi parkinsoniane) o alfa litici (ipertrofia di prostata) sono esposti alla OH.

I sintomi di accompagnamento sono le cadute e le perdite di coscienza, la sensazione di malessere e l'astenia, che sono responsabili della bassa qualità di vita. La OH espone ad un maggior rischio di complicanze cardiovascolari.¹³

La diagnosi viene da misurazioni ripetute della pressione arteriosa e può essere utile una registrazione ambulatoriale della pressione.

Insufficienza surrenalica farmaco indotta

L'evento si verifica per l'azione di sostanze chimiche che hanno azione sul metabolismo del cortisolo:

- inibiscono la sintesi: aminoglutetimide (anti epilettico), etomidate (sedativo - anestetico), ketoconazolo (antimicotico) e metopirone;
- accelerano il metabolismo: fenitoina, barbiturici, e rifampicina.

Ne sono vittima i soggetti con ridotta riserva surrenalica.

Si segnala che alcuni nuovi farmaci (sunitinib) si sono dimostrati capaci di causare emorragia e disfunzioni surrenaliche.²⁵

Ipotensione cronica costituzionale

Definizione

Si definisce, come per tutte le ipotensioni croniche, per valori stabili di pressione arteriosa inferiori a 110/100/60 mmHg (vedi precedentemente).^{1,26} Per rientrare nella definizione il valore deve rimanere costante nel tempo e non subire modificazioni ortostatiche. Il valore della frequenza cardiaca non entra nella definizione, così da mantenere la ipotensione cronica costituzionale un quadro clinico separato dalla intolleranza ortostatica che pure può accompagnarsi a ipotensione.

Rimane ancora da definire quanto sia rappresentata nella popolazione generale. E' certo che i numeri cambiano, e di molto, fra giovani e vecchi dove è molto più frequente, se si considera solo la PAD o solo la PAS o entrambe, se si fa riferimento a maschi o a femmine. In ogni caso poiché non esiste uno studio dedicato si stima un'incidenza nella popolazione anziana di circa 1%.²

Appare interessante che la sua penetranza sia calcolata fra il 17 e il 22% dei pazienti ambulatoriali che si riferiscono al medico di medicina generale mentre il numero dei pazienti sintomatici sia valutato al 10%.²⁷

Non sono definiti i meccanismi di malattia. Uno studio ha indagato il problema ed ha rilevato la presenza di una modificazione funzionale e strutturale del microcircolo, in particolare nella muscolatura striata e nei vasi cutanei, espressa da una ridotta capacità a vasodilatarsi.²⁸ E' stato proposto che la funzione baroriflessa,²⁹ così come accade nella ipertensione, sia resettata ad un livello più basso e che essa contribuisca o addirittura possa essere un agente causale del basso valore della pressione arteriosa. Su questa strada è stata valorizzata un'associazione fra ipotensione cronica e disturbi cognitivi, specialmente attenzione e memoria, mettendo in dubbio i meccanismi di autoregolazione.³⁰⁻³²

Essa si associa ad un aumento di mortalità per tutte le cause e per causa cardiovascolare per valori di PAD inferiori a 70 mmHg.^{4,5,7,8,33}

Clinica

La malattia si associa a numerosi sintomi, che si presentano isolati o in combinazione, con differente intensità. L'astenia, la facile faticabilità, la sensazione di malessere, il bisogno di 'riposarsi', la testa vuota, la difficoltà a concentrarsi e i disturbi del sonno sono i sintomi più di frequente riferiti^{1,34} ma nessuno di questi è specifico.³⁵ Essi infatti sono comuni a molte malattie, in particolare alla ipertensione arteriosa e soprattutto alle malattie psicologiche o psichiatriche. Il medico infatti fa spesso diagnosi di ansia e depressione e da questa associazione molta parte della letteratura anglosassone ha voluto vedere nella combinazione sintomatologica dell'ipoteso una forma

di malattia psichiatrica o psicologica.^{26,36} In realtà si comprende facilmente come sia problematico voler diagnosticare una malattia alla cui indipendenza nosografica non si crede.³⁷

Uno dei pochi studi di popolazione dedicati all'associazione fra ipotensione e sintomi ha sottolineato la relazione lineare fra la "fatigue", espressa dalla facile faticabilità, la stanchezza e la sensazione di malessere con i bassi valori di pressione arteriosa, senza poter individuare un cut off ma suggerendo l'esistenza di una distribuzione continua della intensità dell'associazione.³⁸ Ci sono comunque ancora molte ragioni per adottare cautela nell'accettare questa associazione poiché non c'è una chiara spiegazione fisiopatologica all'associazione e soprattutto non esiste una prova della reversibilità del sintomo al controllo della ipotensione, o meglio non esiste una correlazione lineare poiché alcuni soggetti ne risentono favorevolmente al contrario di altri. Il dato potrebbe suggerire, ma niente di più, l'esistenza di differenti popolazioni patogeneticamente differenti dentro lo stesso sintomo e il medesimo segno. D'altra parte non ci sono neppure elementi significativi per un'associazione fra ipotensione e sintomi psicologici.^{39,40} E' stata affermata una associazione significativa fra bassa PAD (<75 mmHg) e depressione ma senza poterne affermare il ruolo causale di una componente sull'altra.^{41,42}

Una volta stabilito che il paziente è ipoteso, in base a ripetuti valori di pressione arteriosa <110/60 mmHg, e si può porre la condizione nel settore della cronicità, si tratta di definirla come cronica costituzionale o primitiva. Dopo aver misurato la frequenza cardiaca e la pressione distesa e in piedi e aver escluso una OH e una sindrome da intolleranza ortostatica, si tratta quindi di escludere forme secondarie, come le iatrogene, endocrine o neurogene. La costituzione fisica del soggetto e i valori bassi di creatinina, come espressione di una ridotta massa muscolare si accordano con la diagnosi.³⁴

In genere non è consigliato né l'uso della registrazione ambulatoriale né il ricorso al tilt test perché la diagnosi appare semplice e sicura.

Il valore clinico rilevante della ipotensione cronica costituzionale è un'associazione con la bassa qualità di vita⁴³ e con la depressione,⁴⁴ mentre nell'età avanzata esiste un concreto rischio di cadute e negli over 70 con bassa PAD un aumento della mortalità.

Ipotensione in gravidanza

Si tratta di un'altra 'vexata questio' per la quale esistono pareri discordanti. La ipotensione in gravidanza è definita da valori di pressione diastolica <60 mmHg mentre per la pressione sistolica non è stato fissato un limite a causa dei bassi valori di pressione arteriosa della gravida già alla metà del secondo trimestre.⁴⁵ In questi casi sono stati segnalati un aumento

dei parti prematuri, dei nati morti, di feti sottopeso e di ritardi intellettivi, legando la ipotensione ad un particolare fenotipo materno: donne magre, minute, di bassa statura, di età molto giovane. Il dato non è stato confermato, a meno che non si tratti di ipotensioni secondarie (endocrine o farmaco correlate).^{46,47} Rimane quindi aperto il problema di una sorveglianza dei valori di PAD più bassi e di una diagnostica della ipotensione cronica.

Terapia

L'approccio terapeutico è deludente e mette in discussione tutte le pur deboli certezze sul ruolo dell'associazione fra sintomi e ipotensione cronica.

E' quindi riservato ai pazienti sintomatici, ma al contrario delle ipotensioni endocrine e di quelle farmacologiche, dove il trattamento porta un miglioramento molto significativo e rapido dei sintomi, nella ipotensione costituzionale accade più raramente.

Le principali strategie terapeutiche sono riassunte nella Tabella 1.

Il primo consiglio è di mettere in atto provvedimenti dietetici e comportamentali cercando di evitare i farmaci che, a parte il fludrocortisone, danno risultati non sempre prevedibili.

L'assunzione di mezzo litro di acqua migliora la tolleranza al tilt test e l'infusione di anche solo 100 ml di soluzione fisiologica migliora l'ortostatismo con effetti variabili, quindi anche senza alcun effetto sulla pressione arteriosa.⁴⁸⁻⁵⁰

La terapia farmacologica può essere tentata ma con un effetto non prevedibile. I risultati migliori si hanno con i fludrocortisone e i vasocostrittori simpatico mimetici.^{51,52}

Il fludrocortisone alla dose di 0,1-0,3 mg/kg/die causa una ritenzione idro salina e permette di accrescere il volume plasmatico. L'effetto sui volumi è limitato e transitorio mentre il beneficio sui valori di

pressione si mantiene a lungo per il potenziamento dell'effetto pressorio della noradrenalina endogena e dell'angiotensina II. Il suo uso protratto si associa a delle conseguenze come la ipokaliemia, gli edemi, l'aumento del peso e la comparsa di ipertensione clinostatica. Il paziente trae in genere dei benefici sintomatici dal trattamento. Non vi sono studi di efficacia.

I simpaticomimetici hanno una latenza di 30-45 minuti e un'azione breve, della durata di due, tre ore. Inoltre favoriscono la ipertensione clinostatica e, se assunti in posizione distesa, accentuano la diuresi con possibile riduzione dei valori della pressione arteriosa. La loro azione si esplica per aumento delle resistenze arteriolarie (midrodrina e yohimbina) ma anche venulari (diidroergotamina) che aumentano il ritorno venoso al cuore con effetti sul volume circolante. Inoltre il differente metabolismo epatico ne impedisce una prevedibilità di azione. Non esistono studi di efficacia.^{51,52}

In conclusione possiamo affermare che non essendo a conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base della ipotensione cronica costituzionale non vi sono trattamenti specifici, essendo quelli disponibili solo sintomatici. Non vi sono neppure elementi certi che il trattamento sia efficace e quindi siamo ancora nello sconcertante campo della impotenza terapeutica.

Ipotensione oscillante

Non è possibile dire se questa espressione corrisponda ad un reale segno o addirittura possa costituire un'entità nosografica a se stante. L'espressione è originale e viene dalle osservazioni presenti in letteratura³⁴ dove con la tecnica della registrazione ambulatoriale della pressione arteriosa si mette in evidenza che in una popolazione di non ipertesi si registrano nel 49% dei casi, periodi superiori a 30 minuti di basse pressioni, sia di giorno che di notte, con valori inferiori a 110/65 mmHg.

Tabella 1. Trattamento della ipotensione arteriosa cronica costituzionale.

Dieta e comportamenti	Aumentare l'assunzione di acqua Aumentare l'assunzione di sale da cucina Evitare la prolungata stazione eretta Alzare la testa del letto durante la notte
Aumentare il volume circolante	Fludrocortisone Epoietina
Sintomatici vasocostrittori	Midrodrina Diidroergotamina Efedrina Yohimbina Etilefrina
Prevenzione della vasodilatazione	Indometacina Domperidone e metoclopramide Propranololo

Amnesso che tale dato sia confermato rimane da capire il suo significato in clinica e la sua correlazione con i sintomi. Nei lavori originali⁵³ sull'argomento si fa riferimento ad una associazione con il sesso femminile e con una massa corporea ridotta, in accordo con il profilo somatico dell'ipotesi cronico costituzionale ma manca qualunque correlazione con i sintomi e con la qualità di vita.

Bibliografia

- Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? *BMJ* 1989; 298: 660-62.
- Shiue I. Increased health service use for hypotension in the very old: Northumbrian hospital episode statistics, 2013-2014. *Int J Cardiol* 2015;201:185-7.
- Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and one year survival in the very old. *Br Med J* 1988;296:887-89.
- Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damián J, *et al.* Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* 2003;139:731-9.
- Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:293-7.
- Miura K, Dyer AR, Greenland P, *et al.* Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Hypertension* 2001;38:232-7.
- Pede S, Lombardo M. Cardiovascular risk stratification. Systolic, diastolic or pulse pressure? *Ital Heart J (Suppl.)* 2001;2:356-8.
- Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ* 1989;298:1356-7.
- Cruickshank J. Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *Br Med J* 1988;297:1227-30.
- Streetz-van der Werf C, Karges W, Blaum M, Kreitschmann-Andermahr I. Addisonian Crisis after Missed Diagnosis of Post-traumatic Hypopituitarism. *J Clin Med* 2015;4:965-9.
- Nicolaides NC, Chrousos G, Charmandari E. Adrenal Insufficiency. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA); MDText.com, Inc.; 2013: 2000-13.
- Stewart PM. The adrenal cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). Saunders, Philadelphia, PA. 2003; 525-32.
- Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:848-60.
- Lagi A, Cencetti S, Lagi F. Incidence of hypoglycaemia associated with transient loss of consciousness. A retrospective cohort study. *Int J Clin Pract* 2014;68:1029-33.
- Steven Rosansky. Is Hypertension Overtreatment a Silent Epidemic? *Arch Intern Med*. 2012;172:1769-1770.
- Kerr EA, Hofer TP. Is hypertension overtreatment a silent epidemic? *Arch Intern Med* 2012;172:1769-70.
- Choe HM, Bernstein SJ, Standiford CJ, Hayward RA. New diabetes HEDIS blood pressure quality measure: potential for overtreatment. *Am J Manag Care*. 2010;16(1):19-24.
- Messerli FH, Mancia G, Conti CR, *et al.* Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144(12):884-893.
- Somes GW, Pahor M, Shorr RI, *et al.* The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999;159(17):2004-2009.
- Duschek S, Schandry R. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension. *Clin Auton Res* 2007;17:69-76.
- Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med*. 2007; 120(10):841-847.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, *et al.*; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17):1575-1585.
- Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, *et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304(1):61-68.
- Scheltens T, Bots ML, Numans ME, *et al.* Awareness, treatment and control of hypertension: the "rule of halves" in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21(2):99-106.
- Rock EP, Goodman V, Jiang JX, *et al.* Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib maleate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2007; 12(1): 107-13.
- Tonkin A. How blood pressure and low energy : (how) are they related ? *J Hypertens*, 2004, 22, 671-673.
- Grosch S, Mailliet J, Krzesinski JM. Attitude à adopter devant une pression artérielle chroniquement basse. *Rev Med Liege* 2006; 61(5-6) : 374-379.
- Duprez DA, Standaert AM, Vertongen PT, *et al.*— Circulatory changes in muscle and skin arteries in orthostatic hypotension and constitutional hypotension. *J Hypertens*, 1989; 7: S86-S87.
- Rabinovitch A, Friedman M, Braunstein D, Biton Y, Aviram I. The Baroreflex Mechanism Revisited. *Bull Math Biol*. 2015 Aug;77(8):1521-38.
- Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Wilson RS, Glynn RJ, Evans DA. Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. *Neuroepidemiology* 2002; 21:123-130.
- Duschek S, Weisz N, Schandry R. Reduced cognitive performance and prolonged reaction time accompany moderate hypotension. *Clin Auton Res*. 2003;13:427-432.
- Duschek S, Matthias E, Schandry R. Essential hypotension is accompanied by deficits in attention and working memory. *Behav Med* 2005; 30:149-158.
- Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, *et al.* Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med* 2000;160:2765-72.
- Owens PE, Lyons SP, O'Brien ET. Arterial hypotension:

- prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14: 243-247.
35. Robinson S. Hypotension: the ideal normal blood pressure. *N Engl J Med* 1940; 233:407-16.
 36. Lucas KE, Rowe PC, Coresh J, *et al.*— Prospective association between hypotension and idiopathic chronic fatigue. *J Hypertens*, 2004, 22, 691-695.
 37. Braunwald E, ed. *Harrison's principles of internal medicine*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987.
 38. Wessely S, Nickson J, Cox B. Symptoms of low blood pressure: a population study *Br Med J* 1990;301:362-5
 39. Goldberg E, Comstock G, Graves C. Psychosocial factors and blood pressure. *Psychol Med* 1980;10:243-55.
 40. Mann A. Hypertension: psychological aspects and diagnostic impact in a clinical trial. *Psychol Med*[*Mono Suppl*] 1984;5:1-35.
 41. Barrett-Connor E, Palinkas LA. Low blood pressure and depression in older men : a population based study. *BMJ*, 1994, 308, 446-449.
 42. Donner-Banzhoff N, Chan Y, Szalai JP, Hilditch JR. Low blood pressure associated with low mood: a red herring ? *J Clin Epidemiol*, 1997, 50, 1175-1181.
 43. Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L Low systolic blood pressure and self perceived wellbeing in middle aged men. *Brit Med J* 1993;306:243-246.
 44. Barrett-Connor E, Palinkas LA. Low blood pressure and depression in men: a population based study. *Brit Med J* 1994;308:446-449.
 45. Friedman EA, Neff RK. *Pregnancy hypertension: a systematic evaluation of clinical diagnostic criteria*. Littleton, MA: PSG Publishing Co., 1977.
 46. Zhang J, Klebanoff MA. *Am J Epidemiol* 2001;153:642-6. Low Blood Pressure During Pregnancy and Poor Perinatal Outcomes: An Obstetric Paradox
 47. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. *Hypertens Res.* 2011 Jan;34(1):55-61. Hypotension in pregnant women: a population-based case-control study of pregnancy complications and birth outcomes.
 48. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, *et al.* Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation*, 2002; 106: 2806-2811.
 49. Lu CC, Diedrich A, Tung CS, *et al.* Water ingestion as prophylaxis against syncope. *Circulation*, 2003; 108: 2660-2665.
 50. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension*, 2004; 43: 809-813.
 51. Sénard JM, Pathak A, Pavy-Le-Traon A. Les médicaments de l'hypotension orthostatique. *La Lettre du Neurologue*, 2003, octobre, hors série.
 52. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Biaggioni I. Management of Hypertension in the Setting of Autonomic Failure. A Pathophysiological Approach. *Hypertension*, 2005, 45, 469-476.
 53. Owens PE, O'Brien ET. Hypotension - a forgotten illness? *Blood Pressure Monitoring* 1996; 2: 3-14.

Ipotensione neurogena nella *multiple system atrophy* e nella *pure autonomic failure*

Raffaello Furlan,^{1,2} Franca Dipaola,¹ Rosalba Lembo,¹ Franca Barbic¹

¹Clinica Medica, Unità Sincopi e Disautonomie Cardiovascolari, Humanitas Research Hospital; ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Rozzano (MI), Italia

Stimolo gravitazionale e risposta neuro-ormonale nel soggetto sano e in condizioni fisiopatologiche

Nell'individuo sano, l'assunzione della posizione eretta comporta il trasferimento di circa 800 ml di sangue nel distretto venoso ad alta capacità del circolo splancnico e degli arti inferiori che induce una diminuzione della pressione venosa centrale, la riduzione della gittata cardiaca e ipotensione sistemica.¹ La contemporanea disattivazione di afferenze nervose inibitorie barocettive arteriose e cardiopolmonari genera una attivazione riflessa del tono nervoso simpatico con vasoconstrizione arteriosa e venosa, incremento della frequenza cardiaca e dell'inotropismo che facilitano il mantenimento della pressione arteriosa e della perfusione cerebrale. Inoltre, tale globale incremento di attività nervosa simpatica è anche sostenuto da meccanismi regolatori a feed-back positivo generati dalla stimolazione di afferenze nervose simpatiche effetto dell'accumulo di sangue nel distretto venoso a bassa pressione che si accompagna all'assunzione della posizione eretta.² L'ipotensione neurogena è caratterizzata dall'alterazione nel funzionamento di uno o più di questi meccanismi di controllo nervoso cardiovascolare.

Ipotensione neurogena: aspetti clinici generali

Non sempre l'ipotensione ortostatica su base neu-

rogena si accompagna a sintomi da intolleranza ortostatica quali la sensazione di testa leggera, il disequilibrio, il malessere, la visione a tunnel e l'astenia. L'insorgenza di questi ultimi è per la gran parte correlata ai valori pressori assoluti che si raggiungono quando il paziente è in piedi (in genere una pressione sistolica <di 85 mmHg genera sintomi) ma anche alla entità della variazione pressoria prodotta dal passaggio da sdraiato/seduto in piedi. È importante ricordare che essendo il processo neurodegenerativo, responsabile dell'ipotensione, un fatto progressivo, l'organismo ed il circolo cerebrale finiscono con lo sviluppare un adattamento adeguato a mantenere perfusione cerebrale anche con valori pressori sistemici ridotti, certamente non tollerabili da parte di un individuo sano.

L'inquadramento clinico di un paziente con ipotensione neurogena si basa anzitutto sulla intensità dei disturbi lamentati. Per tale ragione è stata proposta una scala semiquantitativa che differenzia in 4 stadi la gravità della malattia.³ Il grado 1 di tale scala è caratterizzato da sintomi occasionali senza che vi sia alcuna limitazione nelle attività quotidiane. Il grado 4 caratterizza una condizione con sintomi da intolleranza ortostatica costantemente presenti al cambio di posizione, con l'insorgenza frequente di sincope quando il soggetto si alza e si riferisce a pazienti per lo più confinati al letto/poltrona o alla sedia a rotelle. I gradi 2 e 3 rappresentano condizioni cliniche intermedie. La gravità dell'intolleranza ortostatica associata ad ipotensione ortostatica è anche quantificabile da un questionario a 5 punti per argomento, che il paziente può autonomamente compilare.⁴ Il questionario distingue una intolleranza ortostatica di entità lieve (0-6), moderata (7-13) e severa (14-20), basandosi sulla *frequenza dei sintomi* (raramente, qualche volta, spesso, abitualmente, sempre), gravità dei sintomi (assenza, media, moderata, severa, severa con sincope), condizioni di insorgenza dei sintomi (giornata calda, bagno o doccia calda, durante attività fisica), interferenza dei sintomi con le attività della vita quotidiana (mai, qualche volta, spesso, abitualmente, sempre) e sul tempo (in minuti) di tolleranza all'ortostatismo attivo.

Una problematica particolare che si accompagna al-

Corrispondente: Raffaello Furlan, Clinica Medica, Unità Sincopi e Disautonomie Cardiovascolari, Humanitas Research Hospital; Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Rozzano (MI).
E-mail: raffaello.furlan@hunimed.eu

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright R. Furlan et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(5):20-25

l'ipotesione neurogena è rappresentata dalla concomitante presenza, nel 50% circa degli individui, di una *ipertensione clinostatica*. L'ipertensione clinostatica produce un incremento della pressione di filtrazione glomerulare con conseguente incremento della diuresi notturna che concorre a mantenere uno stato di ipovolemia relativa particolarmente critica per questi soggetti il mattino non appena alzati dal letto. Infatti, l'ipovolemia tende a peggiorare l'ipotesione ortostatica. Inoltre, l'ipertensione clinostatica notturna è in grado di indurre danno d'organo analogamente all'ipertensione arteriosa sistemica⁵ e pertanto richiede un trattamento. I meccanismi fisiopatologici che stanno alla base dell'ipertensione clinostatica nei soggetti affetti da disautonomia non sono completamente chiariti ma si ritiene che un ruolo primario venga svolto da una residua attività nervosa simpatica diretta ai vasi in assenza di un corretto funzionamento dei meccanismi nervosi di controllo barocettivi arteriosi.⁶

La concomitante presenza di ipertensione clinostatica ed ipotesione ortostatica, rende conto dell'*inversione del ritmo circadiano della pressione arteriosa* osservato nei soggetti affetti da disautonomia. A differenza del soggetto normale, in essi la pressione arteriosa risulta più elevata di notte, quando sono sdraiati e minore di giorno quando sono seduti o in piedi o in occasione dei pasti. Sotto il profilo clinico, il riscontro di un'inversione del ritmo circadiano ad un monitoraggio pressorio 24 ore può essere un segno precoce di una disautonomia che si svilupperà in modo completo con ulteriori sintomi solo successivamente.

La Tabella 1 riassume le principali condizioni morbose associate ad una disfunzione del sistema nervoso autonomo in grado di indurre ipotesione neurogena. Nella restante parte del capitolo verranno prese in considerazione analiticamente l'Atrofia Multisistemica (Multiple System Atrophy, MSA) e l'Ipotensione Ortostatica Idiopatica (Pure Autonomic Failure, PAF).

Atrofia multisistemica (*multiple system atrophy*, MSA)

Si tratta di una malattia neurodegenerativa con interessamento del sistema nervoso centrale e autonomo, caratterizzata da una prevalenza di circa 4

casi/100.000.⁷ In passato se ne distingueva una varietà con progressivo interessamento motorio e dell'equilibrio denominata "degenerazione olivo-ponto cerebellare" e una denominata "degenerazione striato-nigra". Attualmente si distinguono la forma con prevalenti disturbi cerebellari (MSA-C) di tipo cioè atassico, con cammino a base allargata e movimenti incoordinati degli arti inferiori, e quella associata a Parkinsonismo (MSA-P), cioè con ridotta o assente risposta motoria alla L-Dopa, lentezza nei movimenti, rigidità e tendenza a cadere.⁶ La forma MSA-P tende ad essere più frequente con un rapporto 4:1 rispetto alla forma MSA-C. Entrambi le condizioni sono progressive e si associano ad una mortalità del 100% a 9-10 anni dalla diagnosi.⁸ Tale rapida progressione della malattia non consente lo sviluppo di disturbi cognitivi significativi.

Anomalie nel funzionamento del sistema nervoso autonomo sono comuni alle due forme e inducono disturbi a carico prevalentemente dell'apparato urogenitale e cardiovascolare costituiti rispettivamente da disfunzione erettile nel maschio, urgenza ed incontinenza urinaria, incompleto svuotamento vescicale e una importante ipotesione ortostatica con incremento riflesso della frequenza cardiaca, sintomatologia presincopale e sincope franca dopo assunzione della postura eretta.

Inoltre, disturbi respiratori con stridore all'inspirazione e apnee notturne sono caratteristici di questa condizione morbosa e rappresentano, nell'esperienza dell'autore, il motivo ultimo dell'exitus del paziente.

La diagnosi si basa sulla presenza di sintomi da alterato funzionamento del sistema nervoso autonomo, ipotesione ortostatica associati a sintomi di tipo parkinsoniano (rigidità, rallentamento motorio, parkinsonismo) nella varietà MSA-P, oppure sintomi di tipo cerebellare (cammino a base allargata, tremore in corso di movimento, nistagmo) nel caso di MSA-C.⁹

E' importante sottolineare che in una parte di questi pazienti è presente un disturbo delle afferenze barocettive arteriose e cardiopolmonari che giocano un ruolo nel produrre l'assenza della sensazione di sete nonostante questi pazienti tendano ad avere una condizione di iperosmolalità plasmatica. La mancanza di sete a sua volta comporta una difficoltà nel regolare la volemia plasmatica, che tende ad essere ridotta in tali soggetti, peggiorando pertanto l'ipotesione ortostatica.¹⁰

Tabella 1. Sindromi da alterazione funzionale del sistema nervoso autonomo.

Con interessamento del Sistema Nervoso Centrale Morbo di Parkinson, Atrofia Multisistemica (Multiple System Atrophy, MSA), tumori cerebrali
Con interessamento del Sistema Nervoso Periferico Diabete Mellito, Alcolismo, Sindrome Uremica, Amiloidosi, Neuropatia Paraneoplastica
Con interessamento del neurone Simpatico Post-gangliare Ipotensione Ortostatica Idiopatica (Pure Autonomic Failure, PAF)

I disturbi del transito gastroenterico e soprattutto della motilità spontanea esofagea presenti in questi pazienti possono generare dolori toracici a riposo che simulano quelli prodotti da ischemia miocardica. Talora questi pazienti lamentano anche dolori precordiali durante attività fisica. Pertanto, possono essere sottoposti a test da sforzo che può risultare positivo e conseguentemente a coronarografia. È esperienza di questo autore che nella gran parte dei casi ci si imbatte in un quadro di coronarie integre, nonostante la positività del test ergometrico eseguito in piedi o da seduto. In un case report del 2011, Costantino e colleghi¹¹ hanno documentato la presenza di una insufficienza coronarica funzionale in corso di esercizio fisico eseguito in posizione eretta in un paziente con MSA, sulla base di un sottoslivellamento del tratto S-T all'ECG. È interessante notare che in quel paziente, l'esecuzione di un test da sforzo da sdraiato mediante opportuno cicloergometro non si associava ad ipotensione ortostatica, era caratterizzato dal raggiungimento di un doppio prodotto sensibilmente maggiore rispetto all'esercizio condotto sul cicloergometro da seduto e non vi erano segni di ischemia miocardica. L'interpretazione avanzata dagli autori ipotizzava che l'ipotensione ortostatica avrebbe prodotto una ischemia da discrepanza ulteriormente peggiorata dall'incremento della frequenza cardiaca durante esercizio. Questa osservazione può avere importanti implicazioni terapeutiche perché nel paziente in oggetto, l'impiego di un farmaco vasocostrittore come la midodrine, riducendo l'entità dell'ipotensione ortostatica ha migliorato la tolleranza all'esercizio senza produrre segni o sintomi da insufficienza coronarica.¹¹

Aspetti terapeutici

- *Disturbi motori*: Nelle forme di MSA-P, nonostante la scarsa risposta alla L-Dopa che caratterizza il parkinsonismo di questi soggetti, bassi dosaggi di L-Dopa garantiscono in oltre il 40% dei pazienti lievi miglioramenti nella rigidità e nel tremore, in assenza di effetti peggiorativi diretti e sensibili a carico dell'ipotensione ortostatica. Non esiste terapia specifica per la variante di MSA-C. Tuttavia il clonazepam così come il gabapentin migliorano il tremore in questi pazienti.⁸
- *Disturbi disautonomici*: i sintomi di pertinenza urologica come la pollachiuria dovuta a vescica neurologica devono essere valutati nel contesto di possibili infezioni urinarie recidivanti, e trattati specificamente. L'urgenza urinaria può essere controllata con agenti antimuscarinici che riducano il tono del detrusore della vescica, ponendo il letto del paziente in posizione di head-up tilt a +20°/30° e/o associando composti antagonisti dei recettori adrenergici alfa 1. La ritenzione urinaria può essere controllata con auto-cateterismi asettici. Il catete-

rismo trans-vescicale a permanenza sovrappubico rappresenta il punto di arrivo dei disturbi urinari nella MSA.⁸ Il sildenafil può essere utilizzato nella disfunzione erettile prestando attenzione soprattutto ai cambiamenti di posizione (sdraiato-seduto o sdraiato-eretto).

L'impiego della c-PAP (continuous positive airway pressure) è la terapia di scelta per quei pazienti con stridore respiratorio e apnee notturne.¹²

In caso di *ipotensione ortostatica* è necessario suggerire al paziente di prestare attenzione ai fattori peggiorativi della stessa come i cambi posturali rapidi, la permanenza in ambienti caldo-umidi, il momento dei pasti. Cicli di fisioterapia riabilitativa motoria sono utili sia rispetto ai disturbi motori, favorendo l'equilibrio e la fluidità del movimento, che all'ipotensione ortostatica la quale tende a peggiorare particolarmente in condizioni di ipostenia/atrofia dei muscoli posturali. Manovre fisiche di contropressione come incrociare le gambe, accovacciarsi a terra o produrre contrazioni isometriche del cingolo superiore, favoriscono l'attivazione simpatica vascolare residua inducendo vasocostrizione arteriosa e un incremento del ritorno venoso al cuore mediante venocostrizione anche passiva.¹³ L'incremento nell'assunzione di acqua e sale con la dieta rappresentano ulteriori manovre non-farmacologiche volte a ridurre l'entità dell'ipotensione ortostatica.

L'azione vasocostrittrice della midodrine rappresenta un'opzione farmacologica di prima linea in questi pazienti.¹⁴ L'impiego della caffeina (una tazza di caffè espresso) prima dei pasti può ridurre il numero e l'intensità degli episodi di ipotensione prandiale. La somministrazione off-label di Fludrocortisone il mattino associato all'introduzione di elevate quantità di acqua (circa 2 litri die) e incremento nell'assunzione di sale (NaCl) con la dieta concorrono a mantenere una elevata volemia circolante e a ridurre l'ipotensione ortostatica. In caso di insufficiente efficacia dei precedenti composti farmacologici l'aggiunta di Pirodostigmina si è dimostrata utile.¹⁵

Ipotensione ortostatica idiopatica (pure autonomic failure, PAF)

Questa forma morbosa è stata descritta inizialmente da Bradbury e Egglestone nel 1925. È una malattia neurodegenerativa rara ad insorgenza nell'adulto, *lentamente progressiva*, caratterizzata da ipotensione ortostatica sintomatica, disturbi urogenitali e della sfera sessuale (svuotamento vescicale incompleto, incontinenza vescicale, impotenza), gastroenterologici (stipsi ostinata), della funzione ghiandolare secretoria (anidrosi, xeroftalmia, xerostomia) in assenza di deficit neurologici motori. Nelle fasi iniziali della malattia la diagnosi di PAF è solo di probabilità. Infatti, dopo alcuni anni, non è raro assi-

stere alla comparsa di disordini motori o al rapido peggioramento dei disturbi disautonomici obbligando pertanto il medico ad una revisione della diagnosi stessa che puo'orientarsi a favore di una malattia di Parkinson con disautonomia (Parkinson-plus) o di MSA, rispettivamente.

Nel passaggio dalla posizione sdraiata a quella eretta, il paziente con PAF presenta un tipico quadro emodinamico con marcata ipotensione ortostatica in assenza di incrementi compensatori della frequenza cardiaca, cioè con cosiddetto "polso fisso" (Figura 1).

Si noti in Figura 1 come in un soggetto affetto da PAF, l'assunzione della posizione a +45° mediante un lettino da tilt si accompagna ad un rapido calo pressorio, con valori di pressione sistolica che passano da circa 145 mmHg a 85 mmHg, mentre la frequenza cardiaca rimane invariata a 72 b/min rispetto alla posizione clinostatica. Questo indica la presenza di una insufficiente modulazione simpatica *post-gangliare* diretta sia al cuore che ai vasi periferici.¹⁶ In questi pazienti affetti da PAF il dosaggio della noradrenalina plasmatica risulta infatti ridotto a riposo e non aumenta per effetto dello stimolo gravitazionale come avviene invece nei soggetti di controllo (Figura 2). Inoltre, in questi ultimi la noradrenalina plasmatica incrementa significativamente per effetto dello stimolo gravitazionale a differenza dei pazienti con PAF (Figura 2).

E' importante ricordare che in condizioni clinostatiche, il profilo adrenergico e noradrenergico dei pazienti con PAF si differenzia da quello della MSA, poiché quest'ultima è caratterizzata da livelli di noradrenalina normali. Sia la PAF che la MSA presentano un mancato incremento della noradrenalina e dell'adrenalina durante stimolo gravitazionale. E' necessario tuttavia sottolineare che accanto ad un deficit nella innervazione simpatica, nella PAF è presente anche una alterazione nell'innervazione vagale del cuore poiché la somministrazione ev di atropina, un farmaco vagolitico, non produce alcuna modificazione della frequenza cardiaca.¹⁶

La presenza nei pazienti con PAF di "polso fisso" a fronte di una grave ipotensione ortostatica (Figura 1) sottolinea come in questa malattia anche i meccanismi di controllo barocettivo cardiovascolare, cruciali nell'adattamento ai cambi di posizione, siano alterati e non garantiscono più il normale controllo riflesso della frequenza cardiaca. In condizioni di normalità infatti, una diminuzione pressoria si associa ad un incremento di frequenza cardiaca mentre un incremento di pressione comporta una diminuzione riflessa della frequenza cardiaca. L'alterazione barocettiva arteriosa è stata quantificata nella PAF sia mediante tecniche farmacologiche (impiego di un farmaco pressorio come la fenilefrina ev) che con l'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e la conseguente stima dell'indice alfa.^{16,17}

Ipotensione prandiale e post-prandiale

Con ipotensione prandiale si definisce una diminuzione della pressione arteriosa sistolica di più di 20 mmHg entro due ore dalla fine di un pasto. Nei pazienti con PAF e più in generale nelle condizioni di disautonomia l'ipotensione prandiale è un fenomeno assai frequente, inizia 10-15 minuti dalla fine del pasto

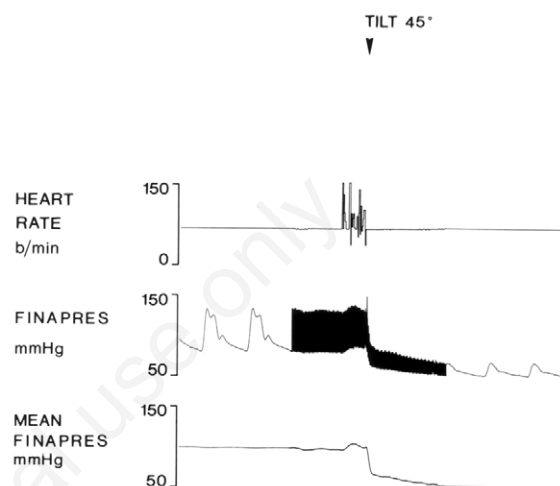


Figura 1. Modificazioni emodinamiche prodotte dallo stimolo ortostatico ottenuto con la manovra di tilt a 45° in un soggetto affetto da Pure Autonomic Failure. Si noti la immediata e marcata diminuzione della pressione arteriosa in concomitanza del tilt a 45°, in assenza di modificazioni riflesse della frequenza cardiaca.

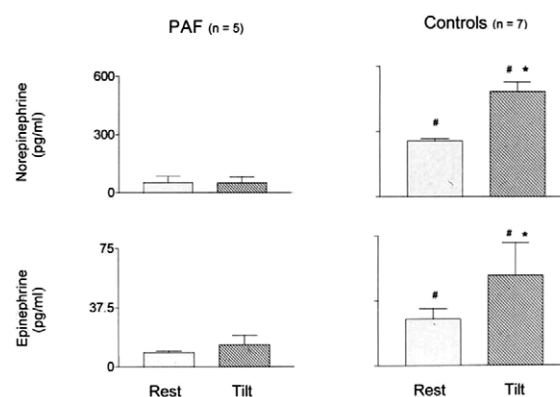


Figura 2. Livelli plasmatici di noradrenalina e adrenalina in posizione clinostatica (bar-graphs bianchi) e ortostatica (bar-graphs tratteggiati), in un gruppo di soggetti sani (Controls) ed in un gruppo di pazienti con Pure Autonomic Failure (PAF). Negli individui con disautonomia (PAF) i livelli di catecolamine plasmatiche sono ridotti in posizione distesa e non aumentano in posizione eretta, rispetto ai soggetti sani.

e può raggiungere l'entità di -50 mmHg entro un'ora. I sintomi che la caratterizzano vanno dalla sensazione di testa leggera, al rallentamento con difficoltà dell'eloquio, visone offuscata, fino alla perdita di coscienza anche se il soggetto è in posizione seduta.¹⁸ I sintomi tendono a scomparire dopo circa 2 ore dalla fine del pasto e comunemente influenzano negativamente la qualità di vita di questi pazienti. Il fenomeno dell'ipotensione prandiale è più evidente dopo ingestione di ampie quantità di carboidrati, mentre pasti ricchi di proteine e grassi hanno un minor effetto ipotensivo.¹⁹ La genesi del fenomeno sembra essere multifattoriale e principalmente correlata all'assenza di una adeguata risposta di attivazione simpatica normalmente richiesta per controllare e redistribuire adeguatamente la quota di sangue raccolto nel distretto splancnico per effetto dell'ingestione dei cibi e della conseguente risposta ormonale pancreatica e gastroenterica ad effetto vasodilatatore.¹⁹

Ganglionopatia autonoma autoimmune

È stato recentemente stimato che in circa il 40% dei pazienti con PAF sono presenti auto-anticorpi contro i recettori ganglionari per l'acetilcolina alfa 3 e alfa 7. Si ritiene che in questi individui gli auto-anticorpi alterino la trasmissione sinaptica colinergica ganglionare inducendo il quadro clinico di disautonomia.²⁰ Infatti i livelli plasmatici degli anticorpi anti recettori alfa 3 e alfa 7 si sono mostrati correlare con l'intensità dei sintomi.²¹ Questa peculiare condizione è stata denominata ganglionopatia autonoma autoimmune. In tale condizione, la rimozione degli autoanticorpi mediante tecniche di plasmaferesi e la successiva somministrazione di una terapia immunosoppressiva²² si sono mostrati in grado di migliorare la tolleranza ortostatica, la stipsi, i disturbi della sfera genito-urinaria compreso il disturbo erettile e la qualità di vita in questi pazienti originariamente diagnosticati come affetti da PAF.

Aspetti terapeutici

Il momento educativo rappresenta un importante aspetto della terapia di questi pazienti che devono essere rassicurati della natura relativamente benigna del disordine ed incoraggiati a mantenersi attivi.

Il trattamento dell'ipotensione ortostatica è solo sintomatico, come nel caso della MSA. Nella PAF valgono i medesimi presidi non-farmacologici e farmacologici suggeriti per i disturbi disautonomici presenti nella MSA.

Nei pazienti con PAF e *ipotensione prandiale*, la somministrazione di acarbose, farmaco utilizzato per controllare l'iperglicemia post-prandiale nei pazienti con diabete mellito tipo 2, si è mostrato più efficace

nel ridurre l'entità dell'ipotensione prandiale rispetto al placebo.²³ Quindi una dose iniziale di 50 mg di acarbose somministrata 20 minuti prima del pranzo e della cena può ridurre i sintomi da ipotensione prandiale in questi pazienti.¹⁹

Nei pazienti con ganglionopatia autonoma autoimmune, il riscontro di autoanticorpi apre una prospettiva terapeutica etiologica e non semplicemente sintomatologica. Infatti la rimozione di tali autoanticorpi con cicli di plasmaferesi seguita da terapia immunomodulatoria con steroidi e/o azatioprina e/o rituximab e/o micofenolato si è mostrata efficace nel ridurre i sintomi e migliorare la qualità di vita in case reports di pazienti con tale patologia.^{22,24}

Bibliografia

1. J. Onrot Pharmacological treatment of orthostatic hypotension. In D. Robertson *et al.* (ed.), Disorders of the autonomic nervous system. Harwood Academic Publishers, 1995, 419-436.
2. A. Malliani Cardiovascular sympathetic afferent fibers Rev Physiol Biochem Pharmacol 1982;94:11-74.
3. PA Low, W Singer Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. Lancet Neurology 2008;451-458.
4. C. Schrezenmaier, JA Gehrking, SM. Hines, *et al.* Evaluation of orthostatic hypotension: relationship of a new self-report instrument to laboratory-based measures. Mayo Clin Proc 2005;80:330-334.
5. T Vagonescu, D Saadia, J Tuhim, *et al.* Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. Lancet 2000;355:725-726.
6. JR Shannon, J Jordan, A Diedrich, *et al.* Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. Circulation. 2000 Jun 13;101(23):2710-5.
7. D Robertson, S Gilman. Multiple System Atrophy, chapter 93, in Primer on the Autonomic Nervous System, third edition, D. Robertson Editor, Elsevier Academic Press publisher, 2012.
8. A Fanciulli, GK Wenning. Multiple-System Atrophy. N Engl J Med 2015;372:249-263.
9. S Gilman, PA Low, N Quinn, *et al.* Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J. Neurol Sci 1999;163:94-98.
10. M Bevilacqua, G Norbiato, V Righini, *et al.* Atrial natriuretic peptide in multiple system atrophy Am J Physiol (Regulatory Integrative Comp Physiol) 1996;271:R1047-R1053.
11. G Costantino, F Dipaola, C Selmi, R Furlan. Orthostatic intolerance and coronary reserve: a matter of a certain gravity. Intern Emerg Med 2011;6:471-472.
12. A Iranzo. Management of sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. Sleep Med. 2005;6(4):297-300
13. R Freeman. Neurogenic Orthostatic Hypotension N Engl J Med 2008; 358:615-624.
14. PA Low, JL Gilden, R Freeman *et al.* Efficacy of Midodrine vs Placebo in Neurogenic Orthostatic Hypotension: A Randomized, Double-blind Multicenter Study. JAMA. 1997;277(13):1046-1051.
15. W Singer W, P Sandroni, TL Opfer-Gehrking, *et al.* Py-

- ridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol*. 2006; 63:513-518.
16. R Furlan, S Piazza, M Bevilacqua, *et al*. Pure autonomic failure: complex abnormalities in the neural mechanisms regulating the cardiovascular system. *J Autonomic Nerv Syst* 1994;51:223-235.
 17. M Pagani, V Somers, R Furlan, *et al* Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988;12:600-610.
 18. CJ Mathias Postprandial hypotension. Pathophysiological mechanisms and clinical implications in different disorders. *Hypertension* 1991;18:694-704.
 19. C Shibao. Acarbose. Chapter 134, in *Primer on the Autonomic Nervous System*, third edition, D. Robertson Editor, Elsevier Academic Press publisher, 2012.
 20. S Vernino, PA Low, RD Fealey, *et al* . Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med*. 2000;343:847-855.
 21. CM Klein , S Vernino, VA Lennon, *et al*. The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Ann Neurol*. 2003;53:752-758.
 22. C Schroeder, S Vernino, AL Birkenfeld, *et al*. Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:1585-1590.
 23. C Shibao, A Gamboa, A Diedrich, *et al*.. Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2007; 50:54-61.
 24. CH Gibbons, SA Vernino, R Freeman. Combined immunomodulatory therapy in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Arch Neurol*. 2008;65:213-7.

Non-commercial use only

Ipotensione cronica neurogena: malattia di Parkinson e demenza a corpi di Levy

Franca Barbic

Unità Sincopi e Disautonomie Cardiovascolari, Clinica Medica, Humanitas Research Hospital, Humanitas University, Rozzano (MI), Italia

Introduzione

La malattia di Parkinson (MP) e la demenza a corpi di Levy (DCL) sono due patologie degenerative del sistema nervoso centrale accomunate dalla presenza di alterazioni del sistema nervoso autonomo ed in particolare dalla presenza di *ipotesione ortostatica* in una elevata percentuale di pazienti.¹⁻⁴ Sia la MP che la DCL sono caratterizzate dall'accumulo a livello delle cellule del sistema nervoso di agglomerati di strutture proteiche di tipo fibrillare tra le quali la più rappresentata è l' α -synucleina (α -syn).⁵⁻⁷

Tali agglomerati, che prendono il nome di corpi di Lewy, compaiono molto precocemente in entrambe le malattie e sono stati identificati come punto chiave del meccanismo di neurodegenerazione che coinvolge anche il sistema nervoso autonomo.

La malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa progressiva caratterizzata da bradicinesia, rigidità, tremore e riposo e instabilità posturale. Negli stadi più avanzati compaiono anche disturbi della sfera cognitiva e depressione,⁵ oltre a sintomi di interessamento del sistema nervoso autonomo.¹⁻²

Le stime medie di prevalenza nell'intera popolazione sono pari allo 0,3 % ma salgono all'1% se si considera la popolazione di età superiore ai 60 anni.⁸⁻¹⁰ La

prevalenza della malattia aumenta con l'età fino a raggiungere il 3-5% della popolazione sopra gli 85 anni. Si stima che in Italia le persone affette da malattia di Parkinson siano circa 230.000 e circa 7.5 milioni nel mondo. L'età media di insorgenza è intorno alla sesta-settima decade ma il 5% dei pazienti può presentare una forma ad esordio precoce, ovvero prima dei 50 anni. La malattia colpisce le persone di sesso maschile con una frequenza superiore di 1,5-2 rispetto alle donne.⁹

Nella maggior parte dei casi la MP è di tipo sporadico, anche se recentemente sono stati identificati casi di mutazioni nei geni che codificano per la sintesi di α -syn, nell'ambito di forme di MP di tipo familiare.¹¹⁻¹² Nella MP è stata inizialmente descritta la caratteristica perdita di neuroni dopaminergici nella sostanza nera, a cui erano attribuiti i prevalenti sintomi di tipo motorio. Successivamente, grazie anche allo sviluppo di nuove tecniche di tipo istochimico, sono stati identificati post-mortem accumuli di α -syn in forma di neuroaggregati (corpi di Lewy) non solo nella sostanza nera ma anche in altre aree sottocorticali inclusi i nuclei della base e soprattutto il nucleo subtalamico. Inoltre, è stato dimostrato un caratteristico accumulo di corpi di Lewy anche nei neuroni catecolaminergici del sistema nervoso centrale e periferico¹³ che risulterebbe strettamente associato alla degenerazione di alcune strutture del sistema nervoso autonomo. In particolare, mediante l'utilizzo di scintigrafia miocardica con meta-([123]I) Iodo-benzil-guanedina (MIBG) e con l'utilizzo di PET con 6-[18F] fluoro-dopamina, è stato documentato il precoce danno a carico dell'innervazione simpatica cardiaca nei pazienti con MP.¹⁴⁻¹⁶

Le alterazioni del sistema nervoso autonomo spesso accompagnano la sintomatologia motoria e in circa il 40% dei casi si manifestano con *ipotesione ortostatica*,^{1,2,17} talvolta anche molto marcata. L'*ipotesione ortostatica* in questi pazienti altera significativamente la qualità di vita aumentando il rischio di cadute, di presincopi e sincopi vere e proprie sia in posizione eretta ma spesso anche in posizione seduta tipicamente nelle fasi postprandiali.

Corrispondente: Franca Barbic, Unità Sincopi e Disautonomie Cardiovascolari, Clinica Medica, Humanitas Research Hospital, Humanitas University, Rozzano (MI), Italia
E-mail: franca.barbic@humanitas.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Barbic, 2016

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(5):26-36

La demenza a corpi di Levy

La demenza a corpi di Levy rappresenta la seconda causa di demenza di tipo neurodegenerativo dell'anziano dopo la malattia di Alzheimer e rappresenta dal 4 al 30% dei casi complessivi di demenza.¹⁸ Colpisce circa lo 0,7% dei pazienti oltre i 65 anni di età. La malattia compare principalmente nella sesta decade o oltre con un'età media all'esordio di 75 anni,¹⁹⁻²² è 4 volte più frequente negli uomini rispetto alle donne.²³ Nella maggior parte dei casi la DCL è di tipo sporadico anche se recentemente sono stati descritti casi familiari dove alla componente genetica legata al metabolismo delle synucleine sembrano aggiungersi fattori epigenetici ed ambientali.²⁴ L'accumulo di aggregati di α -syn, i cosiddetti corpi di Lewy, a livello principalmente della corteccia temporale e frontale e la conseguente degenerazione neuronale sono alla base dell'importante e rapido decadimento cognitivo e dei fenomeni allucinatori visivi e uditivi che caratterizzano tale patologia.²⁵ La presenza di corpi di Lewy a livello dei neuroni dopaminergici correla con i disturbi motori di tipo parkinsoniano,²¹ mentre l'interessamento delle colonne intermedio laterali a livello spinale, del nucleo dorsale del vago a livello del tronco dell'encefalo, dei nuclei sottocorticali e della corteccia limbica sono alla base dei frequenti e intensi disturbi disautonomici, inclusa la grave *ipotesione ortostatica* spesso presente in tali pazienti.²⁶⁻²⁸

La sintomatologia molto complessa è caratterizzata da ampie fluttuazioni dei sintomi nel corso della giornata e da importanti disturbi del sonno. *L'ipotesione ortostatica* interessa tra il 28 e il 50% dei pazienti affetti da DCL,³ è spesso grave e concorre a peggiorare la difficoltà nel cammino e l'instabilità posturale facilitando cadute e episodi di perdita di coscienza in particolare nelle fasi postprandiali. I criteri diagnostici di McKeith restringono la diagnosi di DCL ai pazienti che sviluppano demenza entro 12 mesi dalla comparsa di sintomi di tipo parkinsoniano.²⁹ La risposta alla Levo-Dopa è meno pronunciata rispetto alla MP ma rappresenta comunque una terapia fondamentale per il trattamento dei disturbi motori.

Meccanismi della neurodegenerazione del sistema nervoso autonomo: ruolo dell' α -synucleina

L' α -syn è stata identificata per la prima volta, agli inizi degli anni '90, come costituente non-amiloidotico delle placche di amiloide presenti in pazienti con malattia di Alzheimer.⁶ Grazie all'evoluzione delle tecniche immunoistochimiche che hanno consentito negli anni di caratterizzare altre malattie neurodegenerative, risulta oggi evidente come la MP,⁷ la DCL,²⁹ la Malattia

di Alzheimer,⁶ la Atrofia Multisistemica (MSA),³⁰ e la Pure Autonomic Failure (PAF),³¹ siano tutte accomunate dalla presenza di tali agglomerati a livello del tessuto nervoso (neuroni e glia) e pertanto fanno tutte parte dell'ampio gruppo di *Synucleinopatie*.

Nella MP e nella DCL i corpi di Lewy sono concentrati principalmente a livello del citoplasma (lisosomi) dei neuroni, nella MSA l'accumulo prevale invece a livello di oligodendroglia e la degenerazione neuronale sarebbe una conseguenza del danno iniziale gliale.³⁰ Infine, nella PAF gli agglomerati di proteine fibrillari sarebbero principalmente localizzati nei neuroni dei gangli autonomici e nelle fibre nervose simpatiche e parasimpatiche post-gangliari, pertanto la sintomatologia a carico del sistema nervoso autonomo sarebbe nettamente prevalente rispetto ai sintomi motori e al decadimento delle funzioni cognitive osservate nelle altre patologie citate.³¹ Appare pertanto evidente che, sulla base della sede di maggiore accumulo di tali agglomerati e quindi della sede e dell'entità del processo neurodegenerativo ad esso associato, la sintomatologia potrà essere caratterizzata principalmente da alterazioni di tipo motorio (bradicinesia, rigidità, tremore) come avviene nella MP, da alterazioni della sfera cognitiva con associati sintomi di tipo psichiatrico come si osserva nella DCL e nella Malattia di Alzheimer o da interessamento prevalente del sistema nervoso autonomo come si osserva per esempio nella PAF.^{31,32}

In tutte queste patologie, pertanto, può essere coinvolto, con diversi livelli di intensità, il sistema nervoso autonomo e la tipologia dei sintomi dipenderà dalle strutture nervose coinvolte. È opportuno ricordare che le principali aree di regolazione del sistema nervoso autonomo sono presenti a livello corticale e sottocorticale (corteccia cingolata anteriore, insula, ipotalamo, amigdala), nel mesencefalo (grigio peri-acqueductale). A livello tronco-encefalico sono presenti nuclei principalmente coinvolti nel controllo della funzione cardiocircolatoria e respiratoria (nucleo di Barrington, nucleo parabrachiale, gruppo A5, nucleo motore dorsale del vago, nucleo del tratto solitario, nucleo ambiguo e midollo ventrolaterale e nucleo del Raphe pallido).³³ A livello spinale, nelle colonne intermedio-laterali, sono collocati i neuroni autonomici pregangliari.³³ Infine, di particolare importanza sono le strutture autonome periferiche, quali i gangli autonomici e le fibre nervose post-gangliari che innervano il sistema cardiovascolare e respiratorio²⁸ e le aree coinvolte nei meccanismi di controllo barocettivo arterioso e cardiopolmonare.^{17,32,34}

L'ipotesione ortostatica nella malattia di Parkinson e nella demenza a corpi di Levy

L'ipotesione ortostatica rappresenta uno dei segni di disfunzione del sistema nervoso autonomo

cardiovascolare maggiormente invalidante nei pazienti con MP e DCL in quanto, quando determina intolleranza ortostatica, aggrava gli effetti dei disturbi motori dovuti alla malattia di base, favorendo cadute, sincopi o presincopi. Inoltre, anche in assenza di sintomi da intolleranza ortostatica, l'*ipotensione ortostatica* può favorire e accelerare il decadimento cognitivo in particolare nella DCL a causa della ipoperfusione cerebrale cronica, ha pertanto un impatto molto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e necessita di essere diagnosticata prima possibile.

Nonostante il processo di neurodegenerazione del sistema nervoso autonomo sia precoce nella MP e nella DCL, l'*ipotensione ortostatica* rappresenta raramente un segno di esordio in tali patologie e spesso, soprattutto se si instaura in modo lento e progressivo, può rimanere a lungo asintomatica perché il paziente tende ad abituarsi nel tempo a tollerare anche valori particolarmente bassi di pressione arteriosa. In alcuni casi invece, i sintomi da intolleranza ortostatica possono essere i primi per i quali il paziente si rivolge al medico e, qualora altre cause non neurogene di ipotensione ortostatica siano state escluse, l'inquadramento clinico consentirà di orientare la diagnosi.

E' quindi evidente che, sia nella Malattia di Parkinson che nella Demenza a corpi di Lewy, l'*ipotensione ortostatica* deve essere ricercata ed individuata precocemente per poter mettere in atto gli interventi terapeutici più appropriati.^{35,36} Come già descritto nei capitoli precedenti è sufficiente una semplice misurazione della pressione arteriosa in clinostatismo e dopo 3' dall'assunzione della posizione eretta per identificare o escludere la presenza di ipotensione ortostatica. Tuttavia, è importante poter identificare anche la presenza della cosiddetta ipotensione ortostatica transitoria, ovvero quel calo di pressione arteriosa che si verifica nei primi minuti di ortostatismo, e che può essere causa di cadute e disabilità in particolare nei pazienti affetti da MP o DCL già compromessi dal punto di vista motorio. Infine, in tali pazienti è fondamentale ricercare anche l'*ipotensione ortostatica* che compare in modo progressivo durante il mantenimento protratto della posizione eretta (*ipotensione ortostatica ritardata*) (Tabella 1).^{17,37-39} La ricerca attiva di tale segno clinico è fondamentale perché il difficoltoso il mantenimento della stazione eretta, anche per brevi periodi, limita in modo significativo la mobilità del paziente, favorisce un progressivo decondizionamento fisico che a sua volta porta ad un peggioramento dell'*ipotensione ortostatica* in un circolo vizioso che difficilmente il paziente riesce ad interrompere.

Quando l'*ipotensione ortostatica* diventa più grave compaiono i sintomi da intolleranza ortostatica con sincopi in posizione eretta, sintomi di tipo presincopale anche in posizione seduta soprattutto nelle fasi post-prandiali, astenia, vertigine al cambio di posizione, sonnolenza diurna, astenia, sensazione di "testa leggera"

con difficoltà di concentrazione.³⁵ L'anamnesi accurata, mirata alla identificazione di sintomi di alterato funzionamento del sistema nervoso autonomo, consente di evidenziare altri sintomi comuni associati all'*ipotensione ortostatica* come la stipsi, la difficoltà di svuotamento della vescica, la xerofthalmia e la xerostomia, i disturbi della motilità gastrica e quelli della sfera sessuale, frequenti nell'uomo. I questionari anamnestici quali per esempio il COMPASS 31,³⁷ possono essere un valido strumento per quantificare e seguire nel tempo l'intensità dei sintomi di compromissione del sistema nervoso autonomo di questi pazienti.

Nei pazienti con MP i sintomi da intolleranza ortostatica possono manifestarsi all'introduzione o in occasione di incremento del dosaggio della terapia con L-Dopa o con farmaci Dopa-agonisti. Infatti, tali farmaci hanno come effetto collaterale una riduzione di valori pressori che può diventare anche molto critica in presenza di una disautonomia cardiovascolare asintomatica.⁴⁰

Nei pazienti con MP e DCL, così come in altre patologie degenerative del sistema nervoso centrale come la MSA, ma diversamente dalle forme a principale interessamento periferico, risulta almeno parzialmente conservata la capacità di incrementare in modo riflesso la frequenza cardiaca (FC) in risposta alla riduzione dei valori di PA in ortostatismo. Questo elemento, facilmente obiettivabile nel corso della valutazione clinica del paziente (Tabella 1), consente quindi di orientare verso un prevalente interessamento del sistema nervoso centrale del processo di neurodegenerazione rispetto alle forme che colpiscono primariamente la trasmissione nervosa a livello dei gangli autonomici o le fibre post-gangliari incluse quelle che garantiscono l'innervazione cardiaca, elemento caratteristico della Pure Autonomic Failure (PAF),³² e della Ganglionopatia Autonomica Autoimmune (AAG).⁴¹ In accordo con la capacità di incrementare la FC durante stimolo ortostatico, nella MP e nella DCL, i valori di adrenalina e noradrenalina plasmatici aumentano durante stimolo ortostatico,¹⁷ diversamente da quanto accade nella PAF³² e nella AAG.⁴¹ L'aumento di FC e di adrenalina e noradrenalina plasmatica in risposta allo stimolo ortostatico depone per la presenza di una residua capacità di attivazione del sistema nervoso simpatico a livello periferico nonostante il danno a carico delle fibre simpatiche post-gangliari cardiache documentato da studi basati sull'utilizzo della scintigrafia miocardica MIBG⁴²⁻⁴⁴ e sullo "spillover" cardiaco delle catecolamine nella MP risulti molto precoce,⁴² rispetto a quanto osservato in alcune forme di MSA e nella Malattia di Alzheimer.⁴⁵

L'*ipotensione ortostatica* nella MP in genere evolve lentamente e risponde meglio agli interventi terapeutici mentre nella DCL rappresenta un indice prognostico negativo di rapida evolutività della malattia.⁴⁶

Meccanismi di alterazione del sistema nervoso autonomo cardiovascolare

Come già precedentemente accennato, l'ipotesione ortostatica nelle patologie neurodegenerative rappresenta la conseguenza di alterazioni a carico delle strutture nervose autonome centrali corticali, sottocorticali e spinali³³ e dell'innervazione simpatica^{14,15} e vagale cardiaca.^{42,43,45} Inoltre è stata recentemente documentata una alterazione della modulazione simpatica vascolare,¹⁷ in presenza di un alterato funzionamento dei meccanismi barocettivi arteriosi e cardiopolmonari.^{17,35} La presenza di una denervazione simpatica cardiaca era stata precedentemente evidenziata mediante tecniche di neuro imaging,^{14,15,44} e attraverso l'osservazione di un alterato "spillover" cardiaco delle catecolamine.⁴² Alcuni studi avevano inoltre evidenziato, in pazienti con MP, alterazioni degli indicatori di modulazione simpatica cardiaca sia nel breve periodo⁴⁷ che lungo le 24 ore.⁴⁸ Tuttavia, in questi studi il paziente era stato valutato in posizione supina e poco era noto rispetto alla risposta autonoma cardiovascolare allo stimolo gravitazionale.^{49,50}

In un lavoro del nostro gruppo abbiamo studiato

in posizione supina e durante stimolo ortostatico (Tilt a 75°) un gruppo di pazienti affetti da MP senza ipotensione ortostatica (PD), un gruppo con franca ipotensione ortostatica (PDOH) e un gruppo di soggetti sani di controllo di pari età. Utilizzando tecniche di analisi spettrale dei parametri cardiovascolari e respiratori abbiamo osservato che nei pazienti con MP senza ipotensione ortostatica (PD) il profilo autonomo cardiovascolare in posizione supina era analogo a quello dei soggetti sani di controllo.¹⁷ Al contrario, durante lo stimolo ortostatico i PD mostravano un ridotto incremento degli indicatori spettrali di modulazione simpatovagale cardiaca (LF/HF) e di modulazione simpatica vascolare (LF_{SAP}) paragonabile a quanto osservato nei pazienti con MP con ipotensione ortostatica (PDOH).¹⁷ Il ridotto incremento della FC e dell'indicatore della modulazione istantanea simpatovagale diretta al nodo seno-atriale, LF/HF, durante lo stimolo ortostatico è in accordo con i dati che documentano i precoci fenomeni di denervazione simpatica cardiaca osservati nella MP.^{15,42,43,45} Di particolare interesse è stata l'osservazione che nel gruppo dei PD il ridotto incremento dell'indicatore di modulazione simpatica vascolare, LF_{SAP}, rispetto ai soggetti di controllo in risposta allo stimolo gravita-

Tabella 1. Principali valutazioni cliniche e test per l'inquadramento della disautonomia cardiovascolare del paziente con malattia neurodegenerativa.

Attività	Strumenti	Elementi peculiari
Anamnesi dettagliata per la ricerca di sintomi di disautonomia cardiovascolare	Questionario (Compass 31) ³⁷ Scala VAS 0-10 per quantificare intensità del sintomo	Nella MP i sintomi di intolleranza ortostatica sono spesso associati all'assunzione della terapia con L-Dopa, nella DCL associati a peggioramento della funzione cognitiva e a disturbi del sonno
Misurazione della PA e della FC in clinostatismo e dopo 3' di ortostatismo attivo	Sfigmomanometro manuale	Ipotensione ortostatica in genere modesta in MP più marcata in DCL Conservato, almeno parzialmente, l'incremento di FC in posizione eretta
Manovra di Valsalva ^{38,39}	Monitoraggio di ECG in continuo e misurazione battito-battito della PA non invasiva	Ridotto incremento di FC durante la fase 2, ridotto o assente overshoot pressorio in fase 4, ridotti valori di Valsalva Ratio
Test dell'Aritmia Sinusale, SA ^{38,39}	Monitoraggio ECG in continuo.	Ridotti valori di SA ratio in MP (Figura 3)
Tilt test	Lettino da tilt Monitoraggio di ECG in continuo, misurazione battito-battito della PA non invasiva, attività respiratoria	Può essere presente ipotensione ortostatica transitoria (primi minuti di stimolo ortostatico) o ritardata, in genere molto marcata con presincopi e sincopi nelle forme avanzate di MP e nella DCL
Dosaggio di E e NE plasmatiche in posizione supina e dopo 5' di ortostatismo passivo (se tollerato) ^{38,39}	Ago cannula 18 G, prelievo venoso senza laccio, provette in ghiaccio, analisi HPLC	Valori di E e NE ridotti in clinostatismo rispetto ai controlli, incremento durante tilt presente ma ridotto rispetto ai controlli sani ^{17,39}
Monitoraggio 24 ore della PA	Sfigmomanometro brachiale automatico portatile	Riduzione delle oscillazioni giorno-notte dei valori di PA e FC fino alla completa inversione del ritmo circadiano. Iperensione arteriosa clinostatica notturna nelle fasi avanzate di MP e precoce in DCL. Ampie oscillazioni dei valori di PA durante le ore di veglia attiva come epifenomeno di episodi di ipotensione ortostatica

PA, pressione arteriosa; FC, frequenza cardiaca; E, epinefrina; NE, norepinefrina; HPLC, *high performance liquid chromatography*. La descrizione dettagliata dei test e i criteri di interpretazione è riportata in Albani e Furlan, 2015.³⁸

zionale è presente pur in assenza di ipotensione ortostatica. Questo sembra indicare che l'alterazione del controllo autonomo vascolare precede le modifiche dei valori medi di pressione arteriosa sistolica durante stimolo ortostatico. La Figura 1 riporta, a titolo esemplificativo, i risultati dell'analisi spettrale della variabilità della FC, della PA e dell'attività respiratoria in posizione supina (Figura 1A) e durante stimolo ortostatico (Figura 1B) in un soggetto di controllo (C), in un paziente con MP senza ipotensione ortostatica (PD) e in un paziente che ha già sviluppato una franca ipotensione ortostatica (PDOH).

Sulla base dei risultati di questo studio, l'indicatore della modulazione simpatovagale di regolazione del pace maker seno-atriale (LF/HF) e l'indicatore di modulazione simpatica vascolare LF_{SAP} rappresentano biomarkers non invasivi che possono essere utilizzati per evidenziare alterazioni precoci a carico del controllo nervoso cardiovascolare nel paziente con MP, consentire un intervento terapeutico precoce e un monitoraggio nel tempo del paziente con malattia neurodegenerativa come la MP e la DCL.

Di ulteriore interesse clinico è la possibilità di quantificare il profilo autonomo cardiovascolare del paziente durante la sua routine quotidiana. Nella Figura 2 sono riportati i valori medi \pm SE delle relazioni reciproche tra le variazioni giorno-notte dei valori di pressione arteriosa sistolica e della frequenza cardiaca lungo le 24 ore ottenute da un semplice monitoraggio 24 ore della pressione arteriosa in un gruppo di soggetti sani di controllo (rettangolo), in pazienti con MP senza ipotensione ortostatica (PD, triangolo) e in pazienti con MP e franca ipotensione ortostatica (PDOH, cerchio). I pazienti con MP senza ipotensione ortostatica sono in una posizione intermedia tra i soggetti sani di controllo e i pazienti con MP e franca ipotensione ortostatica ovvero il gruppo di PD presenta un ridotto delta giorno notte della FC e della SAP rispetto al gruppo di controllo ma non ancora negativo come invece si osserva nel gruppo dei PDOH. Tali dati sembrano indicare che nei pazienti con MP, nonostante l'assenza di ipotensione ortostatica, le relazioni reciproche lungo le 24 ore tra i valori di pressione arteriosa sistolica e quelli di frequenza cardiaca siano già alterate rispetto ai soggetti sani. In particolare, la ridotta variazione giorno notte dei valori di PA prelude, nella nostra esperienza, all'inversione completa del ritmo giorno notte dei valori di PA che si accompagna alla progressiva comparsa di ipertensione clinostatica notturna tipica delle forme avanzate di disautonomia cardiovascolare presente in tali pazienti.⁵¹⁻⁵³

L'utilizzo di tecniche non invasive di analisi spettrale dei parametri cardiovascolari durante stimolo ortostatico e l'utilizzo del monitoraggio 24 ore della PA possono facilitare il riconoscimento di alterazioni del profilo autonomo cardiovascolare prima della comparsa dell'ipotensione ortostatica.

Inquadramento clinico e valutazione del profilo autonomo cardiovascolare del paziente con malattia di Parkinson e demenza a corpi di Levy

La Tabella 1 sintetizza gli accertamenti diagnostici consigliati per un corretto inquadramento del paziente con MP o DCL e in generale dei pazienti con malattia neurodegenerativa e sospetto interessamento del sistema nervoso autonomo di regolazione cardiovascolare. Tale valutazione risulta importante perché la presenza di una disautonomia con ipotensione ortostatica si associa in questi pazienti ad prognosi peggiore.^{46,54} Oltre al questionario anamnestico Compass 31,³⁷ l'utilizzo di una Visual Analogue Scale (VAS, 0-10) per la quantificazione dell'intensità dei principali sintomi di alterazione delle funzioni regolate dal sistema nervoso autonomo può essere di valido ausilio al medico per monitorare nel tempo gli effetti degli interventi terapeutici e/o l'evoluzione del quadro clinico di questi pazienti.

I test indicati possono essere integrati, se necessario, dall'utilizzo di tecniche di analisi spettrale della variabilità dell'intervallo RR, della PA e dell'attività respiratoria e per la quantificazione della sensibilità barocettiva sia nel dominio del tempo¹⁷ che nel dominio della frequenza mediante l'indice α ($\sqrt{LF_{RR}/LF_{SAP}}$).¹⁷

Nella Figura 3 è rappresentato a titolo di esempio il profilo emodinamico in posizione supina (REST) e dopo 10 minuti di stimolo ortostatico (tilt-test a 75°) (TILT) in una paziente con Malattia di Parkinson che riferiva in anamnesi solo occasionali sintomi da intolleranza ortostatica. In posizione clinostatica si osservano valori di PA sistolica lievemente elevati (PA media 150/85 mmHg). Dopo 10' di stimolo ortostatico passivo i valori di PA sistolica e diastolica si riducono in modo marcato in assenza di sintomi da intolleranza ortostatica (-40 mmHg di PA sistolica e -15 mmHg di PA diastolica), la frequenza cardiaca mostra un modesto incremento riflesso, pari a circa 8 b/min rispetto alla posizione supina.

Nella Figura 4 sono rappresentati nella stessa paziente della Figura 3 il test dell'aritmia sinusale, SA e la manovra di Valsalva. Durante il respiro controllato a 6 atti al minuto (SA) si osserva una ridotta modulazione respiratoria della FC con valore di SA ratio (rapporto tra FC massima e FC minima in corso di test) pari a 1.08 (v.n. >1.2).³⁹ La manovra di Valsalva risulta alterata con ridotti valori di Valsalva Ratio (rapporto tra FC massima durante la fase 2 e FC minima durante la fase 4) pari a 1.2 (v.n. >1.4).³⁹ Inoltre il fisiologico overshoot pressorio, normalmente presente in fase 4, caratterizzato da un rapido incremento dei valori pressori che raggiungono valori di circa 10 mmHg superiori a quelli pre-test, risulta assente. Si osserva infatti come la fase 4 della manovra sia caratterizzata da un lento ritorno

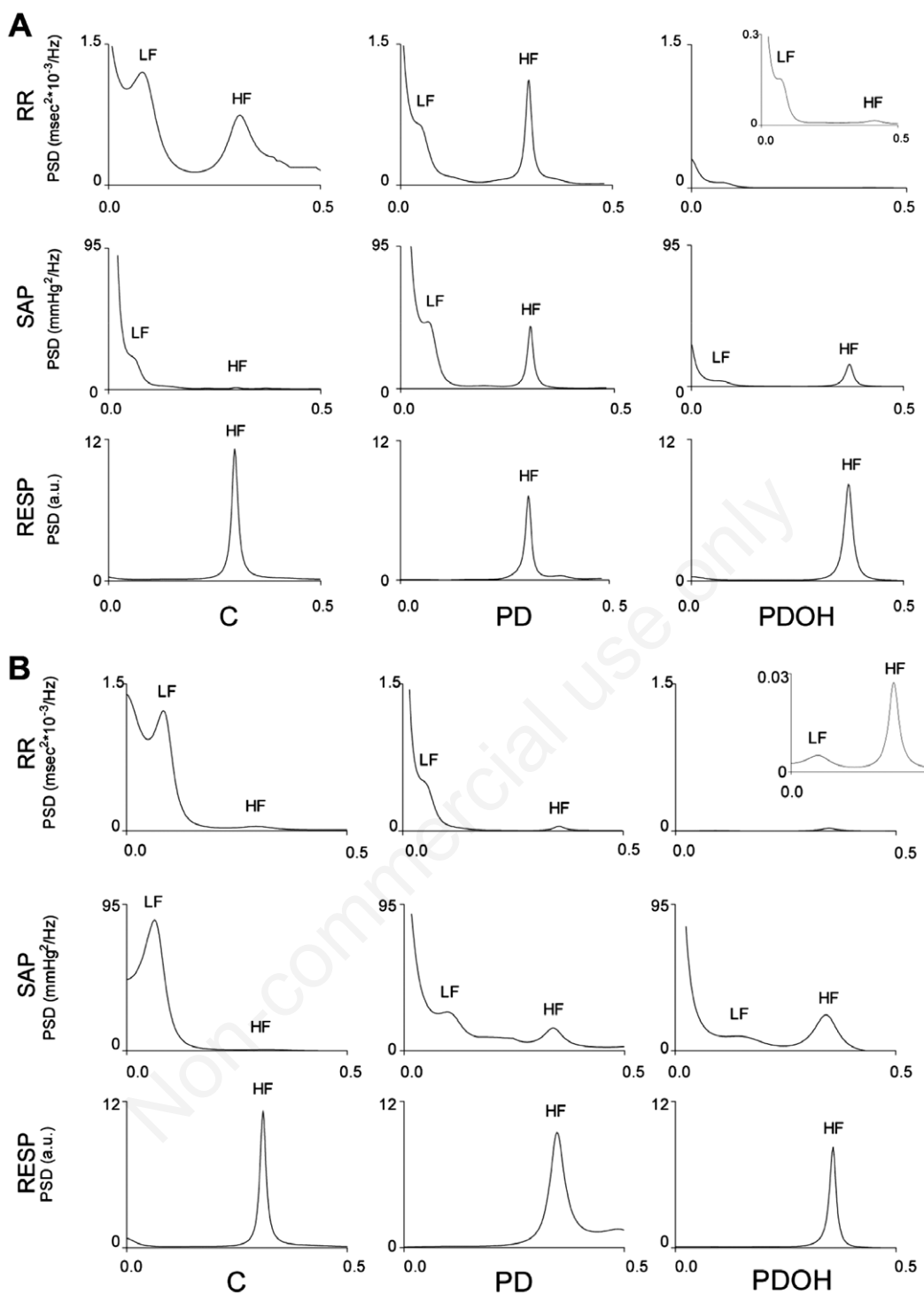


Figura 1. A) Clinostatismo. Analisi spettrale dell'intervallo RR della pressione arteriosa sistolica (SAP) e dell'attività respiratoria in un soggetto sano (C), in un paziente con MP senza ipotensione ortostatica (PD) e in un paziente con MP e franca ipotensione ortostatica (PDOH) in posizione supina. La potenza delle componenti oscillatorie in C e in PD sono simili. Il PDOH presenta una ridotta variabilità dell'intervallo RR, della SAP e una ridotta modulazione simpatica cardiaca (LF_{RR}) e vascolare (LF_{SAP}). PSD indica Power Spectrum Density, a.u., unità arbitrarie. LF, indica la componente oscillatoria a bassa frequenza (Low Frequency $\sim 0,1$ Hz) indice di modulazione simpatica cardiaca (RR) e vascolare (SAP); HF, indica la componente oscillatoria ad alta frequenza $\sim 0,25$ Hz indice di modulazione vagale cardiaca (RR) sincrona con l'attività respiratoria. B) Ortostatismo passivo (Tilt 75°). Durante lo stimolo ortostatico il PD, pur in assenza di ipotensione ortostatica, mostra una ridotta componente oscillatoria a bassa frequenza (LF) sia a carico della modulazione cardiaca (RR) che vascolare (SAP) rispetto al C e simile a quanto osservato in PDOH. Abbreviazioni e simboli, come nel pannello A.

(circa 15 battiti) dei valori di PA a quelli pre-test in assenza di overshoot. E' interessante segnalare che nei primi 2 minuti di ortostatismo passivo la riduzione dei valori pressori è risultato più marcato configurando una ipotensione ortostatica transitoria importante con valori che si sono poi stabilizzati durante lo stimolo ortostatico protratto. Sulla base di questa osservazione è stato effettuato un intervento di counseling della paziente suggerendo in modo motivato la necessità di effettuare con prudenza il cambio posturale nell'assunzione della posizione eretta mettendo in atto alcune misure preventive per contrastare il possibile repentino calo dei valori di pressione arteriosa.

La valutazione completa del profilo autonomico cardiovascolare, consigliata nel paziente con MP o DCL, prevede quindi, dopo una accurata anamnesi e un esame obiettivo completo di misurazione della PA in clino e ortostatismo, l'esecuzione di tilt-test integrato dai test cardiovascolari per la ricerca di eventuale disautonomia cardiovascolare quali il test dell'aritmia sinusale la manovra di Valsalva. Nel laboratorio clinico, durante il tilt test è possibile completare la valutazione con il dosaggio di epinefrina e norepinefrina plasmatiche in clinostatismo e dopo 5' di ortostatismo passivo mediante un semplice prelievo venoso. E' opportuno ricordare che per la quantificazione delle catecolamine plasmatiche la fase pre-analitica è molto importante al fine di ottenere risultati attendibili. In particolare è necessario posizionare una linea venosa, eseguire il prelievo dopo un adeguato periodo di adattamento del paziente al laboratorio,

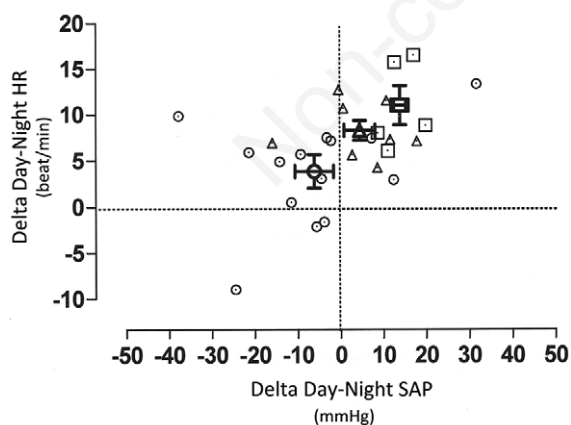


Figura 2. Relazioni reciproche tra le variazioni giorno-notte dei valori di pressione arteriosa sistolica (SAP) e della frequenza cardiaca (HR) lungo le 24 ore, ottenute dal monitoraggio 24 ore della pressione arteriosa, in un gruppo di soggetti sani di controllo (C, rettangoli), in pazienti con MP senza ipotensione ortostatica (PD, triangoli) e in pazienti con MP e franca ipotensione ortostatica (PDOH, cerchi). I simboli in grassetto esprimono il valore medio \pm SE. Dettagli e commento nel testo.

avendo cura di gettare la prima provetta e conservare le provette in ghiaccio in attesa di conferirle il prima possibile al laboratorio per l'analisi in HPLC.

Aspetti critici della terapia dell'ipotensione ortostatica nella malattia di Parkinson e nella demenza a corpi di Levy

La terapia dell'ipotensione ortostatica nella MP e nella DCL non si differenzia in linea generale dalla terapia dell'ipotensione ortostatica da altre cause e si basa essenzialmente sull'utilizzo di misure non farmacologiche come l'uso di calze elastiche prima di alzarsi dal letto al mattino, sulle contromisure pressorie e sull'assunzione di acqua,^{55,56} e sale con la dieta,^{35,36} sull'esercizio fisico per contrastare gli effetti del decondizionamento fisico e sulla prudenza nei cambi posturali. E' anche importante consigliare pasti frequenti a basso contenuto di carboidrati, evitare alcolici durante il giorno e conciliare i pasti con la corretta assunzione di farmaci a base di L-Dopa o dopa agonisti. Dal punto di vista farmacologico è indicato il trattamento con farmaci che aumentano il volume circolante come il fludrocortisone che si deve sempre associare all'aumento di apporto idrico e di sale con la dieta, i vasocostrittori periferici come la midodrine. Quest'ultima deve essere assunta preferibilmente al mattino e prima

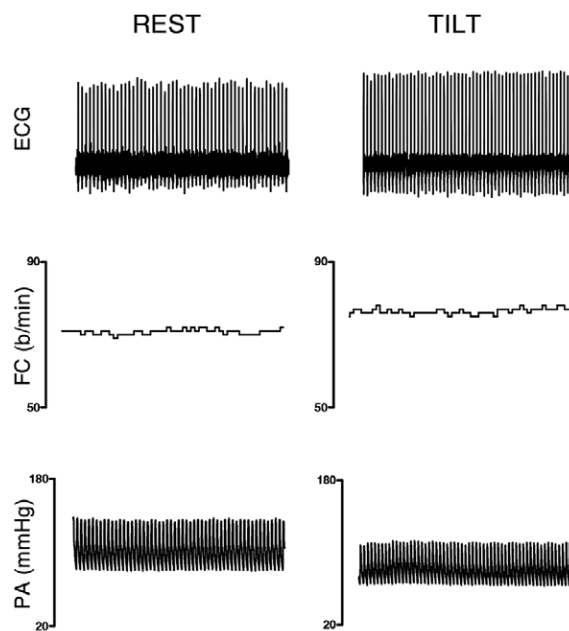


Figura 3. Profilo emodinamico in REST e dopo 12' di ortostatismo passivo a 75° in una paziente con MP e rari e sfumati sintomi da intolleranza ortostatica. FC, indica frequenza cardiaca; PA, pressione arteriosa. Si noti la presenza di marcata ipotensione ortostatica in presenza di incremento riflesso della FC parzialmente conservato.

del pranzo mentre è sconsigliata l'assunzione nel tardo pomeriggio in quanto potrebbe aggravare l'eventuale ipertensione clinostatica notturna.^{35,36} In questi pazienti complessi, spesso affetti da altre patologie croniche come il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa o l'insufficienza renale cronica è importante tenere in considerazione l'effetto di altri farmaci che il paziente deve assumere e che possono concorrere ad aggravare l'ipotensione ortostatica neurogena.

Nel paziente con interessamento del sistema nervoso autonomo l'assunzione di Levo-Dopa o farmaci dopa-agonisti, utilizzati principalmente nella MP ma anche nella DCL per trattare i disturbi motori, può determinare una severa ipotensione ortostatica dovuta principalmente alla ridotta resistenza vascolare sistemica da essi prodotta.^{57,58} Questo può aggravare o esacerbare i sintomi da intolleranza ortostatica soprattutto nelle prime ore del mattino e nel periodo post-prandiale limitando ulteriormente la mobilità e l'equilibrio e aumentando il rischio di cadute e/o di sincopi. In questi pazienti pertanto, è necessario trovare un equilibrio nel dosaggio e orario di assunzione della terapia con L-Dopa e dopa agonisti tra il trattamento dei disturbi motori (freezing, bradicinesia, tremore) e non la necessità di esacerbare l'intolleranza ortostatica.

Le terapie antidepressive e il trattamento dell'ansia, necessarie in molti pazienti con MP e soprattutto nei pazienti con DCL, può essere critica nei pazienti con disautonomia cardiovascolare. Tra i farmaci antidepressivi, andrebbero preferiti gli inibitori del reuptake della noradrenalina come la reboxetina.^{59,60} e/o della serotonina come la venlafaxina⁶¹ per gli effetti di vasocostrizione periferica che dovrebbero contrastare o comunque non aggravare l'ipotensione ortostatica. Sono invece da evitare gli antidepressivi triciclici per gli effetti anticolinergici e gli inibitori delle monoamino ossidasi.^{61,62} Il citalopram, inibitore selettivo del reuptake della serotonina, è uno dei farmaci di scelta per il trattamento dell'ansia in tali pazienti.⁶² Particolare attenzione deve essere rivolta all'uso di farmaci antipertensivi di cui il paziente potrebbe aver bisogno o per la presenza di ipertensione essenziale o per la presenza di ipertensione clinostatica dovuta alla disautonomia. I farmaci diuretici, i betabloccanti e i calcio antagonisti sono quelli che più di altri possono aggravare l'ipotensione ortostatica ed andrebbero evitati a vantaggio di antipertensivi a breve durata di azione, come ad esempio il captopril, la clonidina o i nitroderivati transdermici da posizionare la sera al momento di coricarsi e rimuovere al mattino prima di alzarsi dal

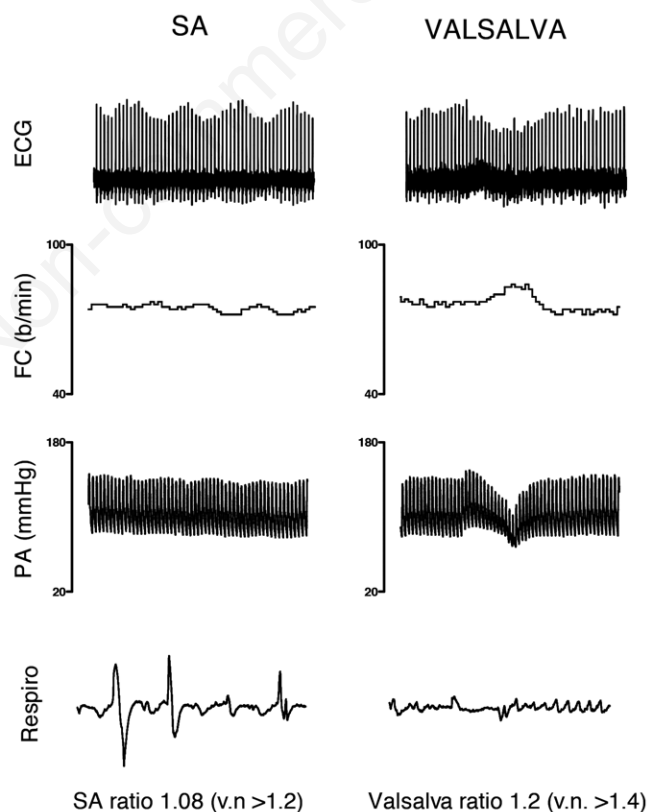


Figura 4. Stesso paziente di Figura 3, profilo emodinamico durante test dell'aritmia sinusale (6 atti respiratori al minuto) e durante manovra di Valsalva. Abbreviazioni come in Figura 3.

letto.^{35,36} Infine anche la terapia α -litica per il trattamento dell'ipertrofia prostatica e/o dei disturbi dello svuotamento vescicale può concorrere ad aggravare l'ipotensione ortostatica e devono essere presi in considerazione nel trattamento di questi pazienti.

Infine, è importante ricordare altri fattori che possono concorrere a sostenere e/o ad aggravare l'ipotensione ortostatica e i sintomi da intolleranza ortostatica quali l'età spesso avanzata, la disidratazione spesso favorita dal ridotto stimolo della sete, l'allettamento prolungato dovuto ad altre cause o in generale la ridotta mobilità.

Dopo aver utilizzato tutte le terapie non farmacologiche a disposizione per il trattamento dell'ipotensione ortostatica,^{35,36} ed aver effettuato una dettagliata informazione del paziente e dei caregivers su come gestire i sintomi da intolleranza ortostatica,^{35,36} è necessario un rigoroso approccio multidisciplinare che veda il neurologo, il medico internista, il cardiologo, il geriatra e il fisiatra operare in modo coordinato per consentire una adeguata impostazione e trattamento del paziente ed evitare che il trattamento per esempio del disturbo motorio possa aggravare o scatenare i sintomi non motori così frequenti in tali pazienti.⁶³

Nuove prospettive terapeutiche

E' stato precedentemente descritto che i pazienti MP presentano un profilo autonomo cardiovascolare precocemente alterato in particolare durante il mantenimento della stazione eretta.¹⁷ In un recente studio abbiamo evidenziato come la stimolazione meccanica plantare di due particolari punti del piede, noti per avere un ruolo importante nel cammino, quali la punta dell'alluce e la base della prima giunzione metatarsale,⁶⁴ in un gruppo di pazienti con MP senza ipotensione ortostatica migliora il movimento (lunghezza del passo, velocità del cammino e della rotazione sul posto) a 24 ore dalla stimolazione.⁶⁵ Dal punto di vista del profilo autonomo cardiovascolare abbiamo osservato che in clinostatismo, a distanza di 24 ore dalla stimolazione plantare l'indicatore di modulazione simpatica cardiaca (LF/HF) e vascolare (LF_{SAP}) in tali pazienti risultava ridotto rispetto alla condizione di partenza ad indicare una riduzione del tono simpatico cardiovascolare a riposo. Inoltre, l'incremento degli indicatori di modulazione simpatica cardiaca e vascolare durante lo stimolo ortostatico (Tilt a 75°) risultava maggiore rispetto alla condizione pre-stimolazione.⁶⁵ Collateralmente, ma di grande interesse clinico, è stata l'osservazione di una riduzione dei valori di pressione arteriosa in posizione supina a 24 ore dalla stimolazione. Pur non essendo ancora noti i meccanismi alla base delle osservazioni sperimentali, è possibile ipotizzare che la riduzione di modulazione simpatica cardiaca e vascolare e l'incremento di mo-

dulazione vagale cardiaca possano in parte spiegare la riduzione dei valori di pressione arteriosa osservati. Questi dati preliminari, che indicano una riduzione della modulazione simpatica cardiaca e vascolare a riposo e una più appropriata risposta autonoma cardiovascolare in risposta allo stimolo ortostatico dei pazienti con MP dopo la stimolazione plantare, aprono prospettive di studio interessanti non solo per il trattamento e/o la prevenzione dell'ipotensione ortostatica ma anche come ausilio nel trattamento dell'ipertensione clinostatica di pazienti con malattia neurodegenerativa.

Ruolo dell'ipotensione ortostatica nella prognosi della malattia di Parkinson e nella demenza a corpi di Levy

E' stato recentemente osservato che in pazienti con MP e DCL la presenza di ipotensione ortostatica si associa ad un'augmentata mortalità rispetto ai pazienti che non presentano sintomi e segni di interessamento del sistema nervoso autonomo.⁴⁶ Mentre nella MP la comparsa di ipotensione ortostatica come segno di interessamento del sistema nervoso autonomo è piuttosto tardiva rispetto all'esordio dei disturbi motori, nella DCL l'ipotensione ortostatica è più grave e compare abbastanza precocemente. Nella DCL, la cui la velocità di evoluzione è maggiore anche per la minore se non assente risposta alla terapia con L-Dopa, la comparsa di ipotensione ortostatica rappresenta un elemento prognostico negativo e si associa spesso a grave ipertensione clinostatica soprattutto notturna. Quest'ultima può aumentare il rischio di eventi cardiovascolari acuti anche se i meccanismi del danno cardiovascolare sembrano essere differenti da quelli dell'ipertensione essenziale e non sono completamente noti.⁵¹ Infine è noto che l'ipotensione ortostatica, che spesso caratterizza la MP e la DCL, è risultata essere un fattore di rischio indipendente di aumentata mortalità e morbidity cardiovascolare.^{54,66,67}

Bibliografia

1. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(5):584-9.
2. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(10):1470-1.
3. Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, *et al.* Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 2003;250(5):530-3.
4. Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, *et al.* Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;62(10):1804-9.

5. Auluk PK, Caraveo G, Lindquist S. Alpha-Synuclein: membrane interactions and toxicity in Parkinson's disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010;26:211-33.
6. Iwai A, Masliah E, Yoshimoto M, *et al.* The precursor protein of no-A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. *Neuron* 1995;14(2):467-75.
7. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, *et al.* Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388(6645):839-40.
8. Gross M, Bannister R, Godwin-Austen R. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Lancet* 1972;1(7743):174-6.
9. De Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA *et al.* Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45(12):2143-6.
10. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(6):525-35.
11. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014;29(13):1583-90.
12. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 2013;28(1):14-23.
13. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology* 2007; 27(5):494-506.
14. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO III, *et al.* Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 1997;336(10):696-702.
15. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, *et al.* Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58(8):1247-1255.
16. Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, *et al.* The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64(2):208-15.
17. Barbic F1, Perego F, Canesi M, *et al.* Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension* 2007;49(1):120-6.
18. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med* 2014;44(4):673-83.
19. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005;34(6):561-6.
20. Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology* 1996;47(5):1148-52.
21. Olichney JM, Galasko D, Salmon DP, *et al.* Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51(2):351-7.
22. Papka M, Rubio A, Schiffer RB. A review of Lewy body disease, an emerging concept of cortical dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10(3):267-79.
23. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, *et al.* Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurol* 2013; 70(11):1396-402.
24. Woodruff BK, Graff-Radford NR, Ferman TJ, *et al.* Family history of dementia is a risk factor for Lewy body disease. *Neurology* 2006; 66(12):1949-50.
25. Perry EK, Marshall E, Perry RH, *et al.* Cholinergic and dopaminergic activities in senile dementia of Lewy body type. *J Neurochem* 1990;55(4):1454-6.
26. Benarroch EE, Schmeichel AM, Sandroni P, *et al.* Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology* 2006;66(3):378-83.
27. Barber R, Panikkar A, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. *Int J Geriatr Psychiatry* 200;16 Suppl 1:S12-8.
28. Walter BL. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with movement disorders. *Cleve Clin J Med* 2008;75 Suppl2:S54-8.
29. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, *et al.* Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-72.
30. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004;3(2):93-103.
31. Kaufmann H, Goldstein DS. Pure Autonomic Failure: A restricted Lewy body synucleinopathy or early Parkinson disease. *Neurology* 2010;74(7):536-7.
32. Furlan R, Piazza S, Bevilacqua M, *et al.* Pure Autonomic Failure: complex abnormalities in the neural mechanisms regulating the cardiovascular system. *J Auton Nerv Syst* 1995;51(3):223-235.
33. Benarroch EE. Central Autonomic Control. In: *Primer on the Autonomic Nervous System*. 3th Ed. Croydon (UK): Elsevier; 2012. Pp 9-12.
34. Kenny RA, Shaw FE, O'Brien JT, *et al.* Carotid sinus syndrome is common in dementia with Lewy bodies and correlates with deep white matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(7):966-71.
35. R.Freeman. Neurogenic Orthostatic Hypotension. *N Engl J Med* 2008;358(6):615-24.
36. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 2008;7(5):451-8.
37. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, *et al.* COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc* 2012;87(12):1196- 1201.
38. P.Alboni, R.Furlan. In *Vasovagal Syncope*, chapt 12 examination in suspected vasovagal syncope pagg.137-154 Springer 2015.
39. D.Robertson and I.Biaggioni. *Disorders of the Autonomic Nervous System* Taylor & Francis, 15 set 1995.
40. Kujawa K, Leurgans S, Raman R, *et al.* Acute orthostatic hypotension when starting dopamine agonists in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2000;57(10):1461-3.
41. Schroeder C, Vernino S, Birkenfeld AL, *et al.* Plasma Exchange for Primary Autoimmune Autonomic Failure. *N Engl J Med* 2005;353(15):1585-90.
42. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, *et al.* Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med* 2000;133(5):338-347.
43. Amino T, Orimo S, Itoh Y, *et al.* Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Pathol* 2005;15(1):29-34.
44. Hokusui S, Yasuda T, Yanagi T, *et al.* A radiological analysis of heart sympathetic functions with meta-[123I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 1994;49(1):81-4.
45. Orimo S, Amino T, Itoh Y, *et al.* Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic

- ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2005; 109(6):583-8.
46. Kajsa Stubendorff, Dag Aarsland, Lennart Minthon and Elisabet Londos. The Impact of Autonomic Dysfunction on Survival in Patients with Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease with Dementia. *PLoS One* 2012;7(10):e45451.
 47. Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J, *et al.* Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2000;7(6):667-72.
 48. Haapaniemi TH, Pursiainen V, Korpelainen JT, *et al.* Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(3):305-10.
 49. Furlan R, Porta A, Costa F, *et al.* Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000;101(8):886-92.
 50. Barbic F, Heusser K, Marchi A, *et al.* Cardiovascular parameters and neural sympathetic discharge variability before orthostatic syncope: role of sympathetic baroreflex control to the vessels. *Physiol Meas* 2015;36(4):633-41.
 51. Shannon JR, Jordan J, Costa F, *et al.* The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension* 1997; 30: 1062-1067.
 52. Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, *et al.* Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. *Circulation* 2000;101(5):504-9.
 53. Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2011;3010(1-2):123-8.
 54. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, *et al.* Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmö Preventive Project). *Eur Heart J* 2010;31(1):85-91.
 55. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, *et al.* Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 2002;112(5):355-60.
 56. Jordan J, Shannon JR, Black BK, *et al.* The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation* 2000;101(5):504-9.
 57. Iwasaki S, Hamaguchi K, Iwasaki A, *et al.* Hypotensive effect of long-term levodopa in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1990;30(4):194-9.
 58. Noack C, Shroeder C, Heusser K, Lipp A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease Parkinsonism. *Relat Disord* 2014;20 (8):815-8.
 59. Muzerengi S, Clarke. Initial drug treatment in Parkinson's disease *CEBMJ* 2015;351:h4669.
 60. Sepede G, Corbo M, Fiori F, Martinotti G. Reboxetine in clinical practice: a review. *Clin Ter* 2012;163(4):e255-62.
 61. Vajda FJ, Solinas C. Current approaches to management of depression in Parkinson's Disease. *J Clin Neurosci* 2005;12(7):739-43.
 62. Richard H, McDermott MP, Kurlan R, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012;78(16): 1229-36.
 63. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, *et al.* The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease.
 64. Prätorius B, Kimmeskamp S, Milani TL. The sensitivity of the sole of the foot in patients with Morbus Parkinson. *Neurosci Lett* 2003;346(3):173-6.
 65. Barbic F, Galli M, Dalla Vecchia L, *et al.* Effects of mechanical stimulation of the feet on gait and cardiovascular autonomic control in Parkinson's disease. *J Appl Physiol* 2014;116(5):495-503.
 66. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, *et al.* Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. 2006;114(7):630-6.
 67. Berganzo KI, Diez-Arrola B, Tijero B, *et al.* Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with Parkinson's disease: are they related? *J Neurol* 2013;260 (7): 1752-6.

Ipertensione clinostatica

Alfonso Lagi,¹ Simone Cencetti²

¹Unità di Medicina Interna, Ospedale Villa Donatello, Firenze; ²Syncope Unit, Azienda USL Toscana Centro, Ospedale P. Palagi, Firenze, Italia

Introduzione

Nel 2003 veniva descritto un fenomeno che allora appariva insolito, quello della associazione fra ipertensione clinostatica e ipotensione in ortostatismo.¹ La osservazione era il frutto della misurazione sistematica della pressione arteriosa nelle due posizioni. Definito allora con l'espressione 'Hyp-Hyp phenomenon'² fu stabilita la sua incidenza nel 5,5% dei pazienti ipertesi afferenti ad un Centro di secondo livello per la diagnosi e la cura della ipertensione. La popolazione studiata aveva un'età media di 58 anni. Larghi studi di popolazione come il National Health and Nutrition Examination Survey II (NHANES) e uno studio sulla ipertensione sistolica (Systolic Hypertension in the Elderly Program) avevano già notato il fenomeno,^{3,4} sottolineando come la sua incidenza fosse differente per classe di età, si accentuasse nell'età anziana e variasse in funzione dei valori di pressione arteriosa.

Apparve subito chiaro che questo segno si poteva ricondurre ad una disautonomia. Successivamente fu messo a punto il concetto che la metà dei pazienti con ipotensione ortostatica (OH) presentavano una ipertensione clinostatica.^{2,5}

L'associazione di ipertensione e di OH, oltre ad essere insolito ha qualcosa di incomprensibile perché coesistono due condizioni opposte. In realtà questo significa che esiste un disturbo della regolazione pressoria come la incapacità a mantenere i valori di pressioni quando il paziente si mette in piedi oppure la incapacità a controllare gli alti valori di pressione

arteriosa quando si sdraia. E' possibile che i meccanismi fisiopatologici siano più di uno per alterata capacità omeostatica del baroriflesso in soggetti già ipertesi o per una insufficienza della componente simpatica che non permette l'adattamento delle resistenze vascolari in piedi⁶⁻⁸ e che si associa ad una ipersensibilità recettoriale da denervazione.^{9,10}

Anche sotto il profilo della clinica il quadro fisiopatologico non trova elementi per affermare una sua unicità poiché il Hyp - Hyp phenomenon si presenta in differenti malattie e quindi certamente sottende differenti meccanismi fisiopatologici.¹¹ Le malattie più frequenti in cui si manifesta sono le malattie disautonomiche: morbo di Parkinson (MP), Progressive Autonomic Failure (PAF), Multiple Systemic Atrophy (MSA), Demenza a corpi di Levy. Non tutti i casi di disfunzione autonoma si associano a Hyp-Hyp e l'incidenza varia nelle differenti malattie: nel 26% dei soggetti con MP e nel 50% dei pazienti con MSA.^{11,12} Infine non tutti i casi di OH hanno la ipertensione clinostatica per cui appare evidente che questi soggetti rappresentano una popolazione differente all'interno di coloro che soffrono di OH.²

L'ipertensione clinostatica è associata a volte con la disfunzione autonoma ma è possibile che il fenomeno Hyp-Hyp non sia limitato a queste malattie, poiché si trova anche nelle ipertensioni trattate con diuretici, nel feocromocitoma. Di fatto questi pazienti rappresentano una popolazione eterogenea che dimostra differenti diminuzioni dei valori pressori in ortostatismo, differenti variazioni della frequenza cardiaca e differenti sintomi e variabile danno d'organo (ipertrofia ventricolare, insufficienza renale encefalopatia vascolare e sincope).¹³ In particolare è stata studiata la risposta in vasocostrizione allo standing che permette una prima grande distinzione: i pazienti con ridotte resistenze periferiche sono disautonomici (MP, MSA, PAF) mentre quelli con resistenze elevate sono affetti da altre malattie (diuretici, feocromocitoma, stenosi dell'arteria renale, insufficienza renale cronica).¹⁴

Diagnosi

Il primo passo nel work up diagnostico è di stabilire i valori di pressione arteriosa in clino e ortostati-

Corrispondente: Alfonso Lagi, Unità di Medicina Interna, Ospedale Villa Donatello, via G. Mameli 44, 50131 Firenze, Italia.

Tel.: +39.055.583182.

E-mail: alfonso.lagi1@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Lagi e S. Cencetti, 2016

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(5):37-39

smo. E' buona pratica clinica misurare su entrambi gli arti e aspettare almeno tre minuti per prendere il valore in piedi. Mentre la ipertensione clinostatica si definisce con i cut off abituali, la OH si definisce come una variazione di almeno 20/10 mmHg di pressione. La frequenza cardiaca deve essere registrata perché rappresenta un altro elemento fondamentale per la diagnosi: nei pazienti disautonomici essa cambia di poco o niente in confronto ad un aumento nei non disautonomici.⁸ Successivamente devono essere prese in considerazione le interferenze farmacologiche: gli antipertensivi, in particolare i diuretici e gli α e β bloccanti, i nitrati, gli antidepressivi triciclici.

La valutazione delle resistenze periferiche è il terzo passo. La formula per calcolarle è semplice: $DBP + 1/3 SBP / \text{stroke volume}$, utilizzabile bedside. Importante è calcolare bene lo stroke volume con metodi ecocardiografico normalizzandolo per la superficie corporea. Il confronto fra i due valori, in clino e ortostatismo, fornisce una buona indicazione del meccanismo fisiopatologico sottostante.

Nella Tabella 1 sono riassunte le caratteristiche principali della diagnostica.

Si vorrà notare come la diagnosi di disautonomia non deve essere considerata certa ma probabile, poiché la conferma viene nel tempo e da una valutazione neurologica clinica e strumentale e come le resistenze periferiche indagate con la formula suggerita devono essere calcolate con precisione e considerate con cautela.

Ulteriori test non invasivi richiedono laboratori dedicati. Essi forniscono indicazioni più precise di quelli eseguiti bedside ma non possono essere considerati esaustivi per una diagnosi definitiva.

La ricerca della aritmia sinusale durante il respiro controllato, sei respiri al minuto, e la manovra di Valsalva (MV) sono test semplici e riproducibili. Nel primo la aritmia sinusale si calcola dividendo il più lungo intervallo R-R dell'elettrocardiogramma per il più corto. Normale è considerato un rapporto $>1,2$. La MV si esegue facendo soffiare contro resistenza, in genere 40 mmHg per 15 secondi. Nelle forme disautonomiche l'anomalia consiste in alterazione della fase II e nella mancanza dell'overshoot in fase IV. Per i dettagli si rimanda a pubblicazioni specializzate.¹⁵

Infine altri due dati possono aiutare nella comprensione del paziente e nella diagnostica. I pazienti con

disautonomia soffrono anche di ipotensione post prandiale, che si manifesta dopo circa 30 minuti dalla fine del pasto e inoltre una registrazione ambulatoriale della pressione arteriosa permette di cogliere il fenomeno di un valore di pressione arteriosa medio più elevato durante la notte, se il paziente sta disteso, rispetto al giorno quando, in piedi, attende alle sue attività.¹⁶

Terapia

Apparentemente esiste la difficoltà di mettere in atto una terapia ipotensivante di fronte a pazienti che sono normotesi o francamente ipotesi quando si mettono in piedi o attendono alle loro attività quotidiane. Questo fenomeno con i sintomi che ne conseguono (astenia, sincope) lasciano perplessi il medico e il paziente.

In realtà il trattamento di queste forme è solo sintomatico e la incertezza terapeutica esprime un problema reale. Non esiste un consenso se non quello di trattare l'ipertensione, preoccupati delle sue conseguenze a distanza.

In realtà il paziente soffre delle conseguenze della ipotensione allo stesso modo di quelle della ipertensione ma la sua prognosi è determinata dalla malattia causale.^{17,18}

Utilizzare degli accorgimenti nella vita di tutti i giorni può migliorare i valori pressori. Evitare la posizione supina durante il giorno e utilizzare sedie reclinabili così da limitare la ipertensione clinostatica e ridurre lo stimolo sul sistema renina - angiotensina - aldosterone e migliorare la natruresi.¹⁹ Un elenco degli accorgimenti più utilizzati è riportato nella Tabella 2.

Mancano dei trial sul trattamento terapeutico di questi pazienti e ci possiamo riferire solo all'esperienza personale e a casistiche limitate. Il consiglio è quindi di regolarsi con la terapia sui valori della pressione arteriosa misurata in piedi fino al raggiungimento di un valore compatibile con una condizione di benessere, così da evitare le conseguenze della ipotensione acuta. I farmaci ipotensivi devono essere somministrati da 30 a 45 minuti prima di assumere la posizione distesa e per evitare la ipertensione notturna. Sono consigliabili i nitrati in patch da applicare la sera o vasodilatatori (Nifedipina) o ACE inibitori short acting. Allo stesso modo i farmaci pressori dovrebbero

Tabella 1. Criteri diagnostici nella ipertensione clinostatica.

Riferimento diagnostico	Non disautonomici	Disautonomici (probabili)
Resistenze periferiche (ortostatiche vs clinostatiche)	Aumentate	Senza variazione
Frequenza cardiaca (ortostatica vs clinostatica)	Aumento	Scarso aumento (<10/15 bpm)
Interferenza farmacologica	Si	No
Età	Giovani	Anziani (>65 anni)

Tabella 2. Provvedimenti non farmacologici per ridurre le conseguenze della ipotensione ortostatica.

Evitare movimenti rapidi	Si permette l'adattamento del sistema autonomico
Evitare contrazione muscolare isometrica	Si diminuisce il ritorno venoso e si riduce la gettata sistolica
Favorire la contrazione isotonica	Si migliora il ritorno venoso
Contromanovre: <i>crossing legs, squatting e tensing muscle</i>	Si aumentano le resistenze arteriolari periferiche e si favorisce il ritorno venoso
Indossare calze elastiche e cinture addominali	Si aumentano le resistenze arteriolari nelle gambe e nell'addome
Ridurre la ipotensione post prandiale	Pasti piccoli, con pochi carboidrati e senza alcol

essere somministrati al mattino e avere un'azione limitata, nell'ordine delle 2-4 ore considerando che l'obiettivo della terapia è migliorare la qualità di vita e non di trattare la malattia causale.

Bibliografia

- Lagi A, Rossi A, Comelli A *et al.* Postural hypotension in hypertensive patients. *Blood Press.* 2003;12(5-6):340-4.
- Lagi A, Spini S. Clinostatic hypertension and orthostatic hypotension. *Clin. Cardiol.* 2010;33, 6, E10-E15
- Ching GW, Beevers DG. Hypertension. *Postgrad Med J.* 1991; 67:230-246.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991;265:3255-3264.
- Arnold AC, Biaggioni I. Management Approaches to Hypertension in Autonomic Failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21(5): 481-485.
- Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, *et al.* The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N Engl J Med.* 1993;329:1449-1455.
- Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, *et al.* Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension *Neurology.* 2003;60:1327-1332.
- Biaggioni I, Robertson, RM. Hypertension in orthostatic hypotension and autonomic dysfunction. *Cardiol Clin.* 2002; 20:291-301.
- Arnold AC, Biaggioni I. Management Approaches to Hypertension in Autonomic Failure *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21(5): 481-485.
- Shibao C, Raj SR, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, Black BK, Robertson D, Biaggioni I. Norepinephrine transporter blockade with atomoxetine induces hypertension in patients with impaired autonomic function. *Hypertension.* 2007; 50:47-53.
- Pathak A, Senard JM. Blood pressure disorders during Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Exper Rev Neurother.* 2006;6:1173-1180.
- Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, *et al.* Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension.* 2003;42:136-142.
- Garland EM, Gamboa A, Okamoto L, Raj SR, Black BK, Davis TL, Biaggioni I, Robertson D. Renal impairment of pure autonomic failure. *Hypertension.* 2009; 54:1057-1061.
- Lagi A, Cencetti S. Supine hypertension and orthostatic hypertension: is it causal or casual association? *Min Med.* 2008; 99:S66-S68.
- Bannister R, Mathias JC, eds. *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of Autonomic Nervous System.* 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press USA; 1992.
- Ejaz AA, Kazory A, Heinig ME. 24-hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension. *J.Clin.Hypertens.(Greenwich).* 2007; 9:952-955.
- Freeman R. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med.* 2008;358:615-624.
- Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S, *et al.* Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet.* 2000;355:725-726.
- Bannister R, Ardill L, Fentem P. An assessment of various methods of treatment of idiopathic orthostatic hypotension. *Q J Med.* 1969;38:377-395.

Neuropatie autonome

Alfonso Lagi

Unità di Medicina Interna, Ospedale Villa Donatello, Firenze, Italia

Definizione

Sono un gruppo di affezioni neurologiche accomunate dal coinvolgimento autonomo. L'interessamento del Sistema Nervoso Autonomo (SNA) può essere generalizzato o limitato ad una delle componenti o anche ad un solo distretto corporeo. Si distinguono così neuropatie simpatiche, parasimpatichie, enteriche ed oculari mentre sul piano anatomico-patologico la neuropatia si associa a lesioni degenerative del sistema nervoso centrale (SNC) o periferico (SNP).

I sintomi sono quindi molto diversi e a volte mischiati fra loro: l'ipotensione ortostatica e l'anidrosi segnano il coinvolgimento simpatico, l'intolleranza alla luce e la sindrome secca esprimono la presa del parasimpatico craniale, mentre il parasimpatico sacrale si esprime con disfunzione erettile, ritenzione urinaria, infine la gastroparesi e la stipsi esprimono una disfunzione del sistema nervoso enterico (SNE).

Si deve subito fare una precisazione sul problema diagnostico, ribadendo che se la disautonomia si manifesta con i sintomi sopra descritti, non tutte le volte che essi sono presenti si deve pensare alla disautonomia, anzi, al contrario, molte volte essi esprimono soltanto una patologia d'organo. La diagnosi di disautonomia è complessa e richiede la partecipazione di competenze neurologiche specificamente dedicate.

È necessario rifarsi ad uno schema nosografico, che potrebbe avere anche la dignità di essere considerato come una classificazione, per definire il campo di interesse del capitolo e intendersi sugli argomenti cui

si vuol fare riferimento. Il concetto portante è che la neuropatia autonoma può esprimersi con il coinvolgimento del SNA isolato, associarsi a patologia del SNC o del SNP. Si individuano così i tre gruppi elencati in Tabella 1.

Approccio clinico

Come in ogni manifestazione morbosa quello che il medico deve inizialmente valorizzare è la modalità di esordio dei sintomi e la loro associazione.

Allo stesso modo anche le NA hanno un modo prevalente di manifestarsi che ne permette la individuazione. Nella Tabella 2 è riferito uno schema che permette un orientamento sull'esordio e l'andamento clinico delle NA.

Il sintomo che accomuna le NA è la *ipotensione ortostatica* (OH), la riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica di 20 e 10 mmHg nel passaggio dal clino all'ortostatismo (1). Essa può essere asintomatica quando i valori di pressione sistolica in ortostatismo si mantengono al di sopra di 100 mmHg o sintomatica. I pazienti lamentano astenia, vertigine, senso di testa vuota e sono soggetti a sincopi. Molti associano anche la ipotensione post prandiale (2).

Per lo stesso segno e per gli stessi sintomi più meccanismi patogenetici sono in causa. Nelle forme simpatichie pure si tratta di un difetto di vasocostrizione nel distretto della muscolatura scheletrica e del distretto splancnico. Nelle forme di NA associate a patologia del SNC si crea una incapacità dell'arco baroriflesso a svolgere la sua funzione per una lesione in una qualche sede del percorso: la lesione è nel midollo spinale ventrolaterale per la MSA, nei neuroni simpatici spinali pregangliari per il MP, nei gangli autonomi per la ganglioneuropatia autoimmune e negli assoni periferici per la neuropatia a piccole fibre.

Il *coinvolgimento della ghiandola sudoripare* è un evento frequente e associato ai disturbi della regolazione cardiovascolare nella forme di NA associate a malattie degenerative croniche del SNC. La attività termoregolatoria e la sudorazione infatti è mediata dal sistema nervoso simpatico attraverso la conduzione colinergica dei recettori muscarinici delle ghiandole sudoripare. In funzione della distribuzione delle ghiandole

Corrispondente: Alfonso Lagi, Unità di Medicina Interna, Ospedale Villa Donatello, via G. Mameli 44, 50131 Firenze, Italia.
Tel.: +39.055.583182.
E-mail: alfonso.lagi1@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Lagi, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(5):40-44

sudoripare e del loro coinvolgimento si sviluppa un livello di gravità dell'anidrosi che può interessare parti del corpo o anche esprimersi con iperidrosi compensatorie o intolleranza al calore (3). La *vescica neurologica* si esprime con iper o ipo attività detrusoriale, quindi con la possibilità di urgenza minzionale con o senza incontinenza e nicturia, oppure con incompleto svuotamento vescicale e aumentato residuo post minzionale, ritenzione e minzione da rigurgito. Anche in questo caso la lesione neurologica può essere la conseguenza di una lesione afferente (neuroni parasimpatici sacrali) o della trasmissione colinergica. La *disfunzione erettile e eiaculatoria* si accompagna frequentemente alla vescica neurologica basandosi sugli stessi meccanismi patogenetici. Infine anche la funzione intestinale, che è regolata dal SNE modulato dal vago e dal simpatico paravertebrale, può essere coinvolta con sintomi a carico del tratto digestivo superiore (anoressia, nausea, vomito) e inferiore (diarrea o stipsi severe).

L'approccio diagnostico alla NA si basa sull'anamnesi e sull'esame obiettivo. Si valorizzeranno la reattività pupillare alla luce e si cercherà la presenza di ipotensione ortostatica dopo almeno tre minuti di ortostatismo. Successivamente la parola passa al laboratorio e numerosi sono i test necessari per una ricerca esauriente.

Il settore più impegnativo della diagnostica è la esecuzione di test autonomici per i quali è necessario un laboratorio dedicato e l'esperienza dagli operatori. Essi servono per confermare la diagnosi e definirne il livello di gravità. I casi più frequenti in cui essi sono utilizzati sono la definizione della compromissione autonoma nel morbo di Parkinson, nelle neuropatie periferiche e nelle ganglioneuropatie, per definire la progressione della malattia e stabilire l'efficacia dei farmaci.

La *funzionalità sudomotoria* include il *test del sudore* qualitativo e quantitativo che definisce l'integrità o la compromissione delle vie nervose sudomotorie centrali o periferiche e permette di individuare una compromissione parasimpatica.

I test che definiscono il controllo autonomico al cuore e ai vasi: deep breathing, manovra di Valsalva, 15:30 e infine il tilt test con tutte le sue applicazioni (4-6).

La elettromiografia trova indicazione nella definizione delle neuropatie e ganglioneuropatie periferiche mentre la Risonanza Magnetica permette una valutazione delle malattie del SNC. Ogni specialità infine porta i suoi contributi con test specifici, come la urodinamica in urologia, la motilità gastro intestinale per la gastroenterologia e la polisonnografia per la neurologia. Alla ricerca della eziologia le evenienze più semplici sono elencate nella Tabella 3.

Tabella 1. Schema delle neuropatie autoimmuni.

SNA isolato		SNA associato a SNC	SNA associato a SNP	
Acuto o subacuto	Ganglioneuropatia autoimmune	Multiple System Atrophy	Neuropatie sensitive e/o motorie e/o dolorose acute o croniche	Diabete Amiloidosi Deficit Vit B12 Tossiche Infettive Canalopatie del Na
	Paraneoplastica	Demenza a corpi di Lewy	Ganglioneuropatie sensoriali	Connettiviti Paraneoplastiche
Progressiva cronica	Pure Autonomic Failure	Morbo di Parkinson Encefalopatie Familiari Malattia da prioni	Poli radicolopatie Sindrome di Ross	Sindrome di Guillain Barré Porfiria Anidrosi segmentale, Pupilla di Adie

Tabella 2. Schema delle modalità di esordio delle neuropatie autonome.

	SNA isolato	SNA associato a SNC	SNA associato a SNP
Acute	Ganglioneuropatie Paraneoplastiche		Tossiche
Subacute			Guillain Barré Infettive
Croniche		M. di Parkinson (MP) Demenza a corpi di Lewy Multiple Systemic Atrophy (MSA)	Diabete Amiloidosi
Progressive	Pure Autonomic Failure (PAF)		Carenziali

Sinucleinopatie neurodegenerative

Sono riunite sotto questa dizione molte malattie degenerative del SNC caratterizzate da inclusioni intracellulari contenenti alfa-sinucleina. Esse si associano alla patologia autonoma.

Comprendono, la *multiple systemic atrophy*, la demenza a corpi di Lewy, la *pure autonomic failure* e il morbo di Parkinson (MP).

Multiple systemic atrophy (atrofia multisistemica)

È una malattia caratterizzata da disautonomia, parkinsonismo, atassia cerebellare e/o segni piramidali. Ha un'incidenza di 3/100.000 anni persona nella popolazione generale superiore a 50 anni (7). La diagnosi non è mai immediata e si basa sulla raccolta dei segni e sintomi compatibili e sulla esclusione di altre patologie concomitanti e infine sulla progressione del quadro clinico. Secondo i criteri attuali, la diagnosi probabile di MSA si può prospettare in un soggetto adulto, che abbia associazione di disautonomia, definita dalla incontinenza urinaria o disfunzione erettile e dalla ipotensione ortostatica, con segni e sintomi extrapiramidali in particolare una sindrome parkinsoniana e una sindrome cerebellare con un carattere progressivo per quanto riguarda il movimento e la postura (8). I sintomi sono insidiosi e di poca rilevanza all'inizio, mostrando una progressione nell'arco di 5 - 15 anni, il che ne indica il livello di gravità e ne determina la prognosi (9).

La storia naturale della malattia prevede la comparsa precoce della disfunzione urinaria, sintomi peraltro aspecifici (urgenza minzionale, disuria e incompleto svuotamento vescicale) e orientativi di patologie urologiche. E' solo successivamente, quando compare la ipotensione ortostatica, che si pone il sospetto della malattia. La OH è importante e spesso sintomatica e mal tollerata, frequentemente causa della richiesta di intervento terapeutico da parte dell'interista. Essa riflette il coinvolgimento dei neuroni pregangliari simpatici e di quelli simpato eccitatori

centrali, localizzati nella parte rostrale e ventrolaterale del midollo allungato (10).

I sintomi urinari e quelli gastrointestinali quando più raramente presenti, possono essere indagati con esami strumentali come la urodinamica e la la elettromiografia dello sfintere anale che mostrano irregolarità funzionali indicative di un disordine neurologico complesso e non settoriale (11,12).

Malattie a corpi di Lewy

I corpi di Lewy sono delle inclusioni citoplasmatiche all'interno del neurone che disloca gli altri componenti. Si tratta di una masserella eosinofila il cui componente strutturale principale, ma non unico, sono fibrille di alfa - synucleina. I neuriti di Lowy sono dei neuriti anormali che contengono filamenti di alfa synucleina. Entrambi marcano malattie degenerative e si trovano in differenti parti del sistema nervoso, periferico e centrale, definendo la neuropatia da alfa synucleina che può variare da casi asintomatici, alla PAF, al PD e alla demenza a corpi di Lewy (13).

Pure autonomic failure

La prima descrizione della malattia è del 1925 e fu indicata come ipotensione ortostatica idiopatica per sottolineare l'importanza del sintomo nella sua caratterizzazione, dato che vale ancora oggi. Si tratta di una malattia progressiva a prognosi infausta ad esordio fra 50 e 70 anni in cui si associano alternativamente componenti autonome di tipo gastrointestinale, vescicale e sessuale. La diagnosi quindi prevede un periodo abbastanza lungo di disturbi autonomi isolati e solo dopo qualche anno i pazienti sviluppano sintomi extrapiramidali, cerebellari o cognitivi. La malattia è una condizione di deficit simpatico tonico puro. I corpi di Lewy si accumulano nelle cellule dei gangli autonomi, così che ne sono coinvolti gli assoni post gangliari, nei gangli simpatici periferici e nei nervi simpatici cutanei. La presenza di anticorpi contro i recettori della acetilcolina dei gangli nicotinici (quindi simpatici) fa considerare questa malattia come una forma cronica di ganglioneuropatia acuta autoimmune.

Tabella 3. Test diagnostici di screening.

Test	Malattia
Glicemia	Diabete mellito
TSH	Ipo Ipertiroidismo
Vitamina B12	Carenziali
Protidogramma e immunofissazione	Amiloidosi
Autoanticorpi SSA e SSB	Sindrome di Sjogren
Antic antirecettore acetilcolina, anti Hu, P/Q	Sindromi paraneoplastiche
Catecolamine e dopamina plasmatiche	Forme degenerative

Morbo di Parkinson

La disautonomia gastrointestinale è il coinvolgimento autonomico più importante del MP. La stipsi può precedere di qualche anno la comparsa dei sintomi motori. La fuoriuscita dalla bocca della saliva può esprimere una disfagia oro faringea più che una ipersecrezione poiché le ghiandole salivari sono spesso vittime della deposizione dei corpi di Lewy e quindi ipofunzionanti. La OH incide nel 50% dei pazienti ma tende ad essere asintomatica fino a stadi avanzati della malattia, accentuata dalla terapia dopaminergica. In alcuni pazienti la OH si presenta invece precocemente e grave (14). I sintomi urinari si accompagnano con elevata frequenza.

Si può riflettere sul fatto che nella PAF, nella MSA e nel MP i sintomi sono gli stessi ma con differente espressività tali da aver fatto distinguere i due quadri morbosi fin dall'inizio delle rispettive descrizioni. Alla fine quindi appare giustificato considerare varianti di uno stesso processo morboso degenerativo.

I reperti urodinamici, la estensione dell'anidrosi, l'imaging strutturale (RM) e funzionale (SPECT) dell'encefalo si utilizzano per la diagnosi differenziale.

Demenza a corpi di Lewy

Caratteristici della malattia sono le sincopi, le cadute associate a disautonomia cardiovascolare che si associano a decadimento cognitivo progressivo. La OH si trova nel 50% dei pazienti insieme ai sintomi genitourinari.

Neuropatie autoimmuni

Si caratterizzano per una disautonomia acuta o subacuta con interessamento di tutti i distretti.

Ganglioneuropatie autonome autoimmuni (pandisautonomia)

Si caratterizza per una pandisautonomia che si sviluppa nel corso di giorni o qualche settimana in soggetti asintomatici. Può seguire temporalmente un'infezione virale, un intervento chirurgico o una vaccinazione. Tutti i sistemi autonomici possono essere coinvolti: il simpatico, il parasimpatico e l'enterico ma la loro presa può essere di differente intensità e non contemporanea. I pazienti possono guarire spontaneamente ma un terzo può presentare esiti.

Il meccanismo patogenetico è legato alla presenza di anticorpi anti recettore dell'acetilcolina dei gangli simpatici così che la trasmissione nei gangli autonomi è bloccata (15). Il titolo anticorpale definisce la gravità della forma. In non tutti i pazienti è possibile il rilievo degli anticorpi. Un cancro occulto, in particolare un adenocarcinoma o una neoplasia polmonare a piccole cel-

lule (16), può essere il fattore eziologico della malattia, in altri casi essa coesiste con altre malattie autoimmuni come la miastenia gravis (17). La maggioranza dei pazienti si giovano della somministrazione di immunoglobuline, del plasma exchange, di terapie farmacologiche (prednisone, rituximab e azatioprina).

Neuropatia diabetica autonoma

È certamente la più nota per la frequenza del diabete, anche se la malattia coinvolge solo una minoranza di soggetti. Essa si può manifestare in modo differente a seconda dell'impegno neurologico: la polineuropatia sensitivo motoria, la più frequente, la neuropatia dolorosa e la neuropatia autonoma pura. L'incidenza stimata da un centro di riferimento terziario e diagnosticata con la massima disponibilità dei test di laboratorio dice che essa colpisce 17% dei diabetici tipo 1 e il 34% del tipo 2 (18,19).

Rara è l'incidenza della ipotensione cronica e della OH poiché la neuropatia autonoma si esprime con manifestazioni cardiache (tachicardia a riposo, intolleranza all'esercizio) e con disturbi gastroenterici e urogenitali, i più frequenti. Il modo più utilizzato per ricorrere ad una diagnosi si basa sulla esecuzione dei test cardiovascolari, in particolare il deep breathing test, e su quelli sudomotori che permette la diagnosi anche nel soggetto asintomatico. La neuropatia autonoma gastrointestinale, attraverso la dismotilità gastrica e intestinale, può influenzare il controllo glicemico, i disturbi intestinali, dalla diarrea acquosa all'incontinenza possono modificare la qualità di vita. La disfunzione erettile incide moltissimo, anche isolatamente fino al 90% dei casi. Infine la disidrosi e la iperidrosi compensatoria con la sudorazione gustativa completano il quadro sintomatologico (20).

La presenza della neuropatia autonoma peggiora la prognosi sia per la morbilità che per la mortalità.

Neuropatia amiloide

Si manifesta nelle forme primitive, associate a macroglobulinemia e mieloma e nella forma familiare, spesso legata alla mutazione per la transtiretina.

È il paradigma della NA poiché il coinvolgimento del SNA è molto frequente, direi una costante clinica. Essa infatti si manifesta in modo eterogeneo: con polineuropatia sensitivo motoria o distale (10%), nella forma autonoma pura dolorosa (65%) o non dolorosa (20%); più rara la neuropatia senza coinvolgimento autonomico (5%) (21). La NA può essere sintomo di esordio di una amiloidosi sistemica o comparire durante il decorso. Ha una prognosi negativa sulla sopravvivenza anche se l'introduzione in terapia di melphalan, prednisone e il trapianto di stem cells autologhe l'hanno sensibilmente migliorata.

Neuropatia dolorosa a piccole fibre

Il coinvolgimento delle fibre post gangliari come quello delle fibre nocicettive è alla base di questa neuropatia che si manifesta con dolore localizzato, anidrosi distale e disfunzione vasomotoria. La localizzazione è nelle parti distali del copro.

Essa vive di vita autonoma ma si associa al diabete, all'amiloidosi, alla infezione HIV e alla malattia di Fabry o ad una canalopatia per il sodio. (22)

Conclusioni

L'ampio spettro della clinica della neuropatia autonoma richiede un grande impegno alla ricerca dei sintomi 'nascosti' e alla definizione della eziologia. Spesso il coinvolgimento di competenze di branche differenti è indispensabile. La fatica vale la pena quando si arrivi ad una terapia che diventa determinante per il recupero della qualità di vita.

Bibliografia

- Freeman, R. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton. Neurosci.* 2011; 161, 46-48.
- Mathias, C. J. et al. Differential blood pressure and hormonal effects after glucose and xylose ingestion in chronic autonomic failure. *Clin. Sci. (Lond.)* 1989; 77, 85-92.
- Cheshire, W. P. & Freeman, R. Disorders of sweating. *Semin. Neurol.* 2003; 23, 399-406.
- Low, P. A. Testing the autonomic nervous system. *Semin. Neurol.* 2003; 23, 407-421.
- Freeman, R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117, 716-730.
- Hilz, M. J. & Dutsch, M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 2006; 33, 6-20.
- Wenning, G. K., Ben Shlomo, Y., Magalhaes, M. et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117, 835-845.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy *Neurology.* 2008;71(9):670-6.
- Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):264-74.
- Benarroch, E. E., Smithson, I. L., Low, P. A. & Parisi, J. E. Depletion of catecholaminergic neurons of the rostral ventrolateral medulla in multiple systems atrophy with autonomic failure. *Ann. Neurol.* 1998;43, 156-163.
- Kirchhof K, Apostolidis AN, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res.* 2003 Aug;15(4):293-8.
- Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, et al. Colonic transit time, sphincter EMG, and rectoanal videomanometry in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2004 Aug;19(8):924-9.
- Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Arizona Parkinson's Disease Consortium. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010 Jun;119(6):689-702.
- Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2011 Nov 15;310(1-2):123-8.
- Vernino S1, Low PA, Fealey RD, et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med.* 2000 Sep 21;343(12):847-55.
- Winkler, A. S., Dean, A., Hu, M. et al. Phenotypic and neuropathologic heterogeneity of anti-Hu antibody-related paraneoplastic syndrome presenting with progressive dysautonomia: report of two cases. *Clin. Auton. Res.* 2001;11, 115-118.
- McKeon, A., Lennon, V. A., Lachance, D. H., et al. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibody: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Arch. Neurol.* 2009;66, 735-741.
- Tesfaye S1, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010 Oct;33(10):2285-93.
- Ziegler, D., Gries, F. A., Spuler, M. & Lessmann, F. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. J. Diabetes Complications* 1992; 6, 49-57.
- Watkins PJ. Facial sweating after food: a new sign of diabetic autonomic neuropathy *Br Med J.* 1973 Mar 10;1(5853):583-7.
- Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2008 Nov;83(11):1226-30.
- McKeon A, Benarroch EE. Autoimmune autonomic disorders. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:405-16.

Ipotensione e sincope

Simone Cencetti

Syncope Unit, Azienda USL Toscana Centro, Ospedale P. Palagi, Firenze

Introduzione

Sincope, presincope e cadute sono presentazioni cliniche che si associano notoriamente a varie condizioni di ipotensione cronica, con le caratteristiche di ipotensione acuta e transitoria su cronica (1).

Il dato è costantemente riportato, ma la epidemiologia non appare definita quantitativamente nella letteratura scientifica. Questo non deve sorprendere, poiché il burden clinico per l'Internista non consiste nel determinare il rischio di sincope in un paziente con una forma nota di ipotensione cronica, bensì nel ricercare se l'episodio acuto sincopale sottintenda una sottostante ipotensione cronica e, nel caso ciò sia verificato, nel condurre l'appropriata flow chart diagnostica e nell'intraprendere l'adeguato percorso di terapia. Ciò nonostante, si sottolinea come venga riportata in letteratura una incidenza media di almeno 7 sincopi/anno nei pazienti con ipotensione neurogena (2).

La ricerca di ipotensione ortostatica nella sincope

Nel panorama delle diverse forme di ipotensione ortostatica, le forme prevalenti da ricercare nel paziente con sincope sono rappresentate dalla ipotensione cronica costituzionale, dalla ipotensione ortostatica neurogena, dalla ipotensione non neurogena secondaria ad ipovolemia (da farmaci e non) ed a disfunzione endocrina (3-6).

Frequentemente la presentazione non è rappresentata dall'episodio acuto, bensì da una storia di stanchezza cronica, di sensazioni presincopali ricorrenti e

di discomfort posturale ortostatico, laddove gli episodi sincopali (uno o più) emergono solo all'anamnesi: questo è particolarmente vero per le forme legate alla ipotensione cronica costituzionale, che ha un vissuto interpretato più frequentemente sulla base del disagio e del discomfort cronico, piuttosto che sugli episodi critici ormai riconosciuti come tipici ed interpretati senza allarme dai pazienti, che sono in prevalenza giovani o giovani adulti. In tutte le forme l'episodio sincopale può essere valorizzato soprattutto alla prima esperienza.

La raccolta anamnestica, per ricercare una eventuale ipotensione ortostatica che sottenda all'episodio sincopale, deve valorizzare:

- sintomi od episodio critico legati al raddrizzamento od alla postura eretta prolungata (tutte le forme)
- sincopi collegate a minzione ed evacuazione (tutte le forme)
- sincopi periprandiali (non nella ipotensione cronica costituzionale)
- esposizione a farmaci vasodilatatori od ipovolemizzanti (forme secondarie non neurogene) o ad analoghi dopaminergici (alcune forme neurogene)
- presenza di riscontri di ipertensione in clinostatismo (forme neurogene)
- palpitazioni (frequentemente assenti nelle forme neurogene)
- ciclo mestruale nel caso di donne fertili nelle quali si sospetti una ipotensione correlata a gravidanza

Entrando maggiormente nello specifico, si deve sottolineare come la ipotensione cronica costituzionale venga spesso associata a sindromi cosiddette "funzionali", pur senza esserne mai stati chiaramente dimostrati i comuni meccanismi fisiopatologici od essere stati individuati chiari valori di cut off che leghino l'entità delle ipotensione alla comparsa dei sintomi (7). E' dunque evidente che un paziente, in genere una giovane donna, con sincope che presenti anche sintomi psicologici, o "fatigue", o colonpatia funzionale, o fibromialgia debba essere vista in primis come inquadrabile in questa forma, così come una in paziente con storia di questi sintomi di accompagnamento debba essere ricercata nell'anamnesi la presenza di sincopi.

Nell'affrontare la raccolta anamnestica del paziente con manifestazioni sincopali ortostatiche e/o peripran-

Corrispondente: Simone Cencetti, Syncope Unit, Azienda USL Toscana Centro, Ospedale P. Palagi, Firenze.
E-mail: simone.cencetti@uslcentro.toscana.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright S. Cencetti, 2016

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(5):45-47

diali, ci si trova ad affrontare l'ostacolo della adeguatezza mnesica e cognitiva, nonché della spesso concomitante presenza di riduzione del tono muscolare, delle attività motorie abituali e dell'introito fluido ed alimentare, trattandosi sovente di soggetti di età più avanzata. Due dati rivestono particolare importanza: l'esposizione a farmaci vasodilatatori od ipovolemizzanti e l'eventuale riscontro di elevati valori pressori clinostatici.

La ricerca di sintomi suggestivi per forme secondarie ad insufficienza corticosurrenalica cronica ed a feocromocitoma viene trattata nel capitolo delle ipotensioni croniche non neurogene, e gli stessi criteri là esposti valgono per intraprendere una eventuale ricerca di queste forme nei pazienti con sincope non cardiogena. Preme invece sottolineare l'importanza di ricerca nella storia di ematuria, melena, ematochezia, rettorragia, dispepsia o menometrorragie, poiché ipotensione ortostatica e sincope possono caratterizzare stati di anemia ad insorgenza più o meno acuta.

Fisopatologia della sincope nella ipotensione cronica

Laddove la classificazione ESC prevede meccanismi definiti come sincope ortostatica (i.e. da progressivo decremento dei valori di pressione sistemica, e quindi di perfusione cerebrale, fino al raggiungimento di livelli critici) (8), è preferibile ricordare come il meccanismo neuromediato o vasovagale rappresenti un fenomeno pressoché ubiquitario nella popolazione, perciò l'episodio vasovagale può inserirsi anche nella progressione di una ipotensione ipovolemica o neurogena (9). I pazienti con ipotensione neurogena vengono descritti come portatori di un adattamento della curva della autoregolazione cerebrovascolare, che rende loro molto più tolleranti alla progressiva ipotensione posturale, mentre la natura stessa della malattia vede la loro autoregolazione dinamica meno pronta a stimoli ipotensivanti bruschi, come dimostrato dalla letteratura (10,11). E' questo il motivo per il quale un paziente con ipotensione cronica neurogena o farmaco-indotta riesce a tollerare l'ortostatismo senza andare incontro a sincope, anche per lunghi periodi, nonostante il disagio e la "fatigue" posturali, a patto che non venga meno la capacità critica di interpretare questi sintomi, come può avvenire per il deterioramento cognitivo legato alla malattia di fondo od alla età avanzata. D'altro canto, gli stessi pazienti appaiono particolarmente suscettibili a stimoli ipotensivanti acuti quali la minzione, l'evacuazione dell'alvo od il pasto (12).

Percorsi diagnostici

Il soggetto giovane con ipotensione cronica costituzionale presenta una anamnesi caratteristica, che non

deve comunque escludere i necessari passi della valutazione iniziale (8), rappresentati anche da esame obiettivo, ECG ed emocromo, elettroliti e troponina. Infatti, questa condizione non esclude la eventuale coesistenza di altri moventi per la sincope, quali, ad esempio, anemia, iponatriemia o QT lungo. Intraprendere un percorso diagnostico per i pazienti con ipotensione ortostatica disautonomica richiede l'invio ad un centro specialistico dedicato, come emerge chiaramente dai capitoli precedenti. Nondimeno, l'età media più avanzata di questi soggetti comporta necessariamente la presenza di comorbilità. La valutazione internistica deve perciò mirare a rilevare tutti quei segni che richiedano un completamento diagnostico non meramente indirizzato alla valutazione autonoma, poiché l'episodio critico può dipendere da altra condizione organica invece che dalla sola ipotensione ortostatica. Fra questi segni non bisogna dimenticare: pallore, stato di cute e mucose, trofismo muscolare, ritmo del respiro, presenza di edemi, stasi del piccolo circolo, mental impairment, diuresi, deficit neurologici focali, difetti di coordinazione motoria; inoltre, non si può prescindere dalla valutazione dell'ECG di base e dei reperti ematochimici. Merita una sottolineatura l'eventuale presenza di overtreatment di una eventuale ipertensione clinostatica concomitante.

Trattamento

Non esistono trial sulla terapia specifica per la sincope che avvenga acutamente su una ipotensione cronica. La terapia deve essere mirata alla malattia di fondo. E' comunque comune convinzione, supportata solamente dalla esperienza individuale di numerosi centri dedicati di secondo livello, che i benefici di una espansione della volemia efficace, mediante l'incremento della introduzione di liquidi ed un supplemento salino o di steroide mineralattivo possa ridurre le recidive sincopali (13-15). Il ricorso alle manovre isometriche di contropressione è stato validato su più studi, anche multicentrici, nella sua efficacia nel prevenire le recidive sincopali (16,17), ma rimane più facilmente attuabile, per ovvie ragioni, nei giovani con ipotensione cronica costituzionale che non nei pazienti anziani con limitazioni motorie e/o cognitive. Il sostegno della pressione sistemica con metodi posturali o contenitivi, nonché la cura della quantità, della composizione e della frequenza dei pasti, possono ridurre le recidive nella ipotensione cronica neurogena, come riportato nei capitoli dedicati, solamente perché agiscono sulla ipotensione posturale di fondo.

Bibliografia

1. Hainsworth R. Syncope and fainting: classification and pathophysiological basis. In: Mathias CJ, Bannister R.

- Autonomic Failure. Oxford University Press, new York. 1999: 428-26.
2. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, et al. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J Emerg Med.* 2002;20: 497-501.
 3. Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? *BMJ* 1989; 298: 660-2.
 4. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21:69-72.
 5. Steven Rosansky. Is Hypertension Overtreatment a Silent Epidemic? *Arch Intern Med.* 2012;172:1769-70.
 6. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:848-60.
 7. Goldberg E, Comstock G, Graves C. Psychosocial factors and blood pressure. *Psychol Med* 1980;10:243-55.
 8. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-71.
 9. Nwazue VC, Satish RR. Confounders of vasovagal syncope: orthostatic hypotension. *Cardiol Clin* 2013; 31: 89-100.
 10. Thomas DJ, Bannister R. Preservation of autoregulation of cerebral blood flow in autonomic failure. *J Neurol Sci* 1980; 64: 205-12.
 11. Lagi A, Bacalli S, Cencetti S et al. Cerebral autoregulation in orthostatic hypotension. A transcranial Doppler study. *Stroke.* 1994 Sep;25:1771-5.
 12. R.Freeman. Neurogenic Orthostatic Hypotension. *N Engl J Med* 2008;358:615-24.
 13. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 2002;112:355-60.
 14. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 2008;7:451-8.
 15. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Biaggioni I. Management of Hypertension in the Setting of Autonomic Failure. A Pathophysiological Approach. *Hypertension*, 2005;45:469-76.
 16. van Lieshout JJ, Ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet* 1992;339:897-8.
 17. van Dijk N, Quartieri F, Blanc, J-J, et al. Effectiveness of Physical Counterpressure Maneuvers in Preventing Vasovagal Syncope. The Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1652-7.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell' *Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*, coordinata dalla Dr.ssa Paola Gnerre.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell' *Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica. La selezione è a cura dell'Editor-in-Chief, Prof. Roberto Nardi.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia e margini* 2,54 cm. *Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la Rassegna (*Review*): i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredata da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F. +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5,
27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Publicato: dicembre 2016.

Non-commercial use only