

## HIPERTROFIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ – GENERALITĂȚI FIZIOPATOLOGICE

**Rodica Negru-Cemortan**, cerc. șt. stagiar, **Alexandru Cărăuș**, dr. hab. în medicină, șef laborator, **Angela Marina**, cerc. șt. stagiar, **Liuba Popescu**, dr. în medicină  
Institutul de Cardiologie, Laboratorul de hipertensiune arterială

*Hipertrofia miocardului reprezintă un proces fiziologic ce se dezvoltă ca răspuns la provocările aduse de modificările condițiilor de funcționare ale sistemului cardiovascular și ale organismului în general. Hipertensiunea arterială, stenoza aortică sunt cauzele principale ale apariției hipertrofiei ventriculare stângi (HVS), de rând cu afecțiunile genetice, precum e cardiomiopatia hipertrofică. Inițial, creșterea cantitativă și calitativă a unităților funcționale ale mușchiului cardiac este în stare să compenseze cerințele crescute față de cord. Dar, după cum orice proces adaptiv, în anumite condiții, poate evolua spre etapa de maladaptare, și HVS poate să se transforme într-un factor patologic. Aceasta se întâmplă atunci când sistemele menite să asigure buna funcționare a acestei mase crescute de miocard nu mai sunt capabile de a o face.*

Hipertrofia ventriculară se caracterizează prin creșterea masei miocitare (hipertrofie) și a conținutului matricei extracelulare (fibroză). În cadrul acestor procese au loc hipertrofia cardiomiocitelor, proliferarea fibroblaștilor, a celulelor endoteliale, a celulelor netede vasculare, acumularea excesivă de colagen în spațiul interstițial, fibroza perivasculară, dar și includerea apoptozei cu pierderea miocitelor. Numărul de arteriole și capilare, însă, rămâne neschimbat. Densitatea capilarelor în miocardul hipertrofiat fiind redusă, distanța de difuzie a oxigenului, a substanțelor nutritive, a metaboliților crește și se produce un dezechilibru între aportul și consumul de energie în miocard. În celula contractilă are loc o creștere disproporțională a organelor față de volumul celulei. Din cauza creșterii forțelor de presiune asupra pereților arteriolarilor de către un miocard hipertrofiat, în condițiile creșterii tensiunii arteriale, se mărește compresia vaselor mici în timpul sistolei, în special în regiunea subendocardială, sunt restricționate posibilitățile de vasodilatare. Ca rezultat, miocardul hipertrofiat suferă din ce în ce mai des de episoade scurte de ischemie, ceea ce favorizează trecerea treptată spre metabolismul anaerob. Dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi rezultă în creșterea presiunii parietale, a necesarului de oxigen, în apariția disfuncției endoteliale a mușchiului cardiac și a arterelor coronariene, reducerea rezervei coronariene și apariția angorului pectoral, indiferent de prezența aterosclerozei coronariene. La fel, acestea sunt și condiții pentru dereglarea proceselor electrofiziologice, cu apariția diverselor forme de disritmii și tulburări de conducere. Evoluția acestor procese maladaptive este disfuncția diastolică și, în final, disfuncția sistolică a miocardului ventriculului stâng.

Există un număr impresionant de studii ce se referă la problema hipertrofiei miocardului, ele demonstrând relația strânsă a HVS cu evenimentele cardiovasculare fatale și non-fatale: moartea subită, infarctul miocardic, ictusul, insuficiența cardiacă cronică – sistolică și diastolică, cardiopatia ischemică, apariția disritmiilor cardiace. La ora actuală, HVS este considerată un factor potent și independent de risc cardiovascular, alături de hipertensiunea arterială, nivelul colesterolului ș.a. Conform expresiei plastice a unor cercetători americani, Julius M. Gardin și Michael S. Lauer [1] **hipertrofia ventriculară stângă trebuie considerată un „ucigaș silențios, pe deplin controlabil și tratabil”**. Hipertrofia ventriculară stângă necesită a fi evaluată prin examene seriate ECG și, probabil, examen ecocardiografic de rutină, iar terapia antihipertensivă trebuie să fie „croită” în conformitate cu capacitatea ei de a reduce severitatea hipertrofiei VS [2, 3, 4].

Incidența HVS crește odată cu vârsta, indiferent de nivelul TA și de masa corporală. Se estimează că la bărbații de peste 65 de ani ea reprezintă circa 25%, iar la femeile de aceeași vârstă – 33%. Printre pacienții cu HTA gr. I incidența HVS e de 10%, iar printre cei cu HTA gr. III – de 90%.

**Dovezi statistice.** Primele dovezi statistice referitor la rolul predictor al HVS demonstrate electrocardiografic (ECG – HVS) pentru mortalitatea de toate cauzele vin din binecunoscutul Framingham Heart Study, apoi – din Bronx Longitudinal Aging Study, care au demonstrat că ECG – HVS mărește riscul ajustat vârstei de cardiopatie ischemică (CPI) de >3 ori, de evenimente

cardiovasculare de 4-7 ori, de moarte subită de 3-5 ori. Analiza unui alt studiu, NHANES II, ce a inclus aprecierea a 28 000 de persoane, cu vârsta de 6 luni-74 de ani, înrolați în anii 1976 -1980 și urmăriți pe o perioadă de aproximativ 18 ani, confirmă concluziile precedente: după excluderea setului de factori de risc tradiționali, s-a demonstrat că prezența HVS dublează riscul morții de CPI și de alte patologii cardiovasculare. Pe parcursul primilor 5 ani de la apariția hipertrofiei ventriculare stângi, rata mortalității la bărbați va atinge 33%, iar la femei – 21%. Studiul NHANES II a demonstrat că persoanele normotensive cu HVS au un risc egal sau chiar mai mare de mortalitate din CPI sau din alte boli cardiovasculare decât cel al persoanelor hipertensive cu HVS. La fel, aceste persoane au o rată mai mică de supraviețuire pentru decese din CPI decât hipertensivii fără HVS [5, figura 1, 2].

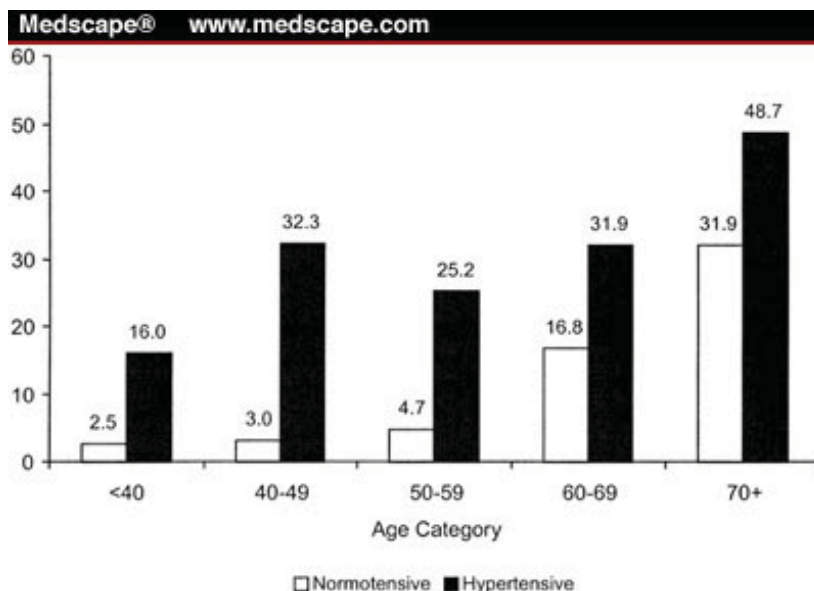


Figura 1. Prevalența HVS la 1000 populație după vârstă și statutul de hipertensiv

Statutul de normotensiv e definit drept TAS< 140 și TAD<90 mm Hg și în lipsa medicației antihipertensive (studiul NHANES II).

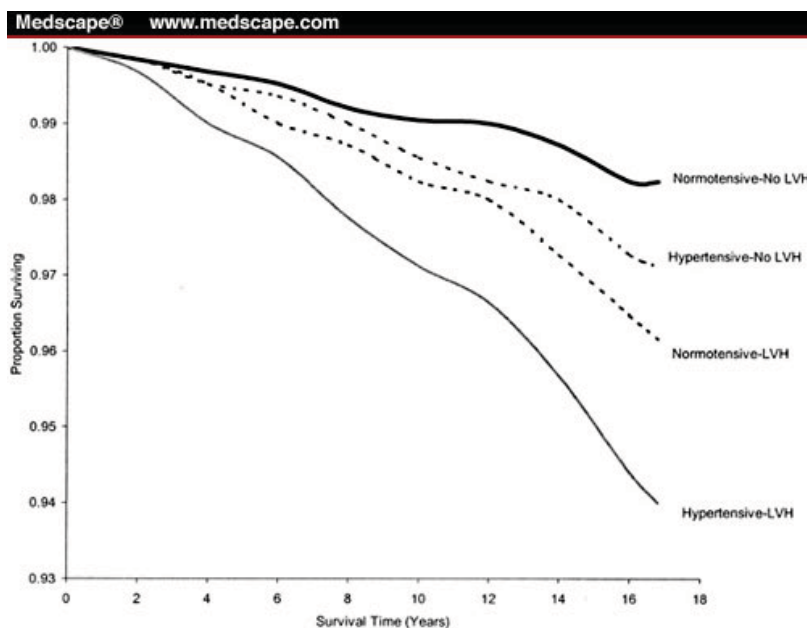


Figura 2. Probabilitatea supraviețuirii, ajustată după vârstă (studiul NHANES II), la normotensivii fără HVS, la hipertensivii fără HVS, la normotensivii cu HVS și la hipertensivii cu HVS

Hipertrofia ventriculară stângă se dezvoltă de la o vârstă precoce și este în relație cu hipertensiunea arterială primară, cu masa corporală, cu rasa (predomină la copiii de rasa neagră), cu nivelul înalt de

colesterol. Conform rezultatelor studiului PAS 2009, în care au fost înrolați 139 de copii cu vârste de 3-21 de ani, diagnosticați cu HTA primară, HVS era prezentă la 60% din cei 35 de copii negri incluși în studiu și la 37% din ceilalți, de alte rase [6].

Într-o relatare recentă pentru *Heartwire*, Solomon ș.a. prezintă rezultatele unei metaanalize a mai multor trialuri, din care reiese că HVS e depistată la aproximativ 30% din pacienții cu hipertensiune arterială. Fiind asociată unui risc sporit de mortalitate și morbiditate cardiovasculară, HVS este un predictor fidel al evenimenrelor cardiovasculare. În acest context, valoarea predictivă a HVS e depășită doar de factorul de vârstă. Regresia HVS (conform studiilor, observată deja la 3 luni de tratament) duce la scăderea riscului cardiovascular global, indiferent de reducerea nivelului tensiunii arteriale *per se* [7].

### **Criterii de diagnostic, patogenie, mecanisme genetice**

#### **Criterii de diagnostic ECG**

- Indicele Sokolov-Lyon ( $SV1+RV5/RV6 > 35$  mm), pentru persoane de peste 40 de ani;
- Criteriul Cornell ( $RaVL+SV3 > 28$  mm la bărbați și  $> 20$  mm la femei);
- Criteriul Gubner-Underleider ( $R1+SIII > 25$ mm);
- $RaVL > 11$ mm ș.a.

Obezitatea se asociază cu apariția hipertrofiei anatomice VS, și reduce sensibilitatea criteriilor de voltaj. În această situație, e mai veridic criteriul Cornell.

**Criterii ecocardiografice.** Ecocardiografia e o metodă de 5-10 ori mai sensibilă în detectarea HVS, în comparație cu electrocardiografia. Conform datelor EcoCG, HVS e prezentă la 20-60% din hipertensivi și la 0-10% din normotensivii fără afectare cardiovasculară. Pentru aprecierea hipertrofiei miocardului sunt utilizate diverse formule – R. Devreux și N. Reichek, 1977; Levy, G. de Simone ș.a. În raport cu suprafața corporală, se consideră hipertrofie VS un indice al masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS)  $> 125$ g/m<sup>2</sup> la bărbați și  $> 110$  g/m<sup>2</sup> la femei, iar în raport cu înălțimea,  $> 143$ g/m și  $> 102$  g/m, respectiv.

HVS, tradițional, e divizată în două tipuri: concentrică și excentrică. Hipertrofia concentrică se dezvoltă ca răspuns la o solicitare de presiune asupra peretelui ventricular, iar substratul anatomic e reprezentat de îngroșarea filamentelor miofibrilelor. Hipertrofia excentrică e prezentă în solicitarea cu volum și e cauzată de alungirea cardiomiocitelor și de adăugarea unor sarcomere noi la miofibrilele existente, fără îngroșarea miofibrilelor. Examenul ecocardiografic, în baza calculului MMVS (masa miocardului ventriculului stâng) și a grosimii relative a pereților VS, estimate după formula  $2 \times PP / DTDVS$  (PP – grosimea peretelui posterior, DTVS – diametrul telediastolic VS), permite divizarea în 4 variante de geometrie VS:

- *varianta normală* - IMMVS normal și grosimea relativă  $< 0,45$ ;
- *remodelare concentrică* – IMMVS normal, grosimea relativă  $> 0,45$ ;
- *HVS concentrică* – IMMVS majorat, DTDVS normal, grosimea relativă  $> 0,45$ ;
- *HVS excentrică* – IMMVS majorat, DTDVS majorat, grosimea relativă  $< 0,45$ .

*Hipertrofia concentrică VS* e prezentă la pacienții cu rezistența vasculară periferică crescută, cu debit cardiac subnormal, presiune pulsatilă crescută cauzată de rigiditatea peretelui vascular. Rezerva coronariană e redusă la astfel de pacienți.

*Hipertrofia excentrică VS* se asociază dilatării cavității VS, creșterii debitului cardiac, rezistenței vasculare periferice reduse, presiunii pulsatile relativ reduse, cauzate de o compleanță arterială relativ păstrată și de absența unor reacții vasospastice pronunțate [8].

E binecunoscut faptul că pronosticul pacienților cu HVS concentrică e mai rezervat, ei având o probabilitate de 30% de complicații cardiovasculare în următorii 10 ani.

### **Mecanisme patogenetice**

**Nivelul tensiunii arteriale** este factorul hemodinamic determinant al dezvoltării hipertrofiei ventriculare stângi, iar corelația între valorile medii ale tensiunii arteriale, determinate la monitorizarea ambulatorie 24 de ore, și gradul de hipertrofie e mai strânsă decât cu valorile obținute la măsurări întâmplătoare. Valorile nocturne TA, cât și cele determinate imediat post-efort fizic au o importanță mai mare asupra creșterii masei miocardului VS, spre deosebire de valorile diurne ale TA. Din punct

de vedere fiziologic, **TA centrală** (TA în aortă) reflectă mai bine interacțiunea ventriculului stâng cu sistemul circulator, decât TA periferică. Cu toate că acest subiect necesită prezentări detaliate, ne vom limita doar la câteva momente:

1. Valoarea prognostică a nivelului TA periferice (sistolice, diastolice, pulsatile) diferă de la o categorie de vârstă la alta. Persoanele tinere, cu artere foarte elastice, pot avea valori mari ale TA periferice, datorită fenomenului de amplificare (amplificarea este rezultatul numeroaselor reflectări și amplificări ale unde pulsatile la propagarea ei de-a lungul vaselor, de la centru spre periferie, astfel încât TA sistolică și TA pulsatile sunt mai mari în artera humerală decât în artera carotidă și în aortă). **Rigiditatea arterială**, determinată de raportul colagenului și elastinului, cât și de modificarea organizării spațiale, în special a primului, crește în primul rând cu vârsta. De aceea TA sistolică periferică a unei persoane sub 50 de ani nu are o valoare prognostică de risc atât de înaltă, precum cea a unei persoane de peste 60 de ani.

2. Rigiditatea arterială crește, indiferent de vârstă și de valorile TA, în prezența obezității, fumatului, dislipidemie, alterării toleranței la glucoză, a diabetului zaharat tip I și II, a sindromului metabolic, a diversilor factori genetici, cât și în cadrul altor afecțiuni: insuficiență renală terminală, disfuncție renală moderată, artrită reumatoidă, vasulită sistemică, lupus eritematos, hiperparatiroidism. În aceste situații, are loc creșterea preponderentă a TA centrale, favorizându-se astfel apariția hipertrofiei miocardului.

3. Rigiditatea arterială, deci și posibilitatea apariției precoce a HVS, e mai mare la femeile în menopauză, la persoanele sedentare, la cei născuți hipoponderali.

Mai multe studii au arătat o incidență mai mare a HVS la **bărbați** și la persoanele de **rasă neagră**, indiferent de nivelul TA. **Obezitatea** cauzează o creștere a tonusului simpatic, dereglări ale hemodinamicii sistemice, modificări de structură ale cordului și ale vaselor, care duc la dezvoltarea HVS, în special la femei.

**Consumul sporit de sare**, posibil prin mecanismul de creștere a volumului intravascular, induce creșterea presarcinii și apariția HVS. **Alcoolul**, în cantități mari, poate fi implicat în dezvoltarea HVS prin mărirea tonusului simpatic și prin influențe toxice directe asupra celulelor musculare netede ale peretelui vascular.

Toate situațiile ce provoacă **activarea sistemului renin-angiotensină** au un rol important în dezvoltarea HVS. Stimularea receptorilor AT 1 de către angiotensina II mărește expresia factorilor de proliferare, inducerea endotelinei, a factorului de creștere insulin-like. Angiotensina II provoacă eliberarea norepinefrinei, creând vasoconstricție și măbind în felul acesta rezistența periferică vasculară.

**Rezistența la insulină** este un factor independent al dezvoltării hipertrofiei ventriculare stângi. În ultimii ani a apărut conceptul de *cardiomiopatie insulin-rezistentă*, una din manifestările căreia este și HVS [9]. Posibilele căi fiziopatologice ar fi, în acest caz, dereglările transportului transmembranar ionic, cu creșterea sensibilității celulelor musculare netede vasculare la efectele norepinefrinei, angiotensinei II, creșterea concentrației intracelulare de sodium și reducerea celei de potasiu. Ulterior, are loc expresia genelor responsabile de proliferarea celulară, provocând astfel hipertrofia pereților arteriolari, creșterea secundară a rezistenței periferice și întărirea reacțiilor hipertensive.

**Concentrația crescută a hormonului paratiroidean, a hormonului de creștere** s-au dovedit a fi factori ce provoacă HVS. Posibil, stimularea hormonului glandei paratiroide, de rând cu dereglarea metabolismului calciului și fosforului, ce apar precoce în evoluția bolii renale cronice, sunt explicații ale dezvoltării unei hipertrofii marcate VS la persoanele cu astfel de afecțiuni [10, 11]. Calcifierea este un component tipic al aterosclerozei, dar, la persoanele cu disfuncție renală cronică, calciul se depozitează în abundență în lamina elastică internă a pereților arteriali, provocând eventual scleroză la nivelul aortei, în sistemul circulator și în arterele coronare. În același timp, multe afecțiuni renale se asociază cu HTA propriu-zisă, astfel adăugându-se și mecanismul cel mai important de declanșare a hipertrofiei ventriculare.

**Inflamația** este un mecanism intens studiat în ultimul timp, iar relația sa cu dezvoltarea HVS ar putea fi explicată prin influența leucocitelor ce elimină în țesuturi metaboliți activi ai oxigenului capabili să distrugă factorul endothelial de relaxare – NO.

Toate mecanismele relatate mai sus indică nu doar la căile de apariție și progresare a hipertrofiei ventriculare, dar și la posibilele metode de tratament ale ei, și, în special, devine evident rolul substanțelor capabile să influențeze sistemul renin - angiotensină, funcția endotelială, insulinoresistența, metabolismul ionilor ș.a. [12].

**Aspecte genetice ale HVS.** Este cunoscut și bine studiat mecanismul genetic al hipertrofiei ventriculare stângi în cardiomiopatia hipertrofică. La moment, au fost identificate 9 gene responsabile pentru modificările proteinelor contractile ale sarcomerilor, și anume ale lanțurilor grele de beta-miozină, troponina cardiacă T, troponina I, alfa-tropomiozina, proteina-ligand C.

În același timp, devine tot mai clar că există o *predispoziție genetică și pentru dezvoltarea hipertrofiei VS în cazul hipertensiunii arteriale*. Severitatea hipertrofiei ventriculare stângi nu corespunde mereu duratei și nivelului hipertensiunii arteriale, prezenței altor factori. Mai mult, unele persoane cu HTA au modificări histologice, similare celor din CMPH, iar, în mod aparent paradoxal, cardiomiopatia hipertrofică poate exista și fără hipertrofie VS.

În prezent sunt studiate o serie de *gene-candidate pentru HVS în hipertensiunea arterială*:

- gene ce reglează hemodinamica – receptorii adrenergici, sistemul renin-angiotensină, sensibilitatea la sodium;
- gene ce reglează structura miocardului: proteinele sarcomerilor- miozina, actina, troponina, colagenul;
- gene ce reglează hormonii și factorii de creștere: sistemul renin-angiotensină, peptide natriuretice, factorul de creștere al fibroblaștilor;
- gene ce reglează transportul de calciu: calmodulina, fosfolamban, calcineurin.

Dintre genele enumerate, cele mai studiate sunt genele proteinelor sistemului renin-angiotensină. Anume acest sistem deține rolul-cheie în apariția și progresarea HVS. Este cunoscut polimorfismul acestor gene, diversele variante de mutații, unele aspecte ale răspândirii geografice, relația de asociere în anumite situații cu dezvoltarea precoce a aterosclerozei aortei, cu frecvența infarctului miocardic, cu dislipidemiile. De exemplu, genotipul DD al genei fermentului de conversie al angiotensinei se asociază cu o dezvoltare mai frecventă a HVS și a bolilor cardiovasculare în general, în comparație cu genotipul I/D.

O cunoaștere profundă a mecanismelor de dezvoltare și progresare a unui proces patologic ajută la găsirea căilor de influență asupra sa, orice verigă din acest lanț de evenimente fiind o eventuală țintă de acțiune terapeutică. Hipertrofia ventriculară rămâne a fi un domeniu în care mai există loc pentru studiu și pentru noi descoperiri.

#### Referințe bibliografice

1. 4. Gardin JM, Lauer MS. Left ventricular hypertrophy: The next treatable, silent killer? *JAMA* 2004; 292: 2396-2398.
2. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al for the LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343-2349.
3. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-2356.
4. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) Study in Hypertension. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
5. David W. Brown, MSc, Wayne H. Giles, MD, MSc, Janet B. Croft, PhD; Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University; Cardiovascular Health Branch, Division of Adult and Community Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga. Left Ventricular Hypertrophy as a Predictor of Coronary Heart Disease Mortality and the Effect of Hypertension. *American Heart Journal* 2000; 140(6 2000).
6. PAS 2009:Annual Meeting. May7, 2009. Black Children With Primary Hypertension Have High Risk for Ventricular Hypertrophy - Martha Kerr.
7. Laboratory Investigation. 2010; 90(4): 520-530.2010 Nature Group, 04/23/2010.
8. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению. Ж. Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. Москва, 2007, 111-112.

9. Ronald M Witteles, MD; Michael B. Fowler, D, FACC. Insulin-Resistant Cardiomyopathy: Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. J AM Coll Cardiol. 2008; 51(2):93-102. 2008).
10. Anne Le, PharmD, RPH. Tackling the Myths and Realities of Calcium Supplementation in CKD: An Expert Interview With Sophie A. Jamal, MD, PhD. 11/14/2008.
11. Serum Phosphorous, Kidney Function Predict CAC - Reed Miller, from Clinical Journal of the American Society of Nephrology, November 5, 2009.
12. George W. Booz. Putting the Brakes on Cardiac Hypertrophy Exploiting the NO-cGMP Counter-Regulatory System. Hypertension 2005; 45:341-346.

#### **Rezumat**

Articolul prezintă o trecere în revistă a literaturii de ultimă oră în problema hipertrofiei ventriculare stângi și a abordării acesteia în calitate de factor de risc cardiovascular, cu oferirea datelor statistice, descrierea succintă a metodelor de bază de diagnostic, a mecanismelor fiziopatologice și genetice de evoluare a acestui proces din unul adaptiv spre unul maladaptiv.

#### **Summary**

The article presents a review of the most recent data on the topic of the left ventricular hypertrophy as a potent cardiovascular risk factor, with the presentation of the statistical data, the brief description of diagnostic methods, of physiopathological and genetic mechanisms in the evolution of an adaptive process into a maladaptive one.

#### **Резюме**

Статья является обзором последних данных литературы о гипертрофии левого желудочка в качестве фактора риска сердечно-сосудистой патологии, с представлением статистических данных, описанием основных методов диагностики, физиопатологических и генетических механизмов превращения адаптивного процесса в патологический.